

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РАДИОЛОГИИ И ХИРУРГИЧЕСКИХ
ТЕХНОЛОГИЙ ИМЕНИ АКАДЕМИКА А.М. ГРАНОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЦЕНТР СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ВИДОВ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ
(ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ) ИМЕНИ Н.П. НАПАЛКОВА»

На правах рукописи

АРТЕМЬЕВА

Елизавета Владимировна

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ЛЕЧЕНИЯ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО
В УСЛОВИЯХ СОВРЕМЕННОЙ ПРАКТИКИ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Моисеенко Федор Владимирович
доктор медицинских наук, доцент

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1 Эпидемиология рака легкого	14
1.1.1 Заболеваемость.....	14
1.1.2 Смертность	15
1.1.3 Прогностические факторы	15
1.2 Принципы терапии рака легкого	16
1.2.1 Системная лекарственная терапия немелкоклеточного рака легкого в первой линии	17
1.2.2 Системная лекарственная терапия немелкоклеточного рака легкого во второй линии	20
1.3 Иммунотерапия	21
1.3.1 Механизм действия иммунотерапии.....	21
1.3.2 Оценка эффективности иммунотерапии в онкологии.....	27
1.3.3 Критерии RECIST 1.1	28
1.3.4 Критерии IrRC	29
1.3.5 Критерии IrRECIST	30
1.3.6 Критерии iRECIST	32
1.3.7 Псевдопрогрессирование и гиперпрогрессирование	32
1.4 Регистрационные исследования препаратов для иммунотерапии в первой линии	33
1.5 Регистрационные исследования препаратов для иммунотерапии во второй линии	43
1.6 Сравнение результатов регистрационных исследований и реальной практики	45

1.7 Заключение	47
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	50
2.1 Материал.....	50
2.1.1 Характеристика включенных в исследование пациентов.....	50
2.1.2 Методы лечения и обследования пациентов.....	52
2.1.3 Критерии оценки ответа солидных опухолей на лечение (RECIST 1.1).....	57
2.1.4 Клиническая характеристика включенных в анализ пациентов.....	59
2.1.5 Материал и методы непрямого сравнительного исследования эффективности «вынужденно сокращенного» цикла иммунотерапии	66
2.1.6 Материал и методы исследования сравнение результатов лечения больных неоперабельным немелкоклеточным раком легкого в рамках клинических исследований и в стандартной клинической практике.....	68
2.2 Статистические методы	76
Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	77
3.1 Оценка эффективности первой линии терапии немелкоклеточного рака легкого.....	77
3.2 Оценка эффективности второй линии терапии немелкоклеточного рака легкого.....	83
3.3 Анализ влияния иммунотерапии на общую выживаемость	85
3.4 Оценка затрат на лечение в зависимости от режима лекарственной терапии.....	89
3.4.1 Оценка затрат на лечение в зависимости от режима лекарственной терапии первой линии	89
3.4.2 Оценка затрат на лечение в зависимости от режима лекарственной терапии во второй линии	94

3.5 Оценка эффективности сокращенного курса иммунотерапии немелкоклеточного рака легкого.....	95
3.6 Сравнение результатов лечения больных неоперабельным немелкоклеточным раком легкого в рамках клинических исследований и в стандартной клинической практике	96
3.7 Клинические примеры.....	103
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	116
ВЫВОДЫ.....	125
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	127
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	128
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	129
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	131

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Рак легкого занимает лидирующие позиции в структуре смертности среди всех злокачественных новообразований [2]. Опухоли легкого принципиально подразделяются на мелкоклеточный рак легкого (МРЛ), составляющий до 20% и немелкоклеточный (НМРЛ), встречающийся значительно чаще – на его долю приходится до 80%. В свою очередь, НМРЛ является крайне гетерогенным заболеванием как с морфологической (т.е., с молекулярно-генетической), так и с клинической точки зрения, что определяет сложность алгоритмизации всех применяемых подходов. Так, в лечении различных стадий рака легкого могут применяться все существующие методы противоопухолевого лечения: хирургическое, лучевое и лекарственное. В отличие от многих других солидных опухолей, при раке легкого возможно использование всех видов лекарственной терапии (цитостатической, таргетной, иммунной). Существующие в настоящее время алгоритмы лекарственной терапии базируются на клинических рекомендациях, разработанных профессиональным сообществом и одобренных Минздравом Российской Федерации.

Формирование клинических рекомендаций (RUSSCO, AOP) осуществляется на основании результатов многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований. Особенностью большинства крупных клинических исследований являются жесткие критерии, применяемые для отбора «сохранных» пациентов без выраженной сопутствующей патологии. В реальной клинической практике основная часть пациентов не соответствует данным требованиям, что заставляет поднять значимый вопрос о соответствии результатов лечения, продемонстрированных в исследованиях и получаемых в рутинной практике.

В рамках данной научной работы был проведен ретроспективный когортный анализ эффективности различных вариантов лекарственного лечения рака легкого, основанного на клинических рекомендациях, который отображает имеющиеся на сегодняшний день успехи системной лекарственной терапии в реальной клинической практике. Кроме того, отображена зависимость показателей выживаемости и времени без прогрессирования от затрат на лечение. Произведена попытка сопоставления эффективности противоопухолевой лекарственной терапии в различных условиях финансирования, в частности, при проведении лечения в рамках клинических исследований и в условиях обязательного медицинского страхования – при использовании метода псевдорандомизации.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на все достижения последних десятилетий в разработке противоопухолевой лекарственной терапии НМРЛ, заболеваемость и смертность от данного злокачественного новообразования по-прежнему остаются на очень высоком уровне. На сегодняшний день все варианты противоопухолевого лекарственного лечения, которые могут быть использованы в терапии пациентов с НМРЛ, регламентированы клиническими рекомендациями: как российскими (RUSSCO, АОР), так и международными (ESMO, NCCN). Однако ряд терапевтических опций в каждом конкретном клиническом случае достаточно широк и вариабелен по своему спектру. Каждый из режимов лечения имеет многочисленные различия по стоимости, потенциальной эффективности, токсичности и переносимости. Более того, данные стандарты формируются на базе проведенных крупных клинических исследований, однако имеется выраженная разница в когортах пациентов в сравнении с рутинной клинической практикой. Все вышеизложенное обосновывает целесообразность проведения оптимальной селекции пациентов в отношении выбора режима противоопухолевой лекарственной терапии.

Цель исследования

Улучшение отдаленных и непосредственных результатов лечения больных неоперабельным немелкоклеточным раком легкого без наличия активирующих мутаций путем оптимизации выбора противоопухолевой лекарственной терапии.

Задачи исследования

1. Изучить влияние различных вариантов первой линии противоопухолевой лекарственной терапии у больных неоперабельным НМРЛ без активирующих мутаций на показатели выживаемости в реальной клинической практике.
2. Проанализировать показатели выживаемости у пациентов неоперабельным НМРЛ при использовании ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в рамках второй линии лекарственной терапии в реальной клинической практике.
3. Сравнить общую продолжительность жизни у больных неоперабельным НМРЛ без активирующих мутаций, которым проводилась терапия ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, с аналогичным показателем у группы пациентов, получавших только химиотерапию.
4. Оценить соотношение результатов эффективности лечения и затрат на противоопухолевую лекарственную терапию на примере первой и второй линий у пациентов с неоперабельным НМРЛ без активирующих мутаций.
5. Определить влияние сокращенного курса монотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа в рамках первой линии лечения неоперабельного НМРЛ на отдаленные показатели эффективности.
6. Сравнить эффективность лечения пациентов с неоперабельным НМРЛ без активирующих мутаций, получавших терапию в рамках клинических исследований и в стандартной клинической практике с использованием метода псевдорандомизации.

Научная новизна исследования

- Впервые для популяции больных НМРЛ Российской Федерации получены результаты оценки эффективности различных вариантов терапии первой и второй линий, проведенных на основании клинических рекомендаций в условиях рутинной практики без селекции больных по общесоматическому статусу и сопутствующим заболеваниям.
- Впервые в условиях клинической практики при использовании ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в первой и второй линиях системной лекарственной терапии неоперабельного НМРЛ без наличия активирующих мутаций продемонстрировано одинаковое влияние на общую продолжительность жизни.
- Установлено, что сокращение длительности монотерапии ИКТ иммунного ответа в первой линии лечения пациентов неоперативным НМРЛ без наличия активирующих мутаций не оказывает негативного влияния на показатели выживаемости пациентов.
- Впервые проведено сравнение сходных по клинически значимым прогностическим факторам групп больных, получавших лечение в рамках клинических исследований и в рутинной практике. Продemonстрировано увеличение медианы ВБП независимо от применения новейших противоопухолевых средств относительно рутинной практики.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные данные после внедрения в клиническую практику позволят оптимизировать тактику лечения больных неоперабельным немелкоклеточным раком легкого без наличия активирующих мутаций и улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что в ходе данной работы было впервые продемонстрировано отсутствие тенденции к уменьшению

отдаленных показателей эффективности сокращенного курса монотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа в рамках первой линии лечения неоперабельного НМРЛ без наличия активирующих мутаций, что определяет необходимость дальнейшего изучения данного вопроса и рассмотрение возможности проведения более крупных исследований. Определено статистически значимое увеличение медианы ВБП у пациентов с неоперабельным НМРЛ без активирующих мутаций, получавших терапию в рамках клинических исследований по сравнению с реальной клинической практикой.

Методология и методы исследования

Анализ эффективности различных вариантов лекарственной терапии рака легкого был проведен на основании собранных ретроспективно клинических данных о больных, зарегистрированных в медицинской информационной системе и получавших лечение по поводу неоперабельного НМРЛ на базе ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова».

В анализ включено 287 пациентов с морфологически верифицированным неоперабельным НМРЛ без активирующих мутаций, получавших первую или вторую линию терапии с 2018 по 2019 гг. в рамках обязательного медицинского страхования. Также в исследование включена группа пациентов (90 человек), получавших терапию в рамках клинических исследований с 2018 по 2019 гг. В связи с невозможностью достижения однородности групп методом псевдорандомизации, группа пациентов, получавших лечение в рамках ОМС, была расширена до 344 пациентов (добавлено 114 пациентов), получавших лечение в рамках ОМС в 2020 г. Подробнее об этом см. главу 3.4.

Ретроспективный когортный анализ оценки эффективности различных методов лекарственной терапии НМРЛ в реальной практике был проведен на основании ЧОО, ВБП, ОВ.

Базу данных формировали и наполняли с применением MS Excel. Статистическая обработка осуществлялась в программном пакете GraphPad Prism и SPSS (IBM SPSS Statistics v.20). Для описания данных применялись методы дескриптивной статистики и соответствующее графическое отображение. Выбор методов описания и визуализации зависел от типа переменных и распределения данных.

Расчет стоимости лечения был произведен на основании тарифов для законченных клиничко-статических групп (КСГ), выставленных на отдельного пациента в соответствии с классификатором для Санкт-Петербурга, актуального в 2020 году.

Для статистической обработки применялись методы параметрической и непараметрической статистики, а также событийного анализа. Выбор статистических критериев зависел от типа данных и распределения количественных переменных. Нормально распределенные переменные анализировали с применением методов параметрической статистики.

При наличии ненормального распределения применяли методы непараметрической статистики. Анализ номинативных данных проводился с применением критерия хи-квадрат, для непрерывных величин использовали Т-тест или дисперсионный анализ (ANOVA), для множественных сравнений – с поправкой Бонферрони и других критериев при необходимости.

Для оценки времени до наступления событий применяли методы анализа выживаемости. Визуализация осуществлялась с помощью построения кривых Каплана-Майера. Сравнительный анализ выживаемости в группах проводился с помощью теста логранка. Для сравнения вероятности событий в группах применялся регрессионный анализ Кокса (в случае изучения выживаемости) или биномиального регрессионного анализа (если речь шла об определенном событии) для вычисления относительного риска и 95% доверительных интервалов.

Нулевую гипотезу об отсутствии разницы между группами отвергали при $p < 0,05$.

Положения, выносимые на защиту

1. Применение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа как в монорежиме, так и в комбинации с химиотерапевтическими препаратами у пациентов с неоперабельным НМРЛ без наличия активирующих мутаций в условиях реальной клинической практики является более эффективной опцией системной лекарственной терапии по сравнению с другими вариантами противоопухолевого лекарственного лечения.
2. Проведение терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа вне зависимости от линии лечения и распространенности опухолевого процесса у пациентов с неоперабельным НМРЛ без наличия активирующих мутаций необходимо с целью улучшения показателей выживаемости.
3. Использование ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в качестве режима противоопухолевого лечения приводит к более высоким материальным затратам на фоне увеличения продолжительности жизни и медианы ВБП.
4. Сокращение длительности монотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа в первой линии лечения пациентов с неоперабельным НМРЛ не приводит к уменьшению отдаленных показателей эффективности.

Внедрение результатов исследования

Результаты работы внедрены и используются в клинической практике в ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова» (акт внедрения от 11.10.2023)

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия («медицинские науки»).

Личный вклад автора

Автором самостоятельно осуществлен подготовительный этап исследования – обзор литературы, постановка цели и задач, формирование исследуемой группы и клиническое обследование пациентов, сбор и систематизация результатов инструментальных и лабораторных исследований. Соискатель принимал непосредственное участие в обследовании и лечении части пациентов, получавших первую и вторую линию лечения по поводу неоперабельного нерезектабельного НМРЛ, а также осуществлял динамическое наблюдение за ними. Автором самостоятельно выполнен сбор данных, статистическая обработка и анализ полученных результатов, на основании чего сформулированы выводы и практические рекомендации по материалам исследования.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования подтверждено большим количеством клинических наблюдений (287 пациентов). Сформулированные положения, выводы и практические рекомендации основаны на фактических данных, продемонстрированных в приведенных таблицах и рисунках. Статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Материалы и результаты исследования представлены на научно-практической конференции «Иммунотерапия злокачественных новообразований. Взгляд практикующего онколога» (Санкт-Петербург, 18.12.2020 г.); VII-м Петербургском онкологическом форуме с международным участием «Белые Ночи» (Санкт-Петербург, 21-27.06.2021 г.); VIII-м Петербургском онкологическом форуме с международным участием «Белые Ночи» (Санкт-Петербург, 27.06-03.07.2022 г.); Современные возможности иммуноонкологической терапии (Санкт-Петербург, 16.12.2023 г.). Получено I место на конкурсе молодых

ученых в рамках XIII Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (27-29.04.2022 г.), в ходе которого доложены результаты исследования «Сравнение результатов лечения больных неоперабельным НМРЛ в рамках клинических исследований и стандартной клинической практики методом псевдорандомизации».

Основные материалы исследования опубликованы в 10 печатных работах, из них 4 – статьи в журналах из перечня ВАК РФ, в которых рекомендуются публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 1 – статья в индексируемом журнале scopus, 2 – тезисы, опубликованные в материалах международных конгрессов и конференций, 1 – тезисы, опубликованные в материалах российских конгрессов и конференций.

Структура и объем диссертации

Текст диссертации составляет 144 страницы компьютерного текста на русском языке, содержит 14 таблиц, 32 рисунка. Список литературы включает 108 источников, в том числе 8 на русском языке и 100 на английском языке.

Глава 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология рака легкого

Рак легкого (РЛ) – это злокачественная опухоль, берущая свое начало из клеток эпителия легочной ткани (bronхов или легочной паренхимы).

1.1.1 Заболеваемость

Рак легкого является наиболее часто встречающимся в мире типом злокачественных опухолей. С начала XX в. заболеваемость возросла в несколько десятков раз. Особенно выраженный рост заболеваемости был отмечен в индустриально развитых странах: Англии, Германии, Финляндии, Чехии, США и др. [2, 40].

Лидирующее место по количеству впервые выявленных случаев среди всех ЗНО приходится на РЛ (13% от общего числа ЗНО). Наибольшее количество смертей также приходится на РЛ (около 1,6 млн смертей за год или 19,4% от всех смертей, вызванных ЗНО) [19].

В Российской Федерации каждый год РЛ впервые диагностируется у более чем 60 тысяч человек (60 467 в 2016 г., из них 48 058 мужчин и 12 409 женщин) [2]. В структуре онкологической заболеваемости доля РЛ среди мужчин России в 2016 г. составила 17,6%, среди женщин – 3,8% [2, 8].

В Санкт-Петербурге показатель заболеваемости населения РЛ ниже среднего по России и составляет 21,93 на 100 тысяч.

1.1.2 Смертность

В мире РЛ является самой частой причиной смерти среди всех злокачественных опухолей. В России ежегодно от РЛ погибает более 50 тысяч человек (51 476 человек в 2016 г., из них 42 139 были мужчинами и 9 337 женщинами) [2]. В 2016 г. доля смертей от РЛ в России среди всех ЗНО для мужчин составила 26,5%, а для женщин – 6,8%. Но, несмотря на выраженное преобладание мужчин в структуре заболеваемости и смертности от РЛ, с 2006 по 2016 гг. количество смертей среди мужчин уменьшилось с 66,0 до 62,0 на 100 тыс. населения (на 8,1%), а среди женщин увеличилось с 10,88 до 11,86 на 100 тыс. (на 9,0%) [4].

1.1.3 Прогностические факторы

Основным фактором, влияющим на прогноз заболевания, является распространенность опухолевого процесса, оцененная по системе TNM. На сегодняшний день Американским объединенным комитетом по исследованию рака (AJCC) и Международным союзом по борьбе со злокачественными новообразованиями (UICC) утверждено 8-е издание классификации TNM, вошедшее в клиническую практику с 1-го января 2018 г. [12, 102]. Согласно данной классификации, показатели 5-летней выживаемости для I стадии составляют 68-92%; для II стадии – 53-60%; для IIIA стадии – 36%; для IIIB стадии – 26%; для IVA стадии – 10%. В случае первичного выявления IVB стадии вероятность прожить 5 и более лет составляет для пациента 0%. В среднем показатель 5-летней выживаемости при первично диагностированном РЛ вне зависимости от стадии не превышает 20-25% [69].

Имеется также и ряд других клинических характеристик, оказывающих влияние на показатели выживаемости. К ним относятся: статус ECOG, потеря веса [22, 32, 55, 66, 67, 101], наличие сопутствующей патологии, этническая принадлежность [67], отказ от курения [97]. Кроме того, имеются противоречивые данные о влиянии на прогноз гистологического типа (аденокарцинома или плоскоклеточный рак) [9, 78, 84, 103]. Другие патоморфологические факторы, которые связаны с прогнозом: степень дифференцировки [81, 96], наличие лимфоваскулярной инвазии [44, 53, 82, 85] и интенсивность лимфоцитарной инфильтрации опухоли [56].

1.2 Принципы терапии рака легкого

Основным фактором в выборе лечения РЛ является морфологический тип опухоли. Первым типом из всех первичных опухолей легкого, выделенным в отдельную категорию, стал мелкоклеточный рак легкого (МРЛ), специфика терапии которого выходит за рамки данного исследования. В свою очередь, немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), выявляемый в 70-80% всех первичных опухолей легкого, включает в себя аденокарциному, плоскоклеточный и недифференцированный рак (крупноклеточный, смешанно-клеточный, бронхоальвеолярный). Все они объединены в одну группу НМРЛ в связи с отсутствием принципиальной разницы в особенностях течения заболеваний и в их прогнозе.

В лечении НМРЛ применяется как локальный подход (хирургическое лечение, лучевая терапия), так и системное лечение (цитостатическая, таргетная, иммунотерапия и их комбинации). Подход к терапии пациентов с НМРЛ ранних стадий (I, II или III) обычно строится на возможности их полного излечения при использовании всех указанных методик и их комбинаций. Например, проведение хирургического лечения с последующей адъювантной химиотерапией [10, 11, 88]

или проведение химиолучевой терапии [80, 89]. Эффективность применения подобных комбинаций методов была доказана во множестве клинических исследований, что было отражено во всех имеющихся на сегодняшний день рекомендациях, одобренных Минздравом РФ [5, 7]. Однако выполнение радикального лечения возможно лишь у 10-20% пациентов с впервые выявленным НМРЛ, и даже среди них долговременные результаты оставляют желать лучшего [11].

Таким образом, большая часть пациентов, у которых диагностирован НМРЛ, так или иначе имеет дело с системной лекарственной терапией как в виде составной части радикального лечения, так и в виде основного лечения при невозможности проведения радикального лечения или при наличии отдаленных метастазов.

В данной работе будут рассмотрены вопросы оценки эффективности различных режимов лекарственной терапии, в связи с чем эта тема будет рассмотрена более подробно.

1.2.1 Системная лекарственная терапия немелкоклеточного рака легкого в первой линии

Выбор варианта лекарственной терапии пациентов с верифицированным РЛ зависит от гистологической формы опухоли, молекулярных характеристик и функционального статуса пациента (ECOG), уровня экспрессии PD-L1. Основным параметром, необходимым для индивидуализации подбора терапии распространенного НМРЛ, является молекулярный ландшафт опухоли. После установления диагноза НМРЛ гистологический материал исследуется на наличие ряда драйверных мутаций. К ним относятся: мутации рецептора эпидермального фактора роста (EGFR); перестройки в гене киназы анапластической лимфомы (ALK); перестройки в протоонкогене тирозинкиназы ROS1; мутации

в протоонкогене, кодирующем серин-треониновую протеинкиназу B-Raf (BRAF p.V600E). А также более редкие: транслокация гена RET; мутации/амплификация MET; амплификация гена HER2 и мутация генов семейства RAS (KRAS) [57].

При выявлении некоторых из описанных активирующих мутаций рекомендовано проведение таргетной терапии в первой линии лечения. Однако дизайн проводимого нами исследования не предполагает включение пациентов, у которых выявлены активирующие мутации, поэтому данная тема останется за рамками нашей работы. Всем пациентам нашего исследования была проведена оценка гистологического материала на наличие следующих мутаций: EGFR, ALK, ROS1. В случае достаточного объема опухолевого материала проводился расширенный спектр исследований и включал в себя следующие мутации: RET, BRAF, MET, HER2, KRAS.

Протокол ведения пациентов без выявленных драйверных мутаций до момента изобретения ингибиторов контрольных точек включал лишь следующую схему: цитотоксическую химиотерапию в виде 4-6 курсов, а в некоторых случаях еще и поддерживающее лечение с использованием компонентов начальной схемы или другого агента, не обладающего перекрестной резистентностью. Комбинации ХТ с бевацизумабом (моноклональным антителом к рецепторам фактора роста эндотелия сосудов) также иногда используются при лечении пациентов с аденокарциномой легкого.

В этой главе будут рассмотрены вопросы, касающиеся показаний и выбора начальной схемы ХТ, а также общий подход к лечению распространенного НМРЛ, включая поддерживающую терапию.

Внедрение системной ХТ по сравнению с симптоматической терапией (best supportive care) позволило увеличить общую выживаемость (ОВ) пациентов с распространенным НМРЛ с 2-4 месяцев до 8-11 месяцев. Это было продемонстрировано сразу в нескольких клинических исследованиях [23, 79, 86, 103]. При лечении пациентов с удовлетворительным общесоматическим статусом (вне зависимости от гистологического подтипа опухоли) предпочтительны комбинированные схемы ХТ, включающие одно из соединений

платины (цисплатин, карбоплатин), а также второй активный цитотоксический агент. Это позволяет увеличить годовую выживаемость с 20% до 29% (отношение рисков (OR) 0,77, 95% ДИ 0,71-0,83) [21]. Как правило, по такой схеме проводятся 4-6 циклов.

При назначении комбинированной ХТ, включающей препараты платины, выбор второго действующего агента не влияет на эффективность лечения. Такие выводы были сделаны при сравнении платиновых дулетов на основе карбоплатина/цисплатина, включающих паклитаксел, гемцитабин, доцетаксел или паклитаксел. Существенных различий в ОВ и ВБП обнаружено не было [86].

Наличие взаимосвязи между гистологической формой НМРЛ и противоопухолевой активностью определенных цитотоксических препаратов впервые было показано в исследовании CONSORT [79]. Подгрупповой анализ выявил статистически значимое преимущество режима с включением пеметрекседа у пациентов с аденокарциномой легкого (медиана ОВ составила 12,6 мес. против 10,9 мес.), а комбинации с гемцитабином – у пациентов с плоскоклеточным РЛ (10,8 мес. против 9,4 мес.).

Также была подтверждена более высокая эффективность анти-VEGF-терапии у пациентов с выявленной аденокарциномой легкого в сравнении с плоскоклеточным РЛ. Добавление бевацизумаба привело к увеличению как ОВ (HR 0,90; 95% ДИ 0,81-0,99), так и ВБП (HR 0,72; 95% ДИ 0,66-0,79) по сравнению с одной ХТ. К сожалению, при этом увеличилась и вероятность возникновения протеинурии, артериальной гипертензии и кровотечений 3-й и выше степени [99]. Влияние на ОВ было значимо выше у пациентов с аденокарциномой по сравнению с другими гистологическими формами РЛ.

Стандартной длительностью терапии НМРЛ платиносодержащими режимами является проведение 4-х циклов (при достижении стабилизации как максимального эффекта), либо 6-ти циклов (при частичном ответе со стороны опухоли). Продолжительность лечения в рамках первой линии при применении ХТ, включающей препараты платины, не рекомендуется увеличивать до семи и более циклов, из-за усиления токсичности и незначительного или статистически недостоверного влияния на выживаемость [13, 31, 70, 95].

1.2.2 Системная лекарственная терапия немелкоклеточного рака легкого во второй линии

У 30% пациентов прогрессирование заболевания, как правило, выявляется на фоне проведения первой линии лекарственной терапии, а у подавляющего большинства больных, ответивших на лечение, прогрессирование происходит в течение первых 12-ти месяцев. Долгое время стандартным подходом при прогрессировании на фоне или после применения платиносодержащей ХТ было проведение симптоматического лечения.

Впервые преимущество в выживаемости при применении противоопухолевой терапии в сравнении с симптоматической при IIIВ или IV стадиях НМРЛ было показано в исследовании F. Shepherd на примере доцетаксела. В данном исследовании применение доцетаксела в дозе 100 мг/м² каждые 3 нед. (позднее в связи с высокой токсичностью доза доцетаксела была снижена до 75 мг/м²) позволило достоверно увеличить как мВБП (10,6 нед. против 6,7 нед., $p < 0,001$), так и в мОВ (7,0 мес. против 4,6 мес., $p = 0,047$). Другие препараты (ифосфамид и винорелбин) также исследовались в контексте второй линии, однако при равной мОВ доцетаксел в дозе 75 мг/м² превзошел их в 12-месячной ОВ [90].

Следующей опцией лечения НМРЛ во второй линии стал пеметрексед. При сравнении противоопухолевой активности пеметрекседа в дозе 500 мг/м² и доцетаксела в дозе 75 мг/м² было выявлено сходное влияние на ОВ и ВБП. При этом в группе доцетаксела зарегистрирована более высокая частота гематологической токсичности 3-4 степени (40,2% против 5,3%, $p < 0,001$) и фебрильных нейтропений (13,4% против 1,9%, $p < 0,001$) [91].

Также помимо ХТ пациентам, страдающим распространенным НМРЛ, у которых было выявлено прогрессирование на фоне первой или второй линии лечения, возможно назначение эрлотиниба даже при отсутствии мутации EGFR. Основанием для данной рекомендации послужило исследование BR.21,

продемонстрировавшее более высокие мВБП (2,2 мес. против 1,8 мес., $p < 0,001$) и мОВ (6,7 мес. против 4,7 мес., $p < 0,001$) в группе эрлотиниба по сравнению с плацебо [34].

1.3 Иммуноterapia

Иммуноterapia (ИТ) – метод воздействия на иммунную систему с целью получения лечебного эффекта при заболеваниях различной этиологии. Являясь одним из старейших методов системной противоопухолевой терапии, в последнее время она переживает подъем, связанный с разработкой ряда новых и перспективных подходов к лечению злокачественных новообразований.

1.3.1 Механизм действия иммунотерапии

Иммунологический надзор в организме человека [50] – приобретенная в процессе эволюции способность иммунной системы организма распознавать и уничтожать появляющиеся опухолевые клетки [27].

Одной из важнейших черт ЗНО является приобретение опухолевой клеткой в процессе ее развития способности избегать распознавания и уничтожения клетками иммунологического надзора [98]. В связи с этим иммуноterapia в онкологии включает лекарственные средства, активирующие иммунную систему пациента, а также препараты, подавляющих механизмы уклонения опухолевых клеток от влияния иммунной системы макроорганизма [58].

Иммунную систему (ИС) человека принято делить на 2 типа – врожденную и приобретенную. Врожденная ИС считается первой линией защиты, обеспечивающей мгновенный ответ на чужеродные агенты. Однако она

не в состоянии генерировать специфический ответ на конкретный антиген. Приобретенная ИС (она же адаптивная) является высокоспецифичной и формирует ответ, исходя из свойств конкретного антигена [30, 48]. Типы клеток ИС, участвующие в формировании противоопухолевого иммунитета, а также механизм формирования противоопухолевого иммунного ответа, представлены на рисунках 1, 2.

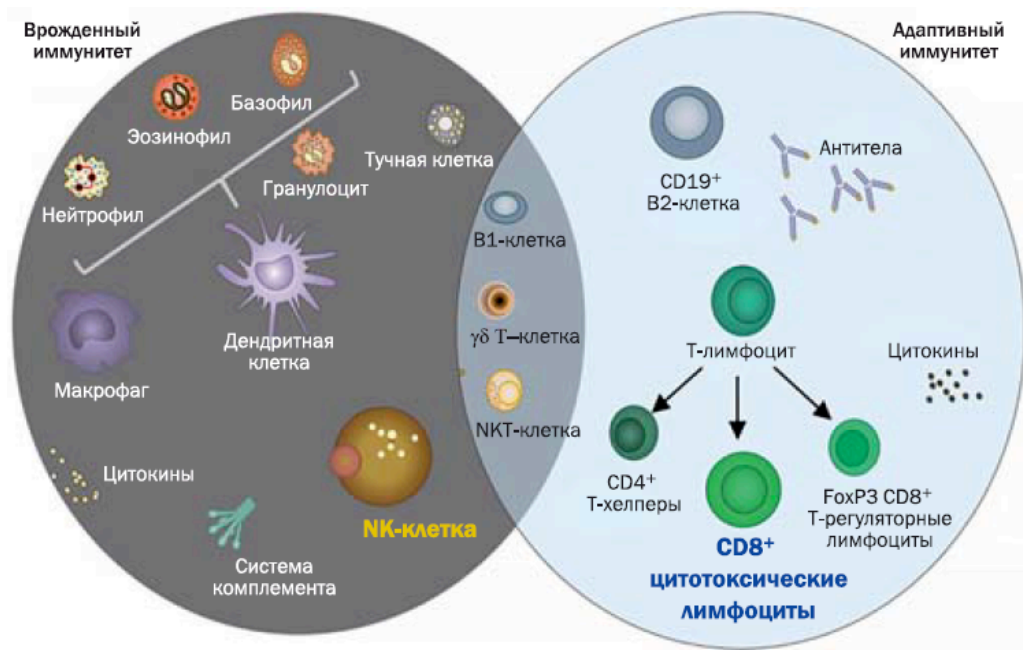


Рисунок 1 – Клетки-участники противоопухолевого иммунного ответа [6]

Для полноценной активации Т-клеток необходимо наличие нескольких активирующих каскадов. Помимо стимуляции Т-клеток с участием молекул главного комплекса гистосовместимости (ГКГ), требуется формирование дополнительного положительного ко-стимулирующего сигнала – его обеспечивают, к примеру, рецепторы CD28, CD40 и др. [71, 105]. После одномоментного формирования двух этих сигналов (антигенспецифического и ко-стимулирующего) происходит активация Т-лимфоцита. Рецепторы, которые принимают участие в интеграции сигналов, являются так называемыми «контрольными точками иммунитета» [1].

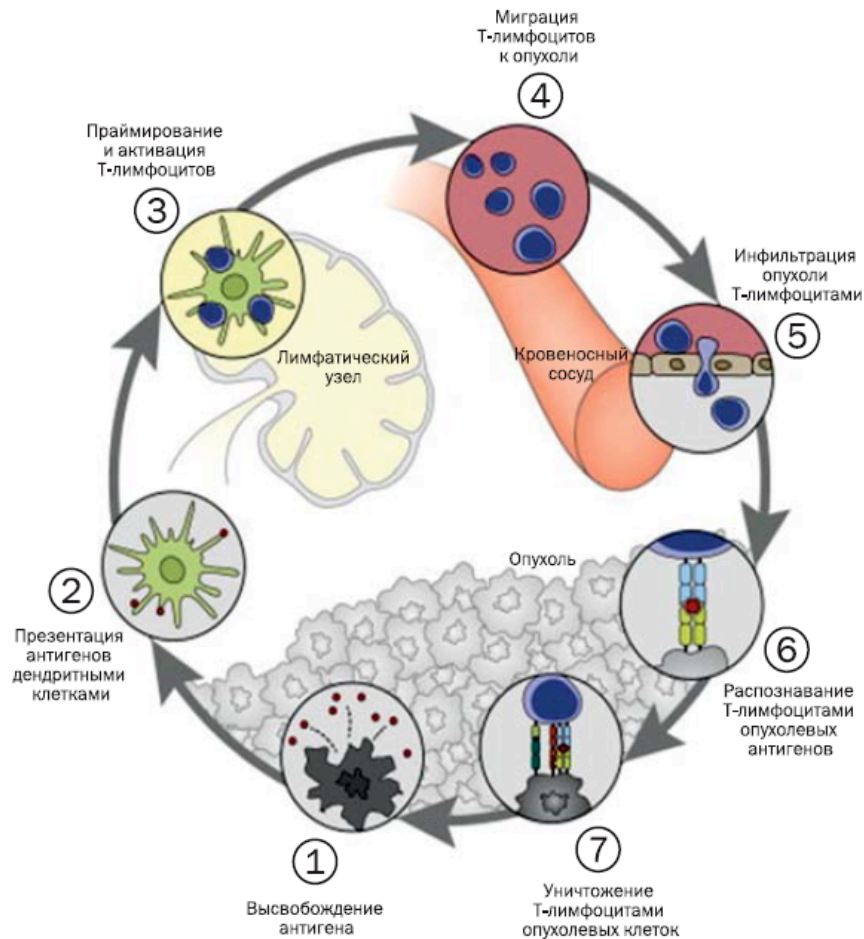


Рисунок 2 – Этапы реализации иммунного противоопухолевого ответа [6]

Существует два варианта сигналов: активирующие иммунный ответ и наоборот, подавляющие активность иммунных клеток и тем самым уменьшающие эффективность иммунной системы. Данный процесс называют отрицательной ко-стимуляцией. Основной задачей данного процесса является защита здоровых тканей от возможного негативного воздействия иммунной системы и, тем самым, предотвращение развития аутоиммунных заболеваний [71]. Концепция взаимодействия опухоли и иммунной системы получила название «иммунного редактирования». В английском языке эта концепция чаще всего описывается тремя «Е» [58]:

- элиминация (Elimination) представляет собой первый этап, суть которого заключается в уничтожении опухолевой клетки клетками иммунными благодаря предварительному представлению опухолевых антигенов Т-лимфоцитам антигенпрезентирующими клетками (АПК);

- следующий этап называют равновесием (Equilibrium) или «спящим раком». В этот период происходит накопление мутаций в клетках опухоли, что приводит к нарастанию генетической нестабильности и гетерогенности опухоли;
- завершающий этап – уклонение (Escape). Сохранившиеся опухолевые клетки обретают способность ингибировать и даже повреждать клетки иммунной системы, избегая, таким образом, иммунного ответа.

На сегодняшний день известен ряд механизмов, позволяющих опухолевым клеткам избегать иммунного контроля. Первый из них заключается в подавлении образования опухолевых антигенов (например, инактивируя экспрессию ГКГ либо разрушая молекулы, участвующие в представлении антигенов, подавлении созревания и функции АПК) [29, 58]. Второй путь заключается в подавлении активности Т-лимфоцитов опухолевыми клетками – например, путем выброса факторов подавления иммунитета, которые влияют на Т-лимфоциты и опосредованно препятствуют делению В-лимфоцитов и выработке ими антител. Следующий вариант – это способность опухолевых клеток влиять на так называемые контрольные точки иммунного ответа, подавляющие функцию цитотоксических Т-клеток, а именно такие молекулы, как CTLA-4 и PD-1. CTLA4 – член суперсемейства иммуноглобулинов, который представлен на поверхности Т-хелперов и передают ингибирующий сигнал на Т-лимфоциты. CTLA4 гомологичен Т-лимфоцитарному ко-стимулирующему белку CD28 и оба белка способны связываться с CD80 (B7-1) и CD86 (B7-2) на антигенпрезентирующих клетках. CTLA4 связывается с CD80 и CD86 с более высокой аффинностью, чем CD28 и потому способен превалировать над последним в связывании с их лигандами. CTLA4 передаёт ингибирующий сигнал на Т-лимфоциты, в то время как CD28 передаёт стимулирующий сигнал. CTLA4 также представлен на регуляторных Т-лимфоцитах и участвует в их ингибирующей роли [1]. PD-1 также является мембранной молекулой – рецептором программируемой клеточной смерти и основным отрицательным ко-стимулятором иммунитета, который участвует в дифференцировке лимфоцитов. При взаимодействии

рецептора PD-1, который расположен на цитотоксических Т-лимфоцитах с лигандом PD-L1, расположенном на опухолевой клетке, происходит подавление иммунного ответа [100].

Использование таких контрольных точек иммунного ответа, как CTLA-4 и PD-1/PD-L1 в качестве мишеней для терапевтического воздействия должно привести к активации борьбы иммунной системы с опухолью. Также важным преимуществом ИТ в онкологии является возможность адаптации терапии к меняющимся характеристикам опухоли и обеспечения долговременной иммунологической памяти и длительного контроля над опухолью [33, 35].

Взаимодействие рецептора PD-1 с лигандами (PD-L1/2) позволяет опухолевым клеткам избежать уничтожения путем инактивации Т-лимфоцитов (рисунок 3). Блокада же рецепторов CTLA-4 и PD-1, расположенных на Т-лимфоцитах, либо их лигандов на клетках опухоли позволяет предотвратить этот процесс (рисунок 4).



Рисунок 3 – Инактивация Т-лимфоцитов

с использованием рецептора контрольной точки PD-1 [1]

Описанный механизм действия ИТ позволяет с большим основанием рассматривать уровень экспрессии PD-L1 как предиктивный маркер ответа на терапию [14]. Помимо этого, на данный момент известны и другие предикторы:

микросателлитная нестабильность (MSI) и статус MMR, мутационная нагрузка опухоли (TMB).

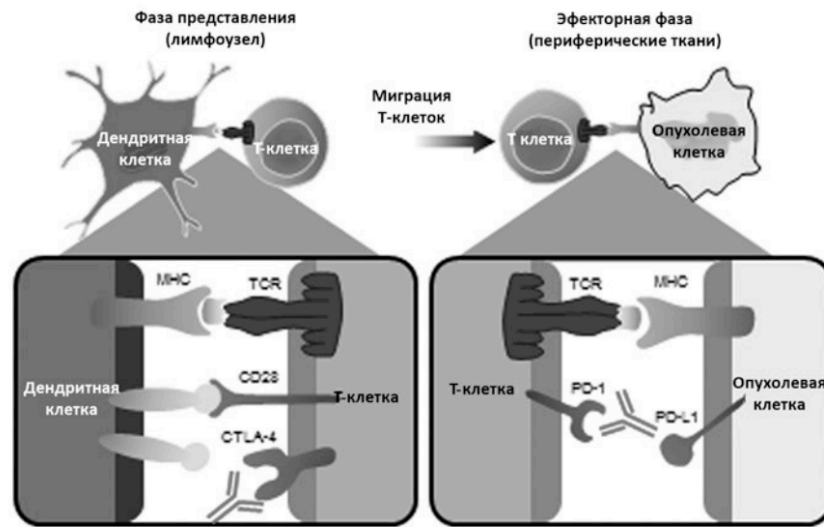


Рисунок 4 – Блокада рецепторов контрольных точек иммунного ответа в терапии опухолей [1]

Основным и самым применяемым маркером является PD-L1. Существует два варианта определения экспрессии PD-L1: ПЦР и (наиболее часто) ИГХ. Доступные диагностические антитела для ИГХ представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Антитела, использующиеся для оценки экспрессии PD-L1

Тест	Ventana SP263	Dako 22C3	Dako 28-8	Ventana SP142	Biocad BCD dx1020
Продвигающая компания	Астра-Зенека	МСД	BMS	РОШ	Биокад
Препарат	Дурвалумаб	Пембролизумаб	Ниволумаб	Атезолизумаб	BCD-100

Продолжение таблицы 1

Тест	Ventana SP263	Dako 22C3	Dako 28-8	Ventana SP142	Biocad BCD dx1020
Порог детекции	$\geq 25\%$ опухолевых клеток	$\geq 1\%; \geq 50\%$ опухолевых клеток	$\geq 1\%; \geq 5\%;$ $\geq 10\%$ опухолевых клеток	$\geq 1\%; \geq 5\%;$ $\geq 50\%$ опухолевых клеток $\geq 1\%; \geq 5\%;$ $\geq 10\%$ иммунных клеток	Не определен

1.3.2 Оценка эффективности иммунотерапии в онкологии

Применение иммунотерапии приводит к достижению стойкого и продолжительного противоопухолевого эффекта примерно у 20-40% пациентов. Объективная оценка достигаемого ответа на фоне ИТ также имеет свои особенности. Например, в процессе регистрационных клинических исследований были зафиксированы нетипичные ответы, что потребовало изменения критериев оценки [41, 45, 94]. При проведении ИТ опухолевые очаги, как и при проведении классической ХТ, могут уменьшаться в размере, что будет соответствовать объективному ответу на проводимое лечение, но также может наблюдаться и их увеличение (что отображает прогрессирование заболевания), а кроме того, опухоль может увеличиться в размере за счет ее инфильтрации иммунными клетками. Такое явление получило название «псевдопрогрессирование» [28].

Более того, при подтверждении частичного ответа или стабилизации болезни возможно даже появление новых очагов, не зарегистрированных ранее [68].

1.3.3 Критерии RECIST 1.1

До создания иммунотерапии унифицированными критериями оценки ответа опухоли на лечение являлись критерии RECIST 1.1., опубликованные в 2009 г. С помощью этих критериев определяются параметры полного, частичного ответов, стабилизации и прогрессирования заболевания.

Ключевые понятия RECIST 1.1 включают в себя:

1. Таргетные очаги – те опухолевые очаги, на основании изменений в которых будет определяться ответ заболевания на лечение (их количество не должно быть более 5, и не более 2 на один пораженный орган).
2. Нетаргетные очаги – в идеале, все очаги, не отнесенные к таргетным.
3. Измеряемые очаги (для включения в категорию измеряемых размер солидного очага должен быть не менее 10 мм, пораженного лимфатического узла – более 15 мм по короткой оси, литического или смешанного костного очага с мягкотканым компонентом – не менее 10 мм).
4. Неизмеримые очаги (к ним относятся все остеобластические очаги, очаги на поверхности мозговых оболочек, жидкость в плевральной и перикардальной полостях, асцит, перитонеальный и лимфогенный канцероматоз).

В системе RECIST 1.1 приняты следующие правила измерения: солидный очаг оценивается только по наиболее длинному диаметру; пораженный лимфоузел – по короткой оси; костный очаг оценивается по его солидному компоненту.

В системе RECIST при выполнении КТ-исследования обязательно использование внутривенного контраста с единой методикой постконтрастного сканирования. Для сливающихся/разделившихся очагов сравнивается наиболее

длинный диаметр общего очага с суммой наиболее длинных размеров новых очагов. Сумму диаметров всех выбранных таргетных очагов считают отправной точкой для оценки эффекта. Все другие очаги считаются нетаргетными и учитываются в дальнейшем как таковые.

Возможные варианты эффекта от проведенной терапии на основании результата радиологических исследований включают полный или частичный ответ, стабилизацию и прогрессирование заболевания. Оценку эффекта необходимо производить каждые 6-8 недель.

Однако критерии RECIST не могут учитывать нетипичные ответы. В связи с тем, что раннее увеличение размера опухоли или появление новых очагов не всегда отображает истинное прогрессирование при применении ИТ, были разработаны другие шкалы оценки, которые будут описаны ниже [26, 59, 65].

1.3.4 Критерии IrRC

Отличие IrRC от RECIST 1.1 заключается в появлении понятия «общей опухолевой массы» и необходимости подтверждения прогрессирования заболевания при последующей оценке через 1 месяц. Потребность в корректировке имевшихся критериев возникла в связи с внедрением терапии ипилимумабом в лечении диссеминированной меланомы в клинических исследованиях [60]. Позднее эта система оценки была применена в других клинических исследованиях ИТ при изучении новых препаратов для лечения различных солидных опухолей.

В данной системе допустимо наличие не более 5-ти таргетных очагов на один орган и в сумме не более 10-ти очагов во внутренних органах и не более 5-ти кожных очагов. Для отнесения очага к измеряемым его размер должен быть не менее 5×5 мм. К неизмеряемым очагам отнесены: остеобластические очаги, поражение мозговых оболочек, выпот в плевральной и перикардальной

полостях, асцит, перитонеальный и лимфогенный канцероматоз, а также образования без четких контуров. Введено понятие «общая опухолевая масса», которая рассчитывается как сумма произведений двух максимальных перпендикулярных размеров. Данные критерии впервые включали понятие псевдопрогрессирования. В случае появления новых очагов окончательная оценка ответа опухоли на лечение требует подтверждения через 4 недели.

1.3.5 Критерии IrRECIST

Несмотря на более адекватную оценку результатов ИТ, система IrRC довольно неудобна в рутинной практике. В 2013 г. была произведена попытка объединить две системы. Были сформированы критерии оценки ответа солидных опухолей на иммунотерапию (IrRECIST) [60]. Правила измерения и оценки результатов в целом идентичны системе RECIST 1.1, за исключением некоторых значимых моментов: возникновение новых очагов, как и в системе IrRC, не является прогрессированием, размеры диаметров новых очагов прибавляются к общей сумме таргетных очагов, окончательная оценка ответа опухоли требует подтверждения через 4 недели. Однако в настоящее время как в рутинной практике, так и в рамках клинических исследований чаще всего используется система оценки RECIST 1.1. Основные отличия в описанных выше системах оценки представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Сравнение критериев оценки эффективности терапии

Критерии оценки	IrRC	IrRECIST	RECIST 1.1
Минимальный размер очага	5×5 мм	≥10 мм	≥10 мм

Продолжение таблицы 2

Критерии оценки	IrRC	IrRECIST	RECIST 1.1
Количество очагов для оценки	Суммарно 10, не больше 5 для одного органа	Суммарно 5, не больше 2 для одного органа	Суммарно 5, не больше 2 для одного органа
Появление новых очагов	Не всегда является прогрессированием	Не всегда является прогрессированием	Всегда является прогрессированием
Полный ответ	Полное исчезновение всех измеримых и неизмеримых очагов		
Частичный ответ	Уменьшение опухолевой массы более, чем на 50% по сравнению с исходной суммой диаметров очагов	Уменьшение опухолевой массы более, чем на 30% по сравнению с исходной суммой диаметров очагов	Уменьшение опухолевой массы более, чем на 30% по сравнению с исходной суммой диаметров очагов
Стабилизация	Нет уменьшения опухолевой массы, достаточного для оценки в качестве частичного ответа, или увеличения опухолевой массы, которое можно оценить, как прогрессирование заболевания		
Прогрессирование	Увеличение опухолевой массы (включающей новые измеримые опухолевые очаги) на 25% и более по сравнению с надиром	Увеличение опухолевой массы (включающей новые измеримые опухолевые очаги) на 20% и более по сравнению с надиром	Увеличение опухолевой массы (включающей новые измеримые опухолевые очаги) на 20% и более по сравнению с надиром
Подтверждение после первой оценки	Да, через 4 недели	Да, через 4 недели	Нет

1.3.6 Критерии iRECIST

На сегодняшний день разработана еще одна система критериев оценки иммунного ответа при солидных опухолях (iRECIST), которая является улучшенной версии RECIST 1.1. В iRECIST возникновение новых очагов, как и в системе IrRC, не считается прогрессированием, однако в отличие от IrRC, размеры диаметров новых очагов не прибавляются к общей сумме таргетных очагов. Окончательная оценка ответа опухоли требует подтверждения через 4-8 недель [46].

1.3.7 Псевдопрогрессирование и гиперпрогрессирование

Специфика механизма действия ИКТ предполагает, что ответами на данную терапию могут быть такие феномены как псевдопрогрессирование и гиперпрогрессирование.

Под псевдопрогрессированием понимают увеличение таргетных очагов или появление новых очагов, выявляемое при выполнении радиологического обследования, однако в данном случае при последующей визуализации (минимум через 4 недели) отмечается стабилизация или уменьшение опухолевой нагрузки. Феномен же псевдопрогрессирования является результатом инфильтрации опухоли цитотоксическими Т-лимфоцитами и воспалительными реакциями в опухолевой среде, продолжающегося роста опухоли до достижения адекватного иммунного ответа [104]. Частота развития псевдопрогрессирования составляет 2,78-9,69% при меланоме и 1,81-5,77% при НМРЛ [104]. Среди пациентов с зарегистрированным псевдопрогрессированием в дальнейшем возможно развитие длительного объективного ответа на иммунотерапию.

Все предложенные системы оценки эффективности терапии объединены необходимостью повторного рентгенологического подтверждения факта прогрессирования для принятия решения о наличии истинного прогрессирования заболевания при применении иммуноонкологических препаратов. До этого момента проводимая терапия продолжается в прежнем объеме.

Гиперпрогрессирование представляет собой ускоренный рост опухолевой массы на фоне проведения ИТ. Однако по данным литературы, до сих пор нет однозначного и точного определения данному феномену. Немногочисленные научные публикации подразумевают под гиперпрогрессированием увеличение скорости роста опухоли не менее чем в 2 раза по сравнению с ранее зафиксированной скоростью [46].

В ходе исследования, включавшего 406 пациентов, получавших терапию по поводу НМРЛ, R. Ferrara et al. пришли к выводу, что гиперпрогрессирование может наблюдаться у 13,6% пациентов этой когорты [47]. Еще одним выводом данного исследования стало то, что гиперпрогрессирование серьезно влияет на прогноз заболевания, значимо ухудшая его. Медиана ОВ в группе гиперпрогрессии составила 3,4 мес. (2,8-7,5 мес.) по сравнению с 6,2 мес. (5,3-7,9 мес.) в группе прогрессирования (HR 2,18; 95% ДИ 1,29-3,69; $p=0,003$) [47].

1.4 Регистрационные исследования препаратов для иммунотерапии в первой линии

Появление ряда иммунотерапевтических препаратов, которые могут быть применены как в монорежиме, так и в комбинациях с различными химиотерапевтическими средствами в первой и последующих линиях лечения существенно изменило прежние стандарты системной лекарственной противоопухолевой терапии пациентов с НМРЛ. В данном разделе будут описаны

исследования, которые позволили зарегистрировать эти опции в качестве стандартных вариантов.

Расширить перечень используемых препаратов в рамках первой линии системной лекарственной терапии НМРЛ позволили следующие исследования: KEYNOTE 024, KEYNOTE 189, KEYNOTE 042, IMpower 110, IMpower 150, IMpower 131, KEYNOTE-407, CheckMate 227, CheckMate 9LA.

В исследование KEYNOTE 024 были включены 305 пациентов с верифицированным НМРЛ IV стадии с отсутствием мутаций в генах EGFR или ALK и с уровнем экспрессии PD-L1 в опухоли $\geq 50\%$. Пациенты были случайным образом распределены в группу ИТ (пембролизумаб 200 мг в/в каждые 3 нед. в течение 2-х лет или до прогрессирования и/или непереносимой токсичности), или группу ХТ по выбору лечащего врача (разрешались комбинации карбоплатина/цисплатина и гемцитабина или паклитаксела каждые 3 нед. 4-6 циклов). Для пациентов с аденокарциномой допускалась поддерживающая терапия пеметрекседом до прогрессирования или непереносимой токсичности.

Результаты показали, что назначение пембролизумаба в первой линии достоверно снизило относительный риск (ОР) прогрессирования на 50% и риск смерти на 37% по сравнению с ХТ. Медиана общей выживаемости (мОВ) в группе ИТ достигла 30,0 мес. по сравнению с 14,2 мес. в группе ХТ при лучшей переносимости лечения. В связи с этим пембролизумаб был одобрен в первой линии терапии НМРЛ с высоким уровнем экспрессии PD-L1. По результатам наблюдения 5-летняя ОВ составила 31,9% в группе пембролизумаба и 16,3% в группе ХТ (снижение ОР смерти на 38%), несмотря на то, что 66% пациентов в группе ХТ в конечном итоге все равно получали пембролизумаб или другие ингибиторы PD-1/PD-L1 при прогрессировании заболевания [54, 74].

В исследование KEYNOTE-189 включались пациенты с неплоскоклеточным НМРЛ III-IV стадий при отсутствии мутаций EGFR и ALK. Экспрессия PD-L1 в опухоли могла быть любой.

Все пациенты получали ХТ первой линии с включением цисплатина в дозе 75 мг/м² или карбоплатина AUC5 и пеметрекседа в дозе 500 мг/м² каждые 3 нед.

4 цикла. Пациенты были случайным образом распределены в соотношении 2:1 – 410 человек в группу пембролизумаба (200 мг каждые 3 нед., 35 введений) и 206 в группу плацебо. Экспрессия PD-L1 <1% была обнаружена у 31% пациентов, 1-49% – у 30%, >50% – у 33%, не определена – у 6%.

В группе плацебо 32,5% пациентов после прогрессирования заболевания были переведены на лечение пембролизумабом. Выживаемость в течение 12-ти месяцев в группе пембролизумаба составила 69,2%, в группе плацебо – 49,4%, мОВ в группе пембролизумаба не была достигнута и составила 11,3 мес. в группе плацебо, что соответствует снижению ОР смерти на 51% (HR 0,49; p<0,001). Преимущество пембролизумаба было отмечено во всех изученных подгруппах. ОР смерти при добавлении пембролизумаба был снижен на 41% в группе с отсутствием экспрессии PD-L1, на 45% – в группе с экспрессией PD-L1 1-49% и на 58% – в группе с экспрессией более 50% [20].

Побочные эффекты послужили причиной прекращения лечения у 13,8% пациентов в группе пембролизумаба и у 7,9% в группе плацебо; причиной смерти – у 6,7% и 5,9% соответственно [74].

Заключительный анализ 2020 г. подтвердил преимущество ХИТ над ХТ в ОВ и ВБП. Двухлетняя ОВ составила 45,7% в группе ИТ и 27,3% в группе плацебо, двухлетняя ВБП – 22% и 3% соответственно. Частота объективного ответа (ЧОО) составила 48,3% и 19,9% соответственно. В группе ХИТ у 56 пациентов, завершивших 35 циклов терапии, ЧОО составила 85,7% (4 полных ответа, 44 частичных ответа, 8 случаев стабилизации заболевания) и мОВ не была достигнута [77].

Описанный финальный анализ KEYNOTE-189 продемонстрировал выраженное преимущество химиоиммунотерапии (ХИТ) с включением пембролизумаба над ХТ, имея при этом удовлетворительный профиль токсичности, что послужило причиной одобрения ХИТ в качестве терапии первой линии у пациентов с нерезектабельным неплоскоклеточным НМРЛ.

Еще одним исследованием пембролизумаба в первой линии терапии НМРЛ стало KEYNOTE-407. В нем участвовали 559 пациентов с метастатическим

плоскоклеточным НМРЛ, разделенные в соотношении 1:1 в две группы. Каждая группа получала ХТ по схеме карбоплатин АUC6 в 1 день+паклитаксел 200 мг/м² в 1 день или наб-паклитаксел 100 мг/м² в дни 1, 8, 15 – каждые 3 нед., до 4 циклов. Паклитаксел получали 60% пациентов. Экспериментальная группа также получала пембролизумаб 200 мг, до 35 циклов. Уровень экспрессии PD-L1 более 1% был обнаружен у 63,1% пациентов.

В группе пембролизумаба мОВ составила 15,9 мес., в группе плацебо – 11,3 мес. (ОР 0,64; $p < 0,001$). Выигрыш в ОВ не зависел от уровня экспрессии PD-L1. Рассчитанная одногодичная выживаемость среди пациентов с уровнем экспрессии PD-L1 $< 1\%$ в группе пембролизумаба составила 64,2%, в группе плацебо – 43,3% (ОР 0,61). При уровне экспрессии PD-L1 1-49% – 65,9% и 50,0% соответственно; при PD-L1 $\geq 50\%$ – 63,4% и 51,0% соответственно (ОР 0,64). Медиана ВБП в группе пембролизумаба составила 6,4 месяца, в группе плацебо – 4,8 месяца (ОР 0,56; $p < 0,001$). Нежелательные явления 3-4 ст. встречались в обеих группах с равной частотой: 69,8% в экспериментальной и 68,2% в контрольной группе. Отмена терапии из-за развития нежелательных явлений чаще развивалась в группе комбинированной терапии: 13,3% против 6,4% в группе одной ХТ [36, 42, 43, 73].

Следующим исследованием эффективности пембролизумаба стало KEYNOTE-042. Включались пациенты с метастатическим НМРЛ без таргетируемых мутаций и при наличии экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$. Пациенты были случайным образом распределены в группы пембролизумаба (200 мг в/в каждые 3 нед., до 35 введений) и ХТ с включением карбоплатина (AUC5-6) и паклитаксела (200 мг/м²) или пеметрекседа (500 мг/м²) каждые 3 нед., 4 цикла с последующей поддерживающей терапией пеметрекседом.

В исследование были включены 1 274 пациента. Всего у 599 (47%) была обнаружена экспрессия PD-L1, равная 50% или более. При медиане наблюдения 13 мес. мОВ была 16,7 мес. в группе пембролизумаба и 12,1 мес. в группе ХТ, что соответствует снижению ОР смерти на 19% (HR 0,81; $p = 0,0018$). Медиана ВБП составила 5,4 мес. и 6,5 мес. соответственно, однако разница оказалась

статистически недостоверной. Медиана ОВ у пациентов с экспрессией PD-L1 $\geq 50\%$ составила 20,0 мес. при применении пембролизумаба и 12,2 мес. в группе ХТ, ОР смерти снижался на 31% (HR 0,69; $p=0,0003$). Медиана ВВП для них составила 7,1 мес. в группе ИТ и 6,4 мес. в группе ХТ, разница не была статистически достоверна. У пациентов с экспрессией PD-L1 1-49% не было получено данных о преимуществе пембролизумаба, мОВ составила 13,4 мес. против 12,1 мес. в группе ХТ [75].

Если подходить формально, исследование KEYNOTE-042 достаточно позитивно и свидетельствует о том, что пациентам с НМРЛ с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ назначение пембролизумаба приводит к достоверному увеличению ОВ при меньшей токсичности лечения по сравнению с ХТ. С другой же стороны, данное исследование еще раз подтверждает зависимость выраженности противоопухолевого эффекта при ИТ от уровня экспрессии PD-L1.

При подгрупповом анализе выигрыш от назначения пембролизумаба был очевиден в подгруппе пациентов с высокой экспрессией PD-L1, в то время как у пациентов с низкой экспрессией (1-49%) ОВ была примерно такая же, как и в группе ХТ. Это еще раз подтверждает целесообразность применения ХИТ в данной когорте пациентов, что также было продемонстрировано в исследованиях KEYNOTE-189 и KEYNOTE-407. Поэтому терапию пембролизумабом в монорежиме следует рекомендовать лишь пациентам с экспрессией PD-L1 более 50% [73].

Очередным ИКТ в контексте РЛ стал атезолизумаб в исследовании IMpower-110, в которое были включены 572 пациента с НМРЛ любой морфологии, ранее не получавшие лекарственную терапию. Уровень экспрессии PD-L1 должен был быть $\geq 1\%$. Исключались пациенты с мутациями EGFR и ALK. Пациенты были распределены в две группы в соотношении 1:1. Первая группа получала ИТ атезолизумабом 1 200 мг 1 раз в 3 нед. до прогрессирования заболевания или до утраты клинической пользы. Вторая группа получала ХТ (карбоплатин/цисплатин+гемцитабин или пеметрексед) на протяжении 4-6 циклов с дальнейшей поддержкой пеметрекседом (при аденокарциноме).

Для группы пациентов с высокой экспрессией PD-L1 ($\geq 50\%$ опухолевых клеток или $\geq 10\%$ иммунных клеток), получавших монотерапию атезолизумабом, ОР в отношении ОВ по сравнению с группой ХТ составило 0,59 (95% ДИ 0,40-0,89; $p=0,0106$), мОВ равнялись 20,2 месяца и 13,1 месяца соответственно. В этой группе атезолизумаб по сравнению с ХТ привел к увеличению 6-ти и 12-ти месячной ОВ с 70,1% до 76,3% и с 50,6% до 64,9% соответственно; мВБП с 5 месяцев до 8,1 месяца (ОР 0,63; 95 ДИ 0,45-0,88; $p=0,0070$); ЧОО с 28,6% до 38,3%. Медиана продолжительности ответа в группе атезолизумаба достигнута не была, для ХТ – 6,7 мес. [17, 51]. Среди пациентов со средней и высокой экспрессией PD-L1 ($\geq 5\%$ окрашенных опухолевых клеток или иммунных клеток) ИТ привела к увеличению мОВ до 18,2 мес. по сравнению с 14,9 мес. для ХТ (ОР 0,72; 95 ДИ 0,52-0,99; $p=0,0416$). А для группы пациентов с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ (опухолевых клеток или иммунных клеток) мОВ составила 17,5 мес. по сравнению с 14,1 мес. для ХТ (ОР 0,83; 95 ДИ 0,65-1,07; $p=0,1481$) [51].

Следующим исследованием атезолизумаба в первой линии терапии стало IMpower 131. В него включались пациенты с метастатическим плоскоклеточным РЛ независимо от уровня экспрессии PD-L1. Экспериментальная группа получала атезолизумаб с карбоплатином и паклитакселом/наб-паклитакселом. Контрольная группа получала только ХТ карбоплатином и наб-паклитакселом. Все группы получали 4-6 циклов ХТ каждые 3 нед. Атезолизумаб назначался в дозе 1 200 мг каждые 3 нед. до прогрессирования.

В исследование были включены 1 021 пациент. Отсутствие экспрессии PD-L1 было определено у 47-50% пациентов, низкая экспрессия – у 34-38% и высокая – у 14-16%. Медиана ВБП в группах с добавлением атезолизумаба составила 6,3 мес., в группе ХТ – 5,6 мес., что соответствует снижению ОР прогрессирования на 29% (HR=0,71; $p=0,001$). Показатель одногодичной ВБП составил 24,7% и 12% соответственно. При подгрупповом анализе выигрыш от добавления атезолизумаба был отмечен во всех изученных подгруппах. Наибольший выигрыш был получен в группе высокой экспрессии PD-L1. Медиана ВБП выросла с 5,5 мес. до 10,1 мес., уменьшив тем самым ОР

прогрессирования на 56%. У пациентов без экспрессии PD-L1 разница ВВП была статистически недостоверной. Также не была достигнута разница в ОВ при добавлении атезолизумаба к ХТ ни в одной из групп [52].

В исследование IMpower 150 включались пациенты с IV стадией неплоскоклеточного РЛ вне зависимости от экспрессии PD-L1, ранее не получавшие ХТ, а также без противопоказаний к назначению бевацизумаба. Разрешалось включение пациентов с имеющимися метастазами в головном мозге в стабильном состоянии после проведения им локальной терапии. Также допустимо было включение пациентов с подтвержденными мутацией EGFR или транслокацией ALK после прогрессирования на первой линии терапии ингибиторами тирозинкиназ. Все пациенты получали лечение с включением карбоплатина AUC6, паклитаксела 200 мг/м² каждые 3 нед. от 4 до 6 циклов, а также атезолизумаб 1 200 мг каждые 3 нед. с последующей поддерживающей терапией атезолизумабом (в рукаве А); атезолизумаб 1 200 мг+бевацизумаб 15 мг/кг каждые 3 нед. с поддерживающей терапией атезолизумабом и бевацизумабом (в рукаве В); или бевацизумаб 15 мг/кг каждые 3 нед. с поддержкой бевацизумабом (рукав С). Поддерживающая терапия проводилась до прогрессирования или непереносимой токсичности. Следует отметить, что в опубликованном анализе не были представлены данные об эффективности комбинации карбоплатина, паклитаксела и атезолизумаба (рукав А).

В исследование были включены 800 пациентов. Мутация EGFR была у 80 (10%), транслокация ALK у 34 (4%). Медиана ВВП была увеличена с 6,8 месяцев в группе ХТ и бевацизумаба до 8,3 мес. в группе ХТ, бевацизумаба и атезолизумаба, что соответствует снижению ОР прогрессирования на 38% (HR=0,62; p<0,001). Одногодичная ВВП составила 18,0% и 36,5% соответственно. Медиана ОВ составила 14,7 мес. в группе ХТ и бевацизумаба и 19,2 мес. в группе с добавлением атезолизумаба, что соответствует снижению ОР смерти на 22% (HR=0,78; p=0,02). Показатель двухлетней ОВ составил 33,7% и 43,4% соответственно. Объективный противоопухолевый эффект был зарегистрирован

у 63,5% пациентов в группе ХТ и бевацизумаба с атезолизумабом и у 48% пациентов в группе ХТ и бевацизумаба.

Добавление атезолизумаба стало причиной улучшения результатов лечения во всех группах независимо от уровня PD-L1. Снижение ОР прогрессирования составило 23% у пациентов с отсутствием экспрессии, 44% в группе низкой экспрессии и 61% в группе высокой экспрессии. В группе пациентов с наличием мутаций добавление атезолизумаба привело к увеличению мВБП с 6,1 мес. до 9,7 мес., что соответствует снижению ОР прогрессирования на 41% (HR=0,59). Также добавление атезолизумаба достоверно увеличило частоту НЯ 3-4 степени с 47,7% до 55,7% [16].

Таким образом, комбинация ХТ, бевацизумаба и атезолизумаба в качестве терапии первой линии улучшает ВБП и ОВ у пациентов с аденокарциномой легкого независимо от экспрессии PD-L1, а также в качестве второй линии при наличии мутаций EGFR и ALK после применения ингибиторов тирозинкиназ.

Также в контексте лечения НМРЛ были исследованы опробованные ранее при лечении меланомы ниволумаб и ипилимумаб. В исследовании CheckMate 227 были выделены две когорты пациентов в зависимости от уровня экспрессии PD-L1. Пациентов с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ рандомизировали в группы ипилимумаба и ниволумаба, монотерапии ниволумабом или платиносодержащей ХТ. Пациентов с экспрессией менее 1% распределили в группы комбинированной ИТ (ниволумаб+ипилимумаб), платиносодержащей ХТ или химиоиммунной терапии, включающей платиновый дуплет и ниволумаб.

По сравнению с ХТ у пациентов с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ использование комбинации иммунопрепаратов привело к достоверному снижению ОР смерти на 21%, увеличению мОВ с 14,9 мес. до 17,1 мес. и 3-летней ОВ с 22% до 33%. Использование одного ниволумаба статистически не улучшило результатов лечения по сравнению с ХТ. У пациентов с отсутствием экспрессии применение комбинированной ИТ увеличило мОВ с 12,2 мес. в группе ХТ до 17,2 мес. и трехлетнюю ОВ с 15% до 34%, достоверно снизив ОР смерти на 36%. В этой же группе не было отмечено статистически достоверной разницы в ОВ для

комбинации ниволумаб+ХТ в сравнении с ХТ. При длительном наблюдении было показано, что среди тех, кто получил объективный ответ при использовании комбинации ипилимумаба и ниволумаба, 3,5 года и более живут 70% и 82% пациентов с наличием и отсутствием экспрессии PD-L1 соответственно. При длительном наблюдении не было отмечено возникновения отсроченных серьезных нежелательных явлений, обусловленных лечением [62].

Таким образом, комбинированная иммунотерапия является эффективной опцией первой линии терапии НМРЛ вне зависимости от экспрессии PD-L1.

Еще одним исследованием, в котором изучалась комбинация иммунотерапевтических препаратов, стало CheckMate 9LA, в которое включались пациенты с диагностированным метастатическим НМРЛ без активирующих мутаций. Стратификация проводилась в зависимости от уровня экспрессии PD-L1, пола и гистологического подтипа опухоли. Всего было включено 717 человек, в основном с аденокарциномой (59%) и экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ (60%).

В этом исследовании сравнивались 2 группы пациентов. Первая группа получала 2 цикла стандартной ХТ с включением цисплатина и пеметрекседа и комбинацию ипилимумаба (1 мг/кг каждые 6 нед.) и ниволумаба (360 мг каждые 3 нед.). Вторая группа получала 4 цикла ХТ платиновыми дуплетами. В группе ХТ проводилась поддерживающая терапия пеметрекседом. В группе ХИТ введение ипилимумаба и ниволумаба продолжалось до 2-х лет или непереносимой токсичности. Смысл добавления ХТ короткой продолжительности к ИТ заключался в стремлении снизить вероятность прогрессирования или смерти до момента индукции иммунного ответа и реализации противоопухолевого эффекта.

Медиана ОВ составила 15,6 мес. в группе ХИТ и 10,9 мес. в группе ХТ, что соответствует достоверному снижению ОР смерти на 34%. Позитивный эффект комбинации не зависел от экспрессии PD-L1 и морфологии опухоли. Предсказуемые побочные эффекты, обусловленные ХТ, были более выраженными в группе ХТ. В группе ХИТ отмечались иоНЯ (в основном, 1-2 степени): кожные (40%), эндокринные (26%), желудочно-кишечные (23%),

печеночные (10%). Это послужило причиной досрочной отмены ипилимумаба у 5% пациентов, и обоих иммунопрепаратов – у 74%. Медиана продолжительности терапии составила 6,1 мес. в группе ХИТ (максимальная продолжительность терапии была 23 мес.) и 2,4 мес. в группе ХТ [61].

Таким образом, исследования CheckMate 9LA и CheckMate 227 позволили зарегистрировать опцию комбинированной ИТ ипилимумабом и ниволумабом в комбинации с ХТ или без нее для терапии пациентов с распространенным НМРЛ вне зависимости от уровня PD-L экспрессии.

Все приведенные в данном разделе исследования ИКТ в первой линии лечения НМРЛ приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Возможные опции терапии первой линии пациентов с метастатическим НМРЛ без активирующих мутаций

PD-L1 \leq 1%	PD-L1 1-49%	PD-L1 \geq 50%
		Атезолизумаб (IMPower 110)
	Пембролизумаб (KeyNote 024, KeyNote 042)	
Пембролизумаб + ХТ (KeyNote 189, KeyNote 407)		
Атезолизумаб + ХТ для плоскоклеточного НМРЛ (IMPower 131)		
Атезолизумаб + ХТ + бевацизумаб для неплоскоклеточного НМРЛ (IMPower 150)		
Ипилимумаб + ниволумаб (CheckMate 227)		
Ипилимумаб + ниволумаб + короткий курс ХТ (CheckMate M9LA)		

Существенным нюансом, который становится очевидным при непрямом сравнении исследований моноИТ или ХИТ, является то, что в группе моноИТ, как и в группе ХТ, прогрессирование заболевания в течение первых трех месяцев лечения выявляется у 15-20% пациентов, в то время как при комбинированном применении сразу двух методов лекарственной терапии – лишь у 5-7% [17, 51, 54, 73, 75].

Ответ на поставленный вопрос дает работа Сары Гольдберг, включившая 7 845 пациентов из 12 рандомизированных исследований. Было показано, что монотерапия ИКТ позволяет достичь оптимальных результатов у пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1, но в то же время проведение комбинированной ХИТ может быть целесообразно у пациентов с агрессивным течением заболевания, большим объемом опухолевой массы и/или наличием симптомов связанных с опухолевыми очагами [24].

1.5 Регистрационные исследования препаратов для иммунотерапии во второй линии

Широкий спектр выбора иммунотерапевтических препаратов характерен не только для первой линии лекарственной терапии НМРЛ, но и для второй. Возможными опциями ИТ являются атезолизумаб, ниволумаб или пембролизумаб в моно-режиме.

Первым был зарегистрирован ниволумаб в качестве стандарта второй линии лечения метастатического НМРЛ после получения результатов двух рандомизированных КИ III фазы – CheckMate 017 и 057 (отдельно для неплоскоклеточного и плоскоклеточного НМРЛ), в которых была оценена эффективность ниволумаба у пациентов, ранее получавших терапию дуплетами на основе препаратов платины.

Для оценки отдаленных результатов применения ниволумаба был проведен совокупный анализ CheckMate 017 и 057, включивший в общей сложности данные 952 пациентов. Режимы терапии в обоих исследованиях включали назначение либо ниволумаба 3 мг/кг каждые 2 нед., либо доцетаксела 75 мг/м² каждые 3 нед. Медиана ОВ при применении ниволумаба составила 11,1 мес., при применении доцетаксела – 8,1 мес. (HR 0,68; 95% ДИ 0,59-0,78). Пятилетняя ОВ

в группе ниволумаба составила 13,4%, в то время как в контрольной группе всего 2,6%, то есть в 5 раз ниже.

Преимущество ниволумаба проявилось во всех подгруппах пациентов вне зависимости от гистологического варианта опухоли. В CheckMate 017 мОВ в группе ниволумаба составила 9,2 мес. против 6,0 мес. в группе доцетаксела (HR 0,62; 95% ДИ 0,48-0,79), 5-летняя ОВ составила 12,3% и 3,6% соответственно. В CheckMate 057 мОВ в группе ниволумаба была 12,2 мес. против 9,5 мес. в группе доцетаксела (HR 0,70; 95% ДИ 0,58-0,83). При уровне экспрессии $\geq 1\%$ показатель 5-летней ОВ был увеличен до 18,3% против 3,4% в группе доцетаксела (HR 0,61; 95% ДИ 0,49-0,76). При уровне экспрессии PD-L1 менее 1%, 5-летняя ОВ при применении ниволумаба составила 8%, для доцетаксела всего 2% (HR 0,76; 95% ДИ 0,61-0,96) [39].

Регистрационным исследованием для одобрения применения пембролизумаба во второй линии стало KEYNOTE 010. В исследовании участвовали 1 034 пациента. Самым частым гистологическим подтипом была аденокарцинома, мутации EGFR или транслокации ALK были обнаружены у 9% пациентов. Медиана ОВ составила 12,7 мес., 10,4 мес. и 8,5 мес. при применении пембролизумаба в дозе 10 мг/кг, 2 мг/кг и доцетаксела соответственно. Это соответствует снижению ОР смерти по сравнению с доцетакселом на 29% (HR=0,71; p=0,0008) при использовании пембролизумаба в дозе 2 мг/кг и на 39% (HR=0,61; p<0,0001) при дозе 10 мг/кг. В группе пациентов с экспрессией PD-L1 более 50% мОВ составила 17,3 мес., 14,9 мес., и 8,2 мес. Разница в отдаленных результатах пациентов, получавших разные дозы пембролизумаба, была статистически недостоверной. Пембролизумаб был одинаково эффективен независимо от гистологического подтипа опухоли. Также не было отмечено достоверного увеличения ОВ у пациентов с наличием мутации EGFR. ЧОО составила 18% для пембролизумаба и 9% для доцетаксела. Продолжительность ответа была выше при назначении пембролизумаба (медиана не достигнута ни при одной из дозировок пембролизумаба) в сравнении с доцетакселом (медиана 6 мес.). Лечение пембролизумабом в высокой и низкой дозах обладало меньшей

токсичностью по сравнению с доцетакселом (частота побочных эффектов 3-4 степени составила 16% и 13% против 35% соответственно) [76].

Атезолизумаб также исследовался в качестве опции терапии второй линии. Преимущество терапии атезолизумабом над доцетакселом у пациентов метастатическим НМРЛ было показано в КИ III фазы ОАК. В общей сложности в исследовании приняли участие 1 225 пациентов. Все пациенты были случайным образом распределены на 2 группы. Первая группа получала атезолизумаб (1 200 мг в/в, каждые 3 нед.), а вторая – доцетаксел (75 мг/м² в/в, каждые 3 нед.).

В группе атезолизумаба ОВ оказалась выше, чем в группе доцетаксела. Преимущество было выявлено во всей популяции пациентов (ОР 0,73; p=0,0003) вне зависимости от гистологического подтипа и наличия экспрессии PD-L1, однако больший выигрыш в ОВ был выявлен среди пациентов с высоким уровнем экспрессии. Несмотря на значимый выигрыш в ОВ, медиана ВВП составила 2,8 мес. в группе атезолизумаба и 4,0 мес. в группе доцетаксела. ЧОО составила 13,6% и 13,4% соответственно, а длительность ответа – 16,3 мес. и 6,2 мес. НЯ 3-4 степени были обнаружены у 15% пациентов, получавших атезолизумаб, и 43% пациентов, находившихся на терапии доцетакселом. Летальный исход был зарегистрирован у 1 пациента, получавшего доцетаксел [83]. Таким образом, терапия атезолизумабом способствовала значительному увеличению ОВ пациентов с НМРЛ вне зависимости от PD-L1-статуса и гистологического подтипа опухоли, обладая при этом приемлемым профилем токсичности.

1.6 Сравнение результатов регистрационных исследований и реальной практики

Описанные ранее исследования являются основанием для внедрения новых препаратов в стандартные протоколы, однако нередко возникают предположения о несоответствии результатов лечения в рамках клинических протоколов

результатам, получаемым в реальной клинической практике. FDA (англ. Food and Drug Administration) дает следующее определение термину «Данные реальной клинической практики» (РКП, англ. real-world data; RWD): это информация о состоянии здоровья пациента и/или об оказании медицинской помощи, полученные из различных источников вне рамок предрегистрационных рандомизированных клинических исследований. В свою очередь, доказательства, собранные в реальной клинической практике (также далее может использоваться термин «в условиях современной практики» – синоним «доказательства реального мира»; англ. real-world evidence; RWE), – это клиническое свидетельство об использовании и потенциальных выгодах или рисках применения технологий здравоохранения, полученное в результате анализа данных реальной клинической практики.

Надо сказать, что подобные наблюдения проводились и до внедрения иммунотерапии. Так, одной из первых работ, поставивших вопрос о сравнении результатов лечения, наблюдавшихся в КИ и в рутинной практике, была работа Скотта Дэвиса, опубликованная в журнале *Cancer* в 1985 г. Проведенный авторами анализ включал 78 пациентов с локализованным НМРЛ, получавших лечение в рамках клинических исследований и более 1 600 пациентов из которых проводился отбор пациентов со сходными прогностическими факторами [72]. В итоге было продемонстрировано значительное улучшение результатов среди пациентов, участвовавших в КИ. Среди факторов, которые по мнению авторов могли повлиять на выживаемость, были выделены: различия в предоперационном стадировании в КИ и в клинической практике, возможные различия в хирургической технике, а также эффект плацебо и различная степень мотивации пациентов в получении позитивного результата.

Другой очевидный пример демонстрации в клинических исследованиях преимуществ, недостижимых в рутинной практике, был получен при сравнении результатов лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы доцетакселом и преднизолоном. Медиана ВБП в реальной практике составила

13,6 мес. (95% ДИ 12,1-15,1 мес.) против 20,4 месяцев (95% ДИ 17,4-23,4 мес., $p=0,007$) в рамках исследований [106].

Вопрос принципиальных различий между пациентами, получающими лечение в рутинной практике и в рамках клинических исследований, многократно изучался с целью определения возможности экстраполяции данных исследований на реальную популяцию. Так, в одном из исследований по данной теме критерии включения клинического протокола при раке молочной железы были применены к пациентам, лечившимся в реальной практике. Несоответствие критериям включения было выявлено более чем у 50% пациенток [18].

1.7 Заключение

Формирование алгоритмов клинических рекомендаций (в том числе RUSSCO, AOP) производится с учетом результатов клинических исследований. Особенностью большинства крупных КИ является наличие жестких критериев, применяемых для селекции «сохранных» пациентов без выраженной сопутствующей патологии. В реальной практике основная часть пациентов не соответствует этим требованиям, что поднимает значимый вопрос о соответствии результатов лечения, продемонстрированных в исследованиях, данным, получаемым в рутинной практике.

Помимо прочего, важно отметить, что актуальные клинические рекомендации включают все доступные на рынке варианты лекарственных препаратов и их комбинаций – не только старые опции лечения, чья эффективность подтверждена (в том числе и временем), но и наиболее современные препараты, чье преимущество было доказано относительно недавно. Современные опции лечения, обладая неоспоримыми преимуществами перед более старыми, на практике всегда имеют значимый и нередко не учитываемый в исследованиях недостаток – более высокую стоимость. И тем самым, в отличие

от КИ, в рамках рутинной практики выбор в пользу более эффективных вариантов лечения зачастую регламентирован не клиническими факторами, а в первую очередь доступностью конкретной опции лечения в рамках ОМС отдельного взятого региона.

Еще одним вопросом является выбор оптимального варианта лечения из всех возможных опций в рамках первой и второй линий системной лекарственной терапии у пациентов НМРЛ с отсутствием активирующих мутаций. Появление новых КИ и регистрация новых препаратов и комбинаций для проведения первой линии без их прямого сравнения в рандомизированных исследованиях, а также отсутствие предиктивных биомаркеров, облегчающих выбор из множества возможных вариантов, значительно затрудняют работу практического врача.

Внедрение новых противоопухолевых препаратов, в частности ИКТ, привело к возникновению большого спектра вопросов, требующих проведения РКИ. Один из таких аспектов – наиболее эффективная длительность ИТ. На сегодняшний день стандартным подходом в отношении ИТ распространенного НМРЛ в рамках первой линии системного лекарственного лечения считается лечение на протяжении 2-х лет или до развития непереносимой токсичности. Для второй линии лечение прерывается только в случае прогрессирования или развития непереносимой токсичности.

Вопрос о целесообразности подобного подхода к длительности лечения был поднят в исследовании CheckMate 153 [25], в котором было проведено сравнение сокращенного до одного года курса ИТ со стандартным по длительности (до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности). В результате было продемонстрировано преимущество непрерывного лечения. При минимальном последующем наблюдении после рандомизации 13,5 мес. мВБП была выше для группы непрерывного лечения по сравнению с лечением фиксированной продолжительности (24,7 мес. против 9,4 мес.; ОР=0,56, 95% ДИ 0,37-0,84). Однако данное исследование проводилось в рамках второй линии лечения и, безусловно, экстраполировать эти данные на другие линии некорректно.

Таким образом, более полное понимание эффективности различных доступных вариантов лекарственного лечения НМРЛ, основанное на клинических рекомендациях и результатах клинических исследований, позволяет клиницисту максимально эффективно применять имеющиеся опции системной лекарственной терапии в условиях современной практики. В данном контексте необходим анализ эффективности терапии в условиях рутинной практики и сравнение этих данных с результатами, полученными в ходе исследований, а также сопоставление клинической эффективности с финансовыми затратами на лечение. Это позволит сформировать сравнительную характеристику пациентов, получавших различные варианты терапии, идентифицировать преимущества от дополнения терапии иммунотерапевтическими препаратами и сформулировать критерии для оптимального применения современных препаратов с направленным механизмом действия.

Все это, в свою очередь, позволит улучшить качество оказываемой медицинской помощи и увеличить показатели выживаемости данной группы пациентов.

Глава 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материал

Данное ретроспективное когортное исследование проводилось в 2020-2021 гг. на основании анализа клинических данных пациентов, получавших системную лекарственную терапию по поводу неоперабельного НМРЛ с 2018 по 2019 гг. на базе ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова». Проведение исследования одобрено в ходе проблемной комиссии локальным этическим комитетом от 11.02.2021 г. № 01-02/2021.

2.1.1 Характеристика включенных в исследование пациентов

Всего за исследуемый период в центр обратились 1 738 больных с клиническим диагнозом С34 согласно коду МКБ-10. В анализ были включены данные о пациентах, зарегистрированных в медицинской информационной системе «Инфоклиника» и получавших первую и/или вторую линию лечения по поводу морфологически подтвержденного неоперабельного НМРЛ на базе ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова» в 2018-2019 гг. Распределение пациентов и причины исключения из исследования (CONSORT диаграмма) представлены на рисунке 5.

Среди 1 738 пациентов у 339 (19,5%) пациентов после выполнения гистологической верификации был установлен диагноз мелкоклеточный рак легкого; у 85 (4,9%) пациентов наличие злокачественного образования в ходе

обследования подтверждено не было; у 96 (5,5%) после верификации образований в легких был подтвержден другой морфологический диагноз (рак молочной железы, саркома, опухоли головы и шеи, колоректальный рак); у 144 (8,3%) был выявлен нейроэндокринный рак; также 45 (1,4%) пациентов после первичной консультации за последующим обследованием и лечением не обратились, информация об этих пациентах отсутствует.

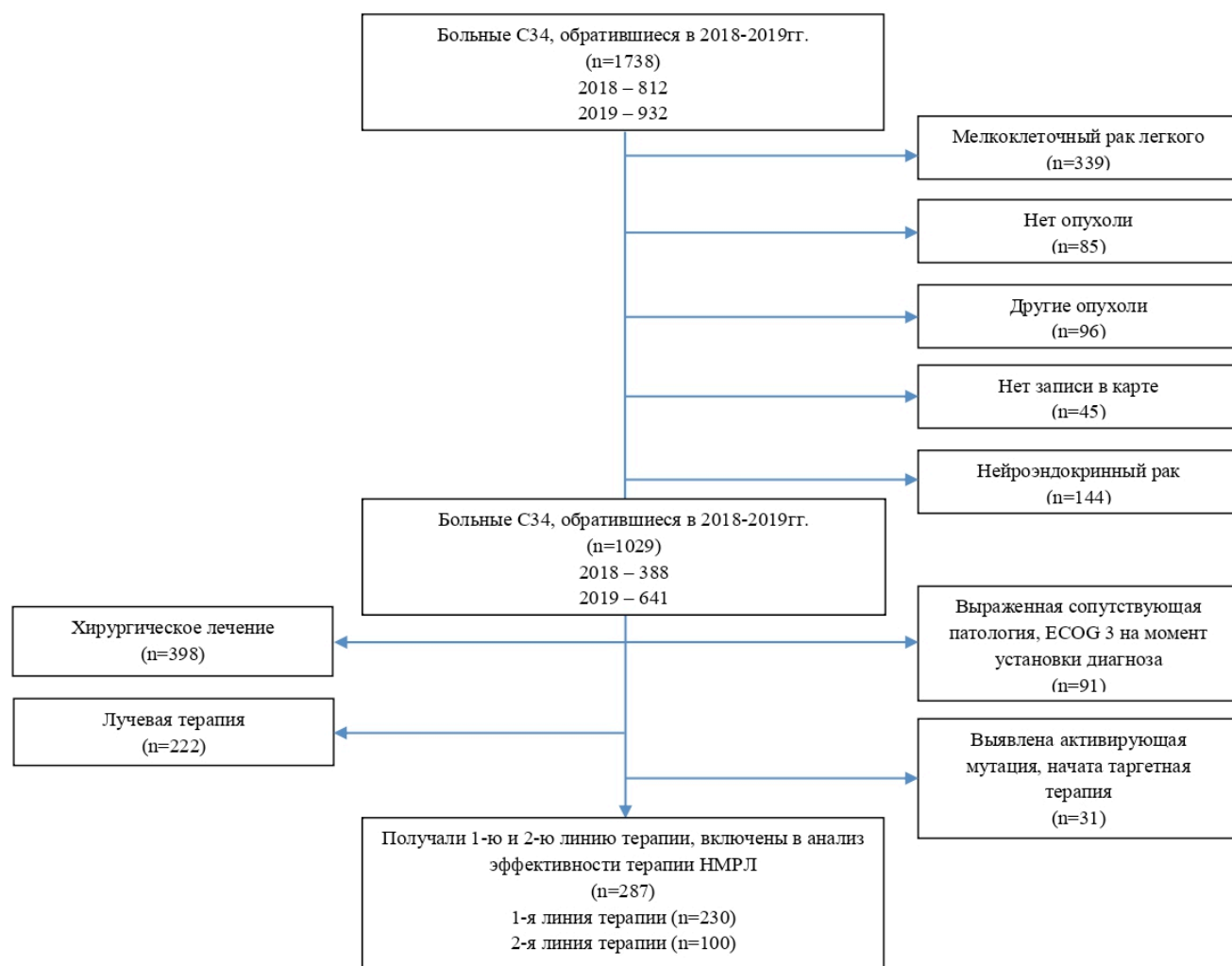


Рисунок 5 – Диаграмма причин исключения пациентов из исследования

В результате за календарный период 2018-2019 гг. клинически был установлен и морфологически подтвержден диагноз НМРЛ у 1 029 пациентов. В этой группе для 398 пациентов на момент установления диагноза было возможно проведение хирургического лечения, для 222 – лучевой терапии, а для

91 пациента проведение лечения было сопряжено с крайне высокими рисками осложнений из-за наличия выраженной/декомпенсированной сопутствующей патологии или общесоматического статуса ECOG 3 на момент установления диагноза, в связи с чем специализированная терапия не проводилась. Также у 31 пациента после проведения полного обследования, были выявлены различные варианты активирующих мутаций, в связи с чем в качестве первой линии системного лекарственного лечения была назначена таргетная терапия. Данные пациенты не входили в дальнейший анализ эффективности лечения. Таким образом, за календарный период 2018-2019 гг. на базе ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова» 287 пациентов подходили под критерии назначения системной лекарственной терапии по поводу неоперабельного или метастатического морфологически верифицированного НМРЛ без активирующих мутаций и были включены в ретроспективный анализ. Из них 230 пациентов с неоперабельным НМРЛ без наличия активирующих мутаций получили системную лекарственную терапию в рамках 1-й линии лечения и 100 пациентов получили 2-ю линию системной лекарственной терапии. При этом лишь 43 пациента из тех, кто вошел в анализ эффективности 2-й линии лекарственной терапии, за указанный календарный период получили 1-ю линию терапии, 57 пациентов 1-ю линию лечения получили до 2018 г.

2.1.2 Методы лечения и обследования пациентов

Тактика лечения пациентов определялась решением мультидисциплинарной команды, состоявшей из радиолога, онколога и хирурга в соответствии с федеральным законом от 15.11.2012 № 915н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю онкология».

До определения тактики лечения проводились процедуры первичного стадирования заболевания (КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с в/в контрастированием; ОГС; МРТ головного мозга с в/в контрастированием; ПЭТКТ всего тела при наличии показаний), оценки тяжести сопутствующей патологии, а также исключения противопоказаний для лечения. Все пациенты в плановом порядке не позднее 1 месяца до начала лечения проходили компьютерную томографию (КТ) с внутривенным контрастированием. Обнаруженные очаги на полученных изображениях оценивались по критериям RECIST 1.1. Для оценки функционального статуса проводились ЭхоКГ, ЭКГ, клинический (гемоглобин, эритроциты, тромбоциты, лейкоциты, нейтрофилы) и биохимический анализы крови (билирубин общий, прямой, АЛТ, АСТ, глюкоза, креатинин), коагулограмма (МНО (международное нормализованное отношение)), осмотр терапевта. С 2019 г. обследование пациентов с НМРЛ в обязательном порядке включало иммуногистохимическое (ИГХ) исследование статуса PD-L1 с использованием антител к PD-L1 клонов 22C3 (ДАКО) или SP263 (VENTANA).

Показания для проведения лекарственной терапии в рамках паллиативного лечения определились в соответствии с рекомендациями RUSSCO от 2018 г. [5] и клиническими рекомендациям АОР от 2019 г. [7].

В качестве первой линии лечения применялись схемы:

1. Паклитаксел + цисплатин/карбоплатин: паклитаксел $175-200 \text{ мг/м}^2$ в/в в 1-й день + цисплатин $75-80 \text{ мг/м}^2$ в/в (или карбоплатин AUC 5-6 в/в) в 1-й день каждые 3 нед.
2. Паклитаксел + карбоплатин + бевацизумаб: паклитаксел $175-200 \text{ мг/м}^2$ в/в в 1-й день + карбоплатин AUC 5-6 в/в в 1-й день каждые 3 нед. ± бевацизумаб $7,5-15 \text{ мг/кг}$ в/в 1 раз в 3 нед.
3. Этопозид + цисплатин/карбоплатин: этопозид 120 мг/м^2 в/в в 1-3-й дни в/в + цисплатин $75-80 \text{ мг/м}^2$ в/в (или карбоплатин AUC-5 в/в) в 1-й день каждые 3 нед.

4. Пеметрексед + цисплатин/карбоплатин: пеметрексед 500 мг/м^2 в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м^2 (или карбоплатин AUC 5 в/в) в 1-й день каждые 3 нед.
5. Пеметрексед + цисплатин/карбоплатин + бевацизумаб: пеметрексед 500 мг/м^2 в/в в 1-й день + цисплатин 75 мг/м^2 в/в (или карбоплатин AUC 5 в/в) в 1-й день каждые 3 нед. + бевацизумаб $7,5 \text{ мг/кг}$ в/в 1 раз в 3 нед.
6. Гемцитабин + цисплатин/карбоплатин: гемцитабин $1000\text{-}1250 \text{ мг/м}^2$ в/в в 1-й и 8-й дни + цисплатин $75\text{-}80 \text{ мг/м}^2$ в/в (или карбоплатин AUC 5 в/в) в 1-й день каждые 3 нед.
7. Иммунохимиотерапия (пембролизумаб + пеметрексед + цисплатин/карбоплатин): пембролизумаб 200 мг в/в + пеметрексед 500 мг/м^2 в/в + цисплатин 75 мг/м^2 (или карбоплатин AUC 5) в/в 1 раз в 3 нед., 4 курса, в дальнейшем – поддерживающая терапия пембролизумабом и пеметрекседом до прогрессирования или непереносимой токсичности (пембролизумаб – до 2-х лет) только при неплоскоклеточном НМРЛ без активирующих мутаций.
8. Иммунохимиотерапия (пембролизумаб + ТС): пембролизумаб 200 мг + паклитаксел – 200 мг/м^2 в 1-й день + карбоплатин AUC6 в 1-й день каждые 3 нед., 4 курса, в дальнейшем поддерживающая терапия пембролизумабом до прогрессирования или непереносимой токсичности (пембролизумабом до 2-х лет) при плоскоклеточном НМРЛ.
9. Иммунохимиотерапия (атезолизумаб + бевацизумаб + ТС): атезолизумаб 1200 мг в/в + паклитаксел 200 мг/м^2 в/в (для пациентов азиатской национальности – 175 мг/м^2) + карбоплатин AUC 6 в/в + бевацизумаб 15 мг/кг в/в 1-й день каждые 3 нед., 4 курса, в дальнейшем – поддерживающая терапия атезолизумабом и бевацизумабом до прогрессирования или непереносимой токсичности (только при неплоскоклеточном НМРЛ).
10. Иммунотерапия (пембролизумаб): пембролизумаб 200 мг в/в каждые 3 нед. (до 2-х лет) при НМРЛ без активирующих мутаций.

С учетом того, что все режимы, содержащие препараты платины, имеют средний/высокий уровень эметогенности, проводилась симптоматическая терапия

согласно стандартным рекомендациям. Для профилактики острой тошноты и рвоты использовалась комбинация антагониста NK-1 рецепторов (апрепитант) в сочетании с антагонистами рецепторов 5-HT₃ (ондансетрон, гранисетрон, палонсетрон) и кортикостероидами (дексаметазон). Данную комбинацию препаратов пациент получал при каждом введении химиотерапии по следующей схеме: апрепитант в день 1 – 125 мг внутрь, за час до начала химиотерапии; во 2-3 дни по 80 мг внутрь, однократно утром; блокаторы 5-HT₃-рецепторов внутривенно (доза зависела от выбранного препарата этой группы). При возникновении отсроченной тошноты или рвоты был рекомендован прием антагонистов дофамина (метоклопрамид). С целью профилактики аллергических реакций в цитостатические схемы с препаратами таксановой группы (паклитаксел) всем пациентам проводилась премедикация дексаметазоном (20 мг внутрь за 12 и 6 часов до введения), дифенгидраминам (димедрол) 50 мг внутривенно за 30 мин до введения, либо другим блокатором H₁-гистаминовых рецепторов в эквивалентной дозе и ранитидином 50 мг внутривенно за 30 мин до введения, либо другим блокатором H₂-гистаминовых рецепторов.

С целью уменьшения токсичности в начале платиносодержащей химиотерапии, включающей пеметрексед, назначалась фолиевая кислота и витамин B₁₂ за неделю до начала каждого цикла. Для уменьшения кожной сыпи использовался дексаметазон в дозе 4 мг внутрь 2 раза в сутки, за 3 суток до начала введения пеметрекседа.

В случае выявления у пациента противопоказаний для проведения агрессивной терапии на основе препаратов платины, а именно: наличие выраженной/декомпенсированной сопутствующей патологии и/или общесоматический статус ECOG 2 и выше, в качестве минимального варианта лечения проводилась монотерапия.

В качестве монотерапии применялись режимы:

1. Винорелбин 25-30 мг/м² в/в (или 60-80 мг/м² внутрь) в 1-й, 8-й, 15-й день каждые 4 нед.
2. Этопозид 100 мг внутрь в 1-10 день; далее 3 недели перерыв (1 цикл).

3. Пембролизумаб 200 мг в/в каждые 3 нед. (до 2-х лет) при НМРЛ без активирующих мутаций (при уровне экспрессии PD-L1 >50%, PD-L1 >1%).

Подавляющее большинство режимов, включавших ингибиторы контрольных точек (ИКТ), были назначены в 2019 году в соответствии со следующими принципами:

- при наличии экспрессии PD-L1 $\geq 50\%$ (при использовании клонов 22C3 и SP263) проводилась монотерапия пембролизумабом;
- в случаях экспрессии PD-L1 в границах 1-49% иммунотерапия назначалась в комбинации с препаратами платины согласно режимам, указанным ранее. В этой же группе пациентов (PD-L1 экспрессия 1-49%) при наличии выраженной сопутствующей патологии и/или функционального статуса ECOG 2-3 (противопоказание для назначения цитостатической терапии) также могла быть назначена монотерапия ингибиторами контрольных точек (ИКТ).

Перед началом терапии, а затем перед каждым последующим ее циклом выполнялся объективный осмотр, в ходе которого осуществлялся сбор жалоб, контроль гематологических показателей (клинический, биохимический анализы крови, коагулограмма) для оценки переносимости и токсичности проводимой терапии, ЭКГ перед каждым циклом, ЭхоКГ 1 раз в 3 месяца. Степень токсичности определялась согласно критериям токсичности СТСАЕ v.4.03 [23]. При возникновении токсичности третьей и выше степени или ухудшения функционального статуса пациента до ECOG 3-4 лечение прерывалось до уменьшения степени токсичности или улучшения состояния до ECOG 2.

Отмена терапии проводилась в случаях прогрессирования болезни, непереносимой токсичности, отказа пациента от дальнейшего лечения или решении врача о прекращении терапии.

С целью определения эффективности терапии до начала лечения, а затем каждые 6-8 нед. на фоне терапии (после каждого четного цикла) и после ее окончания проводилось контрольное обследование, которое включало в себя компьютерную томографию грудной клетки, брюшной полости с в/в контрастированием и магнитно-резонансную томографию головного мозга с в/в

контрастированием. Оценку эффективности лечения проводили в соответствии с международными критериями оценки ответа солидных опухолей RECIST 1.1 (критерии представлены в разделе 2.1.3); в случае, если пациент получал ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, при выявлении прогрессирования опухолевого процесса проводилось повторное КТ-исследование для исключения псевдопрогрессирования через 4-8 недель.

При констатации прогрессирования заболевания на фоне лечения первой линии в качестве терапии второй линии могли быть назначены следующие схемы терапии:

1. Пембролизумаб 200 мг в/в каждые 3 нед.
2. Ниволумаб 240 мг в/в либо 3 мг /кг каждые 2 нед.
3. Атезолизумаб 1 200 мг в/в каждые 3 нед.
4. Паклитаксел 175-200мг/м² в/в + карбоплатин AUC 5-6 в/в каждые 3 нед.
5. Этопозид 100 мг внутрь в 1-10 день; далее 3 нед. перерыв.
6. Доцетаксел 75мг/м² в/в каждые 3 нед.
7. Винорельбин 25-30 мг/м² в/в (или 60-80 мг/м² внутрь) в 1-й, 8-й, 15-й день каждые 4 нед.

2.1.3 Критерии оценки ответа солидных опухолей на лечение (RECIST 1.1)

Эффект терапии оценивался по стандартным критериям оценки ответа на лечение солидных опухолей RECIST 1.1 [87]. У всех пациентов, включенных в исследование, был как минимум один таргетный очаг, диаметр которого обычно составлял ≥ 10 мм, а также имелись пораженные лимфатические узлы, наименьшая ось которых была не менее 15 мм.

Не позднее четырех недель до начала лечения пациентам было выполнено первичное обследование. Для оценки эффекта терапии использовались методики КТ и МРТ.

Критерии оценки ответа на лечение по таргетным и нетаргетным очагам представлены ниже в таблице 4.

Таблица 4 – Критерии ответа на лечение

Общий ответ	Таргетные очаги	Нетаргетные очаги	Новые очаги
Полный ответ	Полный ответ	Полный ответ	Нет
Частичный ответ	Полный ответ	Частичный ответ/ Стабилизация заболевания	Нет
Частичный ответ	Частичный ответ	Отсутствие прогрессирования	Нет
Стабилизация заболевания	Стабилизация заболевания	Отсутствие прогрессирования	Нет
Прогрессирование заболевания	Прогрессирование заболевания	Любой ответ	Есть или Нет
Прогрессирование заболевания	Любой ответ	Прогрессирование заболевания	Есть или Нет
Прогрессирование заболевания	Любой ответ	Любой ответ	Есть

Особенностью терапии ИКТ является возможное развитие псевдопрогрессирования и гиперпрогрессирования, в связи с чем были внедрены новые системы оценки противоопухолевого лечения (iRECIST), согласно которым в случае прогрессирования заболевания, выявленного по стандартной шкале RECIST 1.1., пациентам была продолжена системная лекарственная терапия с последующим выполнением контрольного обследования через 4-8 недель. В случае подтверждения прогрессирования терапия прекращалась и заменялась на другой вариант лечения.

2.1.4 Клиническая характеристика включенных в анализ пациентов

Всего в исследование было включено 287 пациентов с гистологически верифицированным неоперабельным НМРЛ, которые получали системную лекарственную терапию в 2018-2019 гг. в условиях ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова». CONSORT диаграмма включенных в анализ пациентов представлены на рисунке 6.

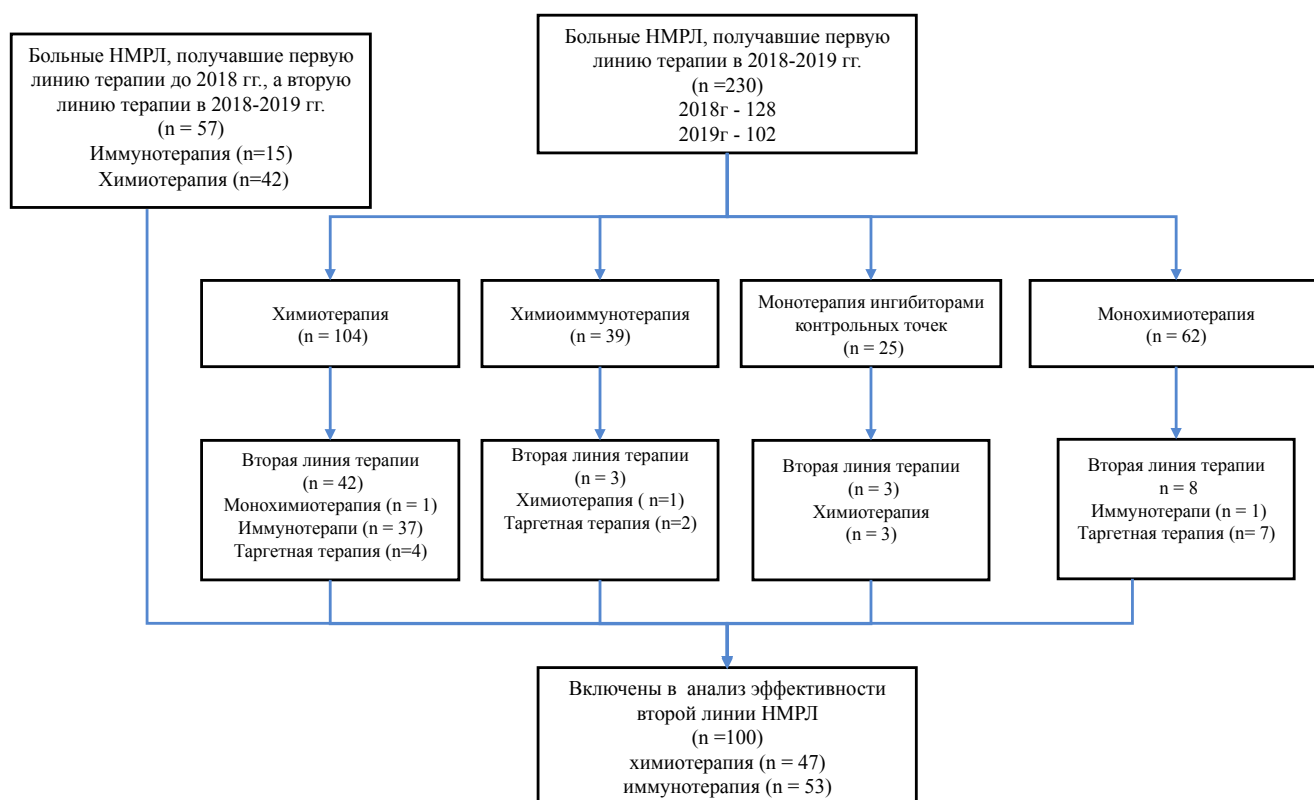


Рисунок 6 – Диаграмма включения пациентов с НМРЛ в анализ эффективности первой и второй линий системной терапии

В анализ эффективности первой линии лекарственной терапии вошли 230 пациентов со следующим распределением: 180 из 230 (78,3%) – мужчины, 50 из 230 (21,7%) – женщины; средний возраст в этой группе пациентов составил 64,9 лет

(32,5-89,8). Преобладающим гистологическим подтипом являлся плоскоклеточный рак, доля которого составила 49,1% (113 из 230). Аденокарцинома легкого была обнаружена в 43,9% случаев (101 из 230). Также в анализ были включены 8 пациентов с крупноклеточной карциномой (3,5%) и другими гистологическими подтипами (смешанные формы рака), подтвержденными в 3,5% случаев (8 из 230). У 73,5% (169 из 230) пациентов на момент начала лечения после проведенного обследования, учитывая критерии стадирования TNM 8-го издания, была установлена IV стадия; у 26,5% (61/230) – III стадия. Необходимо отметить, что пациентам с III стадией рака легкого системная лекарственная терапия в рамках первой линии лечения, ввиду распространенности заболевания или наличия противопоказаний, проводилась только в случае невозможности проведения локальных методов лечения (хирургического или химиолучевого). Данное решение выносилось заключением врачебной комиссии в составе врача хирурга, лучевого терапевта и химиотерапевта.

Различные варианты первой линии системной лекарственной терапии были разделены на следующие группы:

1. Монохимиотерапия (моноХТ) – терапия этопозидом и винорелбином.
2. Химиотерапия (ХТ) – различные варианты платиновых дуплетов.
3. Химиоиммунотерапия (ХИТ) – комбинированная терапия платиновыми дуплетами и ИКТ.
4. Иммунотерапия (ИТ) – монотерапия ИКТ.

В первую группу пациентов, получавших моноХТ, вошли 62 человека, что составило 27%. Именно у пациентов, получавших монотерапию цитостатическими препаратами, наблюдалась наибольшая встречаемость метастатического поражения головного мозга – 14,5% (9 из 62), что является фактором неблагоприятного прогноза.

Во вторую группу вошли 104 пациента (45,2%), которые получали различные варианты платиновых дуплетов. Распределение по режимам системной лекарственной терапии было следующим: паклитаксел + карбоплатин получали 53 из 104 (51%); паклитаксел + карбоплатин + бевацизумаб – 5 из 104 (4,8%);

гемцитабин + цисплатин – 15 из 104 (14,4%), пеметрексед + карбоплатин или цисплатин – 16 из 104 (15,3%); этопозид + карбоплатин – 9 из 104 (8,7%); другие схемы лечения получали 6 из 104 (5,8%).

В третью группу ХИТ вошли 39 пациентов, что составило 16,95%. Все больные данной группы получали терапию ИКТ: пембролизумаб – 19 из 39 (48,7%) либо атезолизумаб – 20 из 39 (51,3%). Возможными химиотерапевтическими опциями были следующие комбинации: паклитаксел + карбоплатин – 18 из 39 (46,2%); паклитаксел + карбоплатин + бевацизумаб – 15 из 39 (28,5%); пеметрексел + карбоплатин или цисплатин – 4 из 39 (10,2%), этопозид + карбоплатин – 2 из 39 (5,1%); другие схемы лечения не применялись.

Последняя группа пациентов, получавших моноИТ, включала 25 из 230 больных (10,85%). В данной группе лечение проводилось пембролизумабом.

Проведение первой линии лечения было начато в 2018 г. у 128 пациентов, в 2019 г. – у 102. Подавляющему большинству пациентов, которые получали тот или иной вариант ИТ в первой линии, начали лечение в 2019 г.

Более подробная характеристика пациентов, включенных в исследование и получавших системную лекарственную терапию в рамках первой линии, отображена в таблице 5.

Таблица 5 – Клиническая характеристика пациентов с НМРЛ, включенных в анализ эффективности первой линии терапии

Характеристика	МоноХТ		ХТ		ХИТ		ИТ		<i>p</i>	Всего	
	n=62	%	n=104	%	n=39	%	n=25	%		n=230	%
Пол	0,201										
М	52	83,9	83	79,8	29	74,4	16	64,0		180	78,3
Ж	10	16,1	21	20,2	10	25,6	9	36,0		50	21,7
Возраст	0,001*										
Средний возраст (мин-макс)	69,2 (49-82)		63,8 (38-89,8)		60,7 (32,5-75,4)		65,4 (46,7-80)			64,9 (32,5-89,8)	

Продолжение таблицы 5

Характеристика	МоноХТ		ХТ		ХИТ		ИТ		<i>p</i>	Всего	
	n=62	%	n=104	%	n=39	%	n=25	%		n=230	%
Гистологическая форма									0,391		
Аденокарцинома	26	41,9	39	37,5	23	59,0	13	52,0		101	43,9
Плоскоклеточный	33	53,2	54	51,9	14	35,9	12	48,0		113	49,1
Крупноклеточный	1	1,6	6	5,8	1	2,6	0	0,0		8	3,5
Другие	2	2,3	5	4,8	1	2,6	0	0,0		8	3,5
Уровень PD-L1									0,001		
0	0	0,0	9	8,7	4	10,3	0	0		16	7,0
1-49	1	1,6	7	6,7	8	20,5	4	16,0		24	10,4
≥50	0	0,0	2	1,9	4	10,3	18	72,0		66	28,7
Не оценен	61	98,4	86	82,7	23	59,0	3	12,0		124	53,9
Стадия НМРЛ									0,600		
III	20	32,3	27	26,0	8	20,5	6	24,0		61	26,5
IV	42	67,7	77	74,0	31	79,5	19	76,0		169	73,5
Метастазы в головном мозге до начала терапии									0,663		
Да	9	14,5	12	8,2	2	5,0	0	0,0		23	8,0
Нет	53	85,5	92	91,8	37	95,0	25	100,0		207	92,0
Вариант иммунотерапии									0,001		
Нет	62	100	104	100	0	0	0	0		166	72,2
Пембролизумаб	0	0	0	0	19	48,7	25	100,0		45	19,1
Атезолизумаб	0	0	0	0	20	51,3	0	0		20	8,7
Схема химиотерапии первой линии									0,001		
ТС	0	0,0	53	51,0	18	46,2	0	0,0		71	30,9
ТС + bev	0	0,0	5	4,8	15	38,5	0	0,0		20	8,7
CDDP+Gem	0	0,0	15	14,4	0	0,0	0	0,0		15	6,5

Продолжение таблицы 5

Характеристика	МоноХТ		ХТ		ХИТ		ИТ		<i>p</i>	Всего	
	n=62	%	n=104	%	n=39	%	n=25	%		n=230	%
CDDP/Cb+Pem	0	0,0	16	15,3	4	10,2	0	0,0		10	8,7
EP	0	0,0	9	8,7	2	5,1	0	0,0		11	4,8
Другие схемы	0	0,0	6	5,8	0	0,0	0	0,0		6	2,6
Монотерапия без платины (этопозид, винорельбин)	62	100	0	0	0	0	0	0		62	27,0
Примечание – (ТС – паклитаксел + карбоплатин; ТС+bev – паклитаксел + карбоплатин + бевацизумаб; CDDP+Gem – цисплатин + гемцитабин; CDDP/Cb+Pem – цисплатин или карбоплатин + пеметрексед; EP – этопозид + карбоплатин).											

Исследование эффективности второй линии терапии НМРЛ было проведено у 100 пациентов.

Различные варианты второй линии системной лекарственной терапии были разделены на следующие группы:

1. Химиотерапия (ХТ) в различных комбинациях (пероральный этопозид, винорелбин, доцетаксел или платиновые дуплеты).
2. Иммунотерапия (ИТ) – монотерапия ИКТ (пембролизумаб, ниволумаб или атезолизумаб).

В первую группу было включено 47 из 100 пациентов (47%), во вторую 53 из 100 (53%). Распределение по полу, возрасту и гистологическим формам между группами существенно не различалось, что продемонстрировано в таблице 6. В обеих группах преобладали мужчины: 40 из 47 (85,1%) в группе ХТ; 39 из 53 (73,6%) в группе ИТ. Средний возраст в группах ХТ и ИТ был сопоставим и составил 62,7 лет (38,0-80,0) и 63,4 лет (38,6-89,8) соответственно. Среди

гистологических подтипов преобладал плоскоклеточный рак, доля которого составила 49,0% (49 из 100), пациентов с верифицированной аденокарциномой легкого оказалось 44,0% (44 из 100), крупноклеточная карцинома была подтверждена в 5% случаев (5 из 100), другие гистологические подтипы (смешанные формы рака) в 2,0% (2 из 100). Исследование уровня экспрессии PD-L1 было проведено у 25 из 100 пациентов (25,0%) (у 10,6% в группе цитостатической терапии и у 37,7% в группе ИТ). Необходимо отметить, что в рамках второй линии системной лекарственной терапии ИКТ могут быть назначены вне зависимости от показателя уровня PD-L1. Важно обратить внимание на то, что в группе ИТ у 5 из 53 пациентов (9,4%) был выявлен высокий (>50%) уровень экспрессии PD-L1, что является фактором ожидаемой высокой эффективности иммунотерапии. У 57 пациентов проведение первой линии лечения было начато до 2018 г., а терапия в рамках второй линии лечения пришлась на 2018-2019 гг. Необходимо отметить, что всего за указанный календарный период 146 пациентам проводилась 2-я линия системной лекарственной терапии, однако в указанный анализ вошли данные о лечении 100 пациентов. Данные о терапии 46 не включены по следующим причинам: у 17 в качестве второй линии лечения использовалась таргетная терапия (в связи с невозможностью назначения цитостатических препаратов, а не ввиду наличия активирующих мутаций); 15 пациентам была назначена 2-я линия системного лечения, однако она была продолжена в рамках других ЛПУ – дальнейшая информация по этим пациентам отсутствует; 14-ти пациентам по решению врачебной комиссии была назначена терапия, однако по данным информационной системы неизвестен статус ее проведения.

Клинические характеристики лиц, получавших лечение во второй линии и включенных в анализ, представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Клинические характеристики пациентов с НМРЛ, получавших вторую линию терапии и включенных в анализ

Характеристика	ХТ		ИТ		Chi- квадрат	Всего	
	n=47	%	n=53	%		n=100	%
Пол					0,292		
М	40	85,1	39	73,6		79	79,0
Ж	7	14,9	14	26,4		21	21,0
Возраст							
Средний (мин-макс)	62,7 (38,0-80,0)		63,4 (38,6-89,8)		NA	63,0 (38,0-89,8)	
Гистологическая форма					0,188		
Аденокарцинома	19	40,4	25	47,2		44	44,0
Плоскоклеточный	22	46,8	27	50,9		49,0	49,0
Крупноклеточный	4	8,5	1	1,9		5	5,0
Другие	2	4,3	0	0,0		2	2,0
Уровень PD-L1					0,026		
0	4	8,5%	4	7,5%		8	8,0%
1-49	0	0,0%	11	20,8%		11	11,0%
≥50	1	2,1%	5	9,4%		6	6,0%
Не оценен	42	89,4%	33	62,3%		75	75,0%
Длительность метастатического заболевания, мес., (мин-макс)	9,24 (1,87-29,47)		10,98 (2,87-45,57)		0,235	10,18 (2,87-45,57)	
Иммунотерапия					0,001		
Нет	47	100,0	0	0		47	47,0
Пембролизумаб	0	0	8	15,1		8	8,0

Продолжение таблицы 6

Характеристика	ХТ		ИТ		Хи- квадрат	Всего	
	n=47	%	n=53	%		n=100	%
Ниволумаб	0	0	40	75,5		40	40,0
Атезолизумаб	0	0	5	9,4		5	5,0
Цитостатическая терапия					0,001		
Не было	0	0	53	100		53	53,0
Паклитаксел + карбоплатин	10	21,3	0	0		10	10,0
Этопозид пероральный	10	21,3	0	0		10	10,0
Доцетаксел	14	29,8	0	0		14	14,0
Винорелбин	13	27,7	0	0		13	13,0

2.1.5 Материал и методы непрямого сравнительного исследования эффективности «вынужденно сокращенного» цикла иммунотерапии

Как отмечалось ранее, показанием для проведения моноИТ в рамках первой линии лечения является экспрессия PD-L1 $\geq 50\%$. Выбор в пользу моноИТ у пациентов со средним и низким уровнем экспрессии PD-L1 осуществлялся, если у пациента имеется декомпенсированная сопутствующая патология, а именно: при наличии ХСН 2 и выше функционального класса по NYHA; ХОБЛ средней/тяжелой степени; общесоматическом статусе ECOG 2-3. Проведение химиотерапии таким пациентам сопряжено с крайне высоким риском развития серьезных нежелательных явлений или с декомпенсацией сопутствующих заболеваний.

Клинические характеристики пациентов, получавших моноИТ в рамках первой линии системной лекарственной терапии, представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Клиническая характеристика пациентов с НМРЛ, включенных в анализ эффективности моноИТ в рамках первой линии терапии

Характеристика	ИТ		Лечение прекращено по организационным причинам	
	n=25	%	n=9	%
Пол				
М	16	64,0	6	67%
Ж	9	36,0	3	33%
Возраст				
Средний (мин-макс)	65,4 (46,7-80)		67,5 (58,6-73,6)	
Гистологическая форма				
Аденокарцинома	13	52,0%	4	45,0%
Плоскоклеточный	12	48,0%	5	55,0%
Уровень PD-L1				
0	0	0%	0	0%
1-49	4	16,0%	2	22,0%
≥50	18	72,0%	7	78,0
Не оценен	3	12,0%	0	
Стадия НМРЛ				
III	6	24,0%	1	11,0%
IV	19	76,0%	8	89,0%

В текущий анализ были включены пациенты (n=25), начавшие монотерапию пембролизумабом во второй половине 2019 г. Как уже было отмечено, особенностью этого периода стала неблагоприятная эпидемиологическая обстановка.

У большинства пациентов, а именно у 18 из 25 (72,0%), получавших пембролизумаб в первой линии, уровень экспрессии PD-L1 оценивался как высокий ($\geq 50\%$), лишь у 4 (16,0%) – как средний уровень (1-49%), не оценен у 3, что составило 12,0%. Необходимо отметить, что у троих пациентов, которым не было выполнено определение уровня PD-L1 экспрессии ИГХ-методом, до начала системной лекарственной терапии были получены результаты МГИ с подтвержденным средним уровнем экспрессии PD-L1. В таблице 5 в графе показателя уровня экспрессии PD-L1 указаны данные ИГХ определения уровня данного показателя.

2.1.6 Материал и методы исследования сравнение результатов лечения больных неоперабельным немелкоклеточным раком легкого в рамках клинических исследований и в стандартной клинической практике

Целью данного этапа нашей работы было проведение сравнительного анализа отдаленных и непосредственных результатов лечения, проведенного в рамках рутинной клинической практики и в условиях клинических исследований методом псевдорандомизации (propensity score analysis).

Первичной конечной точкой была выбрана выживаемость без прогрессирования (ВБП) (интервал от первого введения препарата до даты регистрации прогрессирования или последнего контакта с пациентом) на фоне первой линии терапии у включенных в международные или российские исследования пациентов и тех, кто получал лечение в рамках обязательного медицинского страхования в условиях ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова». Вторичными конечными точками исследования явились: общая продолжительность жизни пациентов (ОВ) и частота объективных ответов (ЧОО), а также сравнение характеристик пациентов.

В анализ были включены две группы пациентов. Описание клинических характеристик групп, получавших первую линию лечения в рамках ОМС представлено в разделе 2.1.4. Попытка проведения псевдорандомизации на первом этапе потребовала изменить количественные характеристики одной из групп, – первой (ОМС). Первоначально в нее было включено 230 пациентов, но это не позволяло сформировать сбалансированные группы в связи с недостаточным количеством выборки. Поэтому группа, получавшая лечение в рамках ОМС, была расширена: к ней добавили 114 пациентов, которые лечились в 2020 г. Таким образом, численность основной группы составила 344 пациента. Клинические характеристики расширенной группы пациентов, получавших лечение в рамках ОМС представлены в таблице 8. Для отбора пациентов в данный этап работы, использовались следующие критерии включения:

- гистологическая или цитологическая верификация НМРЛ без наличия активирующих мутаций;
- неоперабельный статус по результатам обследования и обсуждения в рамках госпитальной комиссии центра;
- проведение первой линии терапии в течение 2018-2020 гг. в рамках ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова»;
- общесоматический статус ECOG 0-3;
- предыдущее лечение было проведено в соответствии с рекомендациями RUSSCO от 2018 г. [5] и клиническими рекомендациям АОР от 2019 г. [7]. Пациенты могли получать моноХТ (пероральный этопозид, винорельбин), платиновые дуплеты (паклитаксел + карбоплатин +/- бевацизумаб, цисплатин/карбоплатин + гемцитабин, цисплатин/карбоплатин + пеметрексед, этопозид + цисплатин), ХИТ (пембролизумаб + пеметрексед + карбоплатин, пембролизумаб + паклитаксел + карбоплатин, атезолизумаб + бевацизумаб + паклитаксел + карбоплатин), ИТ (пембролизумаб).

В группу контроля были отобраны пациенты, получавшие лечение на базе ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова» в 2018-2019 гг. в рамках первой линии системной лекарственной терапии НМРЛ в международных или российских клинических исследованиях (19 различных протоколов). Необходимо обратить внимание на то, что данные пациенты были включены в анализ после исключения из программы КИ. Клинические характеристики этой группы пациентов также были получены из медицинской информационной системы «Инфоклиника». Включение производилось независимо от режима лечения, а также конкретного варианта сопутствующей иммуно- или таргетной терапии (блокаторы фактора роста эндотелия сосудов). Так, в некоторой части исследований (29%) не предполагалось использование иммунотерапевтического компонента. В рамках клинических исследований профиль критериев включения и исключения значительно шире, нежели в рутинной клинической практике. Далее будет представлен обобщенный список критериев включения и исключения (проведен анализ вариантов КИ, в рамках которых пациенты получали лечение, которые вошли в данный анализ). Необходимо отметить, что этот список может быть расширен в зависимости от используемого (и в то же время исследуемого) препарата, его противопоказаний и осложнений. Обобщенный список критериев включения следующий:

1. Наличие патоморфологически (гистологически или цитологически) подтвержденного диагноза плоскоклеточного или неплоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого.
2. Наличие плоскоклеточного или неплоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого III-IV стадии (любая T, любая N, M1a, M1b или M1c согласно 8-й редакции классификации Американского объединенного онкологического комитета).
3. Подтверждение того, что при неплоскоклеточном немелкоклеточном раке легкого, а также при смешанном типе неплоскоклеточного/плоскоклеточного

НМРЛ пациенту не показана терапия, направленно воздействующая на EGFR, ALK или ROS1 (документированное отсутствие мутаций *EGFR*, активирующих опухоль, И отсутствие перестроек генов *ALK* и *ROS1* ИЛИ наличие мутации *KRAS*). Участникам с плоскоклеточным НМРЛ такое тестирование не требуется.

4. Отсутствие в анамнезе ранее полученной системной терапии метастатического немелкоклеточного рака легкого. Участники, получившие адъювантную или неoadъювантную терапию, могут быть включены в это исследование, если адъювантная/неoadъювантная терапия была завершена не менее чем за 12 месяцев до развития метастатического заболевания.
5. Возраст участников – не менее не менее 18 лет на день подписания информированного согласия.
6. Функциональный статус по шкале ECOG 0 или 1.
7. Предоставление участником исследования документированное информированное согласие/сокращенное согласие на участие в исследовании.
8. Наличие заболевания, измеримого в соответствии с критериями RECIST 1.1, что определяется на основании оценки, проведенной исследователем/радиологом локального исследовательского центра. Очаги, расположенные в ранее облученной зоне, считаются измеримыми, если для таких очагов было показано прогрессирование заболевания.
9. Предоставление архивного образца опухолевой ткани или свежий образец, полученный при толстоигольной или инцизионной биопсии опухолевого очага, не подвергавшегося ранее облучению, для определения статуса PD-L1. Предпочтительнее, чтобы образцы были представлены в виде блоков ткани, фиксированной в формалине и залитой парафином (FFPE), а не в виде срезов на предметных стеклах.

Пациенты не могут быть включены в исследование при наличии хотя бы одного из следующих критериев невключения:

1. Беременные женщины.
2. Женщины в период кормления грудью.

3. Гиперчувствительность к таксанам, препаратам платины, рентген-контрастным веществам, препаратам, используемым для премедикации в рамках протокола (дексаметазон, дифенгидрамин, ранитидин) или вспомогательным веществам используемых в исследовании лекарственных препаратов.
4. Смешанные варианты опухоли по результатам гистологического заключения.
5. Наличие в опухоли мутаций, определяющих чувствительность опухоли к таргетной терапии (определение мутаций осуществляется по назначению врача-исследователя).
6. Любое другое онкологическое заболевание в течение 5 лет до включения пациента в исследование, кроме следующих излеченных видов рака: протокового рака *in situ*, рака шейки матки *in situ*, базальноклеточного или плоскоклеточного рака кожи.
7. Единственное визуализируемое опухолевое поражение в виде метастатического асцита, выпота в плевральную полость или полость перикарда, остеобластических костных метастазов, ракового лимфангита легких.
8. Метастазы в центральную нервную систему не подвергшиеся локальному методу лечения.
9. Подтвержденная врожденная или приобретенная коагулопатия.
10. Гормональная терапия в течение 21 дня до рандомизации.
11. Клинически значимые кровотечения в анамнезе, включая кровохарканье и длительные носовые кровотечения.
12. Большие хирургические вмешательства в течение 28 дней до рандомизации.
15. Абсолютное содержание нейтрофилов $<1,5 \times 10^9/\text{л}$.
16. Количество тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$.
17. Уровень гемоглобина <90 г/л.
18. Уровень креатинина ≥ 130 мкмоль/л.
19. Уровень билирубина $\geq 1,5$ верхних границ нормы.
20. Уровень АЛТ или АСТ $\geq 2,5$ верхних границ нормы (≥ 5 для больных с метастазами в печень).
21. Уровень ЩФ ≥ 5 верхних границ нормы.

22. Печеночная недостаточность.
23. Декомпенсированный сахарный диабет.
24. Клинически значимые сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца или хроническая сердечная недостаточность II-IV классов по классификации сердечной недостаточности Нью-Йоркской Ассоциации Кардиологов (New York Heart Association, NYHA)).
25. Активные эрозивно-язвенные поражения ЖКТ.
26. Неконтролируемая артериальная гипертензия.
27. Участие пациента в любом другом клиническом исследовании в течение 90 дней до включения в исследование.
28. Состояния, препятствующие соблюдению пациентом правил участия в исследовании (деменция, неврологические или психические заболевания, наркомания, алкоголизм и др.).
29. Нейропатия II–IV стадий по общей терминологии критериев нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE, версия 5.0).
30. Острые инфекционные заболевания, требующие активного химиотерапевтического или хирургического вмешательства на момент включения.
31. Очаги хронической инфекции, с большой вероятностью требующие периодического активного химиотерапевтического или хирургического вмешательства в течение исследования.
32. Положительные результаты анализов на HBs-Ag, anti-HCV, анти-ВИЧ или сифилис.
33. Невозможность внутривенного введения лекарственных препаратов.

В данный анализ в основную группу были включены 344 человека с неоперабельным НМРЛ, получавшие лекарственную терапию первой линии в рамках рутинной клинической практики, и в контрольную группу – 90 пациентов, включенных в различные клинические исследования, проводившиеся на базе ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи

(онкологический) им. Н.П. Напалкова» в течение 2018-2019 гг. Клинические характеристики обеих групп представлены в таблице 8. Важно обратить внимание на существенные различия в распределении важных прогностических факторов между группами, что демонстрирует несбалансированность групп между собой на этом этапе работы. Так, в группе ОМС было значительно больше лиц с идеальным функциональным статусом ECOG-0 (84,0% против 48,9%), а также с ECOG-2/3 (4,1% против 0).

Таблица 8 – Клиническая характеристика пациентов с НМРЛ, включенных в анализ эффективности в рамках первой линии терапии в рамках ОМС и КИ

Характеристика		До рандомизации			
		реальная клиническая практика		пациенты, получавшие терапию в рамках клинических исследований	
		n=344	%	n=90	%
Пол	м	267	77,6%	67	74,4%
	ж	77	22,4%	23	25,6%
ECOG	0	289	84,0%	44	48,9%
	1	41	11,9%	46	51,1%
	2	13	3,8%	0	0%
	3	1	0,3%	0	0%
Гистологическая форма	аденокарцинома	287	83,4%	70	77,8%
	плоскоклеточный	57	16,6%	20	22,2%
Характеристика N	0	47	13,6%	0	0%
	1	74	21,6%	15	16,6%
	2	160	46,5%	36	40,0%
	3	63	18,3%	39	43,4%

Продолжение таблицы 8

Характеристика		До рандомизации			
		реальная клиническая практика		пациенты, получавшие терапию в рамках клинических исследованиях	
		n=344	%	n=90	%
Характеристика М	0	39	11,3%	12	13,3%
	1	305	88,6%	78	86,7%
Метастазы в головном мозге до начала терапии	да	35	10,1%	3	3,3%
	нет	309	89,9%	87	96,7%
Метастазы в печени до начала терапии	да	34	9,9%	48	53,3%
	нет	310	90,1%	42	46,7%
Метастатическое поражение плевры до начала терапии	да	31	9,0%	14	15,6%
	нет	313	91,0%	76	84,4%
Метастазы в костях до начала терапии	да	42	12,2%	20	22,2%
	нет	302	87,8%	70	77,8%
Метастазы в надпочечниках до начала терапии	да	25	7,3%	23	25,6%
	нет	319	92,7%	67	74,4%
Метастазы во внутригрудных л/у до начала терапии	да	297	86,3%	90	100%
	нет	47	13,7%	0	0%
Метастазы в других л/у до начала терапии	да	26	7,6%	43	47,8%
	нет	318	92,4%	47	52,2%

2.2 Статистические методы

База данных была сформирована и наполнена с применением MS Excel. Статистическая обработка осуществлялась в программном пакете GraphPad Prism.

Для описания данных применялись методы дескриптивной статистики и соответствующее графическое отображение. Выбор методов описания и визуализации зависел от типа переменных и распределения данных.

Для статистической обработки применялись методы параметрической, непараметрической статистики, а также событийного анализа. Выбор статистических критериев зависел от типа данных и распределения количественных переменных. Нормально распределенные переменные анализировали с применением методов параметрической статистики.

При наличии ненормального распределения применяли методы непараметрической статистики. Анализ номинативных данных проводился с применением критерия хи-квадрат и других критериев при необходимости.

Для оценки времени до наступления событий применяли методы анализа выживаемости. Визуализация осуществлялась с помощью построения кривых Каплана-Майера. Сравнительный анализ выживаемости в группах проводился с помощью log-rank-теста. Для сравнения вероятности событий в группах применялся регрессионный анализ Кокса для вычисления относительного риска и 95% доверительных интервалов.

Достоверность статистических различий между номинальными величинами оценивалась методом хи-квадрат, для непрерывных величин – t-тест или дисперсионный анализ (ANOVA), для множественных сравнений – с поправкой Бонферони. Многофакторный анализ проводился с помощью пошагового регрессионного анализа Cox в случае изучения выживаемости, или биномиальный регрессионный анализ, если речь шла об определенном событии. Статистический анализ проводился с помощью программ статистического пакета SPSS (IBM® SPSS® Statistics v. 20)

Нулевую гипотезу об отсутствии разницы между группами отвергали при $p < 0,05$.

Глава 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Оценка эффективности первой линии терапии немелкоклеточного рака легкого

Из 230 пациентов моноХТ получали 62 (27,0%) человека, комбинированную ХТ – 104 (45,2%), ХИТ – 39 (16,95%) и моноИТ – 25 (10,85%). Данные об использованных вариантах терапии представлены в таблице 5. Среднее время наблюдения между группами различалось. Наибольшей медиана наблюдения была в группе стандартной платиносодержащей ХТ и составляла 9,2 мес. (95% ДИ 8,0-10,4). В группе моноХТ составляла 6,6 мес. (95%ДИ 5,1-8,2). Наименьшие значения отмечены в группах, получавших ИКТ. Для ХИТ 5,5 мес. (95%ДИ 4,1-6,9), для группы моноИТ 5,3 мес. (95%ДИ 3,4-7,2). Сравнение средних значений между группами методом ANOVA не выявляло достоверные различия – $p < 0,05$. Различий между числом проведенных циклов химиотерапии выявлено не было. В группе моноХТ в среднем проведено 3 введения (1-9), в группе комбинированной ХТ – 4,1 (1-7), в группе ХИТ – 4,2 (1-8), и в группе моноИТ – 0, так как в последней цитостатические препараты не применялись. Сравнение числа введений ИКТ также не выявило существенных различий и составило 6,4 (1-28) в группе монотерапии и 5,4 (1-18) в группе, комбинированной ХИТ (ANOVA с поправкой Бонферони, $p = 0,698$).

У всех включенных в работу пациентов были оценены непосредственные и отдаленные показатели эффективности лечения в соответствии с критериями RECIST v1.1. ЧОО существенно различалась между исследованными группами. Минимальная эффективность была зафиксирована в группе моноХТ. Ответ был зафиксирован у 6 из 62 пациентов (9,7%). Во всех остальных группах наблюдалось сходное число объективных ответов: 21 из 104 (20,2%) в группе платиносодержащей ХТ, 13 из 39 (33,3%) в группе ХИТ и 4 из 25 (16%) в группе

моноИТ. Сравнение результатов лечения между группами методом хи-квадрат подтвердило достоверность наблюдаемых различий – $p < 0,001$.

Немаловажно, что применение высокотоксичных вариантов терапии, в частности, дуплетов на основе препаратов платины, существенно повышало вероятность полных регрессов: 3 из 21 в группе без применения ИКТ и 2 из 13 с применением ИКТ. Кроме того, в группах с использованием ИКТ наблюдалась существенно более низкая частота прогрессирования заболевания, равно как и максимального эффекта лечения: 10,3% (4 из 39) и 12% (3 из 25) в группах ХИТ и моноИТ соответственно против 25,0% (26 из 104) и 35,5% (22 из 62) для платиновых дуплетов и моноХТ. К сожалению, на фоне проведенного лечения по организационным причинам объективный ответ не был оценен у 18 пациентов (29%) в группе моноХТ, у 11 (10,6%) – в группе ХТ, у 4 (10,3%) – в группе ХИТ и у 7 пациентов (28,0%) в группе моноИТ. Визуализация сравнения частоты объективных ответов между группами представлена на рисунке 7.

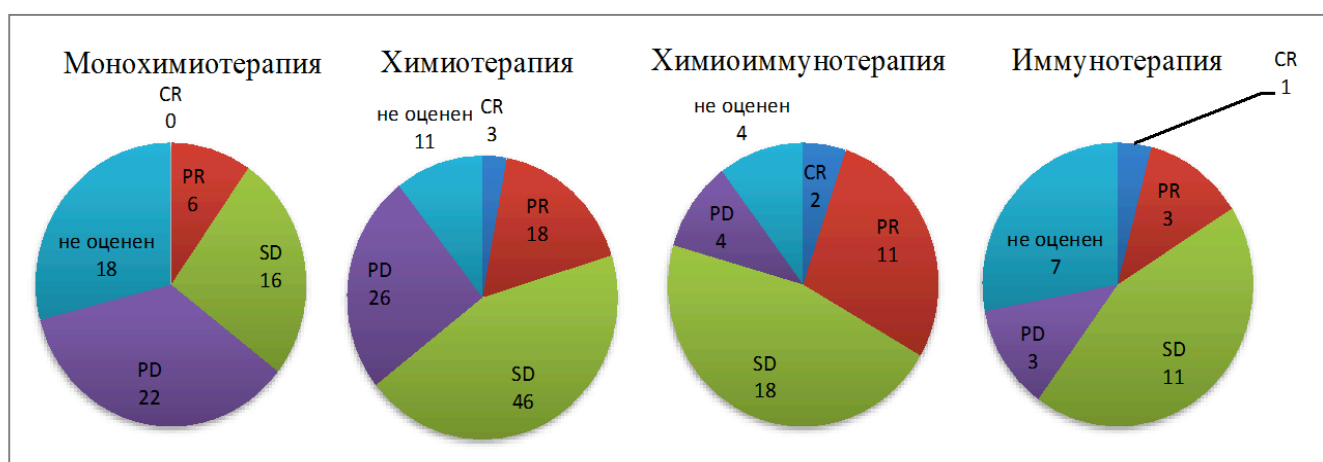


Рисунок 7 – Диаграмма частот объективных ответов при различных вариантах первой линии терапии НМРЛ

Вторым критерием оценки эффективности проведенного лечения был показатель времени без прогрессирования (ВБП), оцененный как интервал от первого введения препарата до даты регистрации прогрессирования или последнего контакта с пациентом, или смерти. Результаты оценки ВБП представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Показатели эффективности и особенности различных вариантов первой линии терапии НМРЛ

Характеристика	МоноХТ		ХТ		ХИТ		ИТ		p
	n=62	%	n=104	%	n=39	%	n=25	%	
Среднее время наблюдения (мес.)	6,6 (95% ДИ 5,1-8,2)		9,2 (95% ДИ 8,0-10,4)		5,5 (95% ДИ 4,1- 6,9)		5,3 (95% ДИ 3,4-7,2)		ANOVA p<0,05
Доля пациентов, наблюдавшихся 6 месяцев и более	100%		100%		79,5%		48%		Хи-квадрат 0,001
Среднее число циклов ХТ (мин-макс)	3 (1-9)		4,1 (1-7)		4,2 (1-8)		0		ANOVA с поправкой Бонферони p=1,000
Среднее число циклов ИТ (мин-макс)	0		0		5,4 (1-18)		6,4 (1-28)		ANOVA с поправкой Бонферони p=0,698
Средняя стоимость (мин-макс)	147217,638 (50648,27-455834,43)		374699,022 (50648,27-1158332,64)		2632731,86 (404528,43-7281511,74)		2997443,83 (494642,89-13850000,9)		ANOVA с поправкой Бонферони 0,001
Медиана ВВП мес. (95%ДИ)	4,1 (95% ДИ 2,3-5,9)		6,2 (95% ДИ 4,9-7,5)		6,5 (95% ДИ 6,0-7,0)		NA		–
МоноХТ (p)	–		0,043		0,085		0,001		–
ХТ (p)	0,043		–		0,942		0,011		–

Продолжение таблицы 9

Характеристика	МоноХТ		ХТ		ХИТ		ИТ		p
	n=62	%	n=104	%	n=39	%	n=25	%	
ХИТ (p)	0,085		0,942		–		0,080		–
ИТ(p)	0,001		0,011		0,080		–		–
6-ти мес., ВБП	29%		43%		45%		67%		Тест Вилкоксона 0,021
мОВ (мес.)	7,4 (95% ДИ 5,0- 9,8)		20,1 (95% ДИ 7,0-33,2)		NA		NA		–
МоноХТ	–		0,001*		<0,001		<0,001		–
ХТ (p)	<0,001		–		0,016		0,023		–
ХИТ (p)	<0,001		0,016		–		0,544		–
ИТ (p)	<0,001		0,023		0,544		–		–
18-ти мес., ОВ	7%		35%		84%		96%		–
ЧОО									Хи- квадрат <0,001
полный регресс	0	0,0	3	2,9	2	5,1	1	4	–
частичный регресс	6	9,7	18	17,3	11	28,2	3	12	–
стабилизация	16	25,8	46	44,2	18	46,2	11	44	–
прогрессирование	22	35,5	26	25	4	10,3	3	12	–
не оценен	18	29	11	10,6	4	10,3	7	28	–

В группе моноХТ ВБП составила 4,1 мес. (95%ДИ 2,3-5,9), что является наименьшим результатом, в группах, включавших назначение платиновых дуплетов, ВБП составила 6,2 мес. (95%ДИ 4,9-7,5) и 6,5 мес. (95%ДИ 6,0-7,0) без применения ИТ и в комбинации с ней соответственно (рисунок 8).

Примечательно, что на момент проведения анализа медиана ВБП для группы моноИТ достигнута не была. При сравнении ВБП между группами методом log-rank значимые различия были выявлены между группами моноИТ и моноХТ ($p=0,001$), моноХТ и ХТ ($p=0,043$), и моноИТ и ХТ ($p=0,01$).

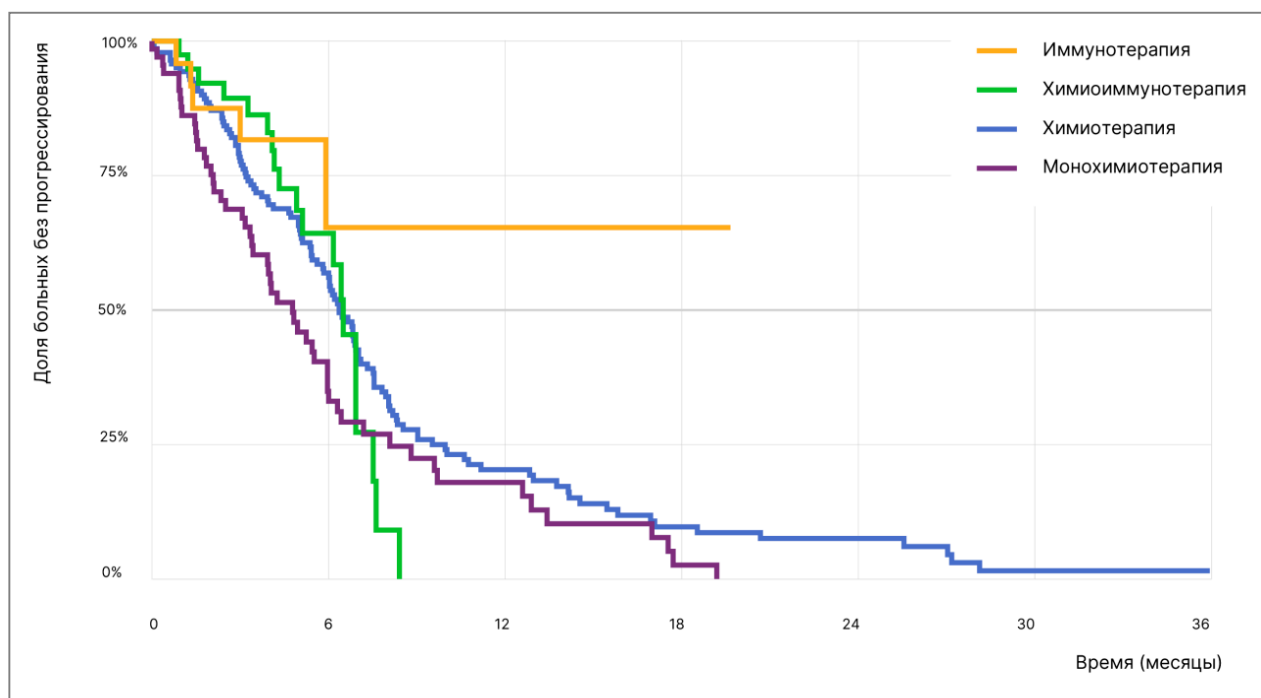


Рисунок 8 – Кривые Каплана Мейера для ВБП при применении различных вариантов первой линии терапии НМРЛ

Кроме того, с целью объективизации ранних эффектов от различных вариантов терапии была оценена доля пациентов без прогрессирования через 6 месяцев, которая составила 29% в группе моноИТ, 43% – в группе терапии платиновыми дуплетами, 45% в группе комбинированной ХИТ и 67% в группе моноХТ. По данному показателю были выявлены достоверные различия между группами тестом Вилкоксона ($p=0,021$). Кроме того, при апостериорном анализе с поправкой для множественных сравнений значимые различия в 6-ти мес. ВБП были выявлены между моноХТ и комбинированной ХТ ($p=0,028$), ХИТ ($p=0,006$) и моноИТ ($p=0,018$).

Наиболее важным с точки зрения лечения пациентов показателем эффективности является общая продолжительность жизни, которая оценивалась как интервал от первого дня лечения до смерти пациента или даты последнего контакта с ним. Данный показатель был также оценен в рамках нашего исследования. Медиана ОВ не была достигнута в группах с применением ингибиторов контрольных точек: моноИТ и ХИТ. Для моноХТ мОВ составила: 7,4 мес. (95% ДИ 5,0-9,8) и 20,1 мес. (95% ДИ 7,0-33,2) для химиотерапии платиновыми дуплетами (рисунок 9). Сравнение медиан ОВ при применении вариантов цитостатической терапии против режимов с применением ИКТ показало достоверные различия при анализе тестом Вилкоксона ($p < 0,05$), что продемонстрировано в таблице 9.

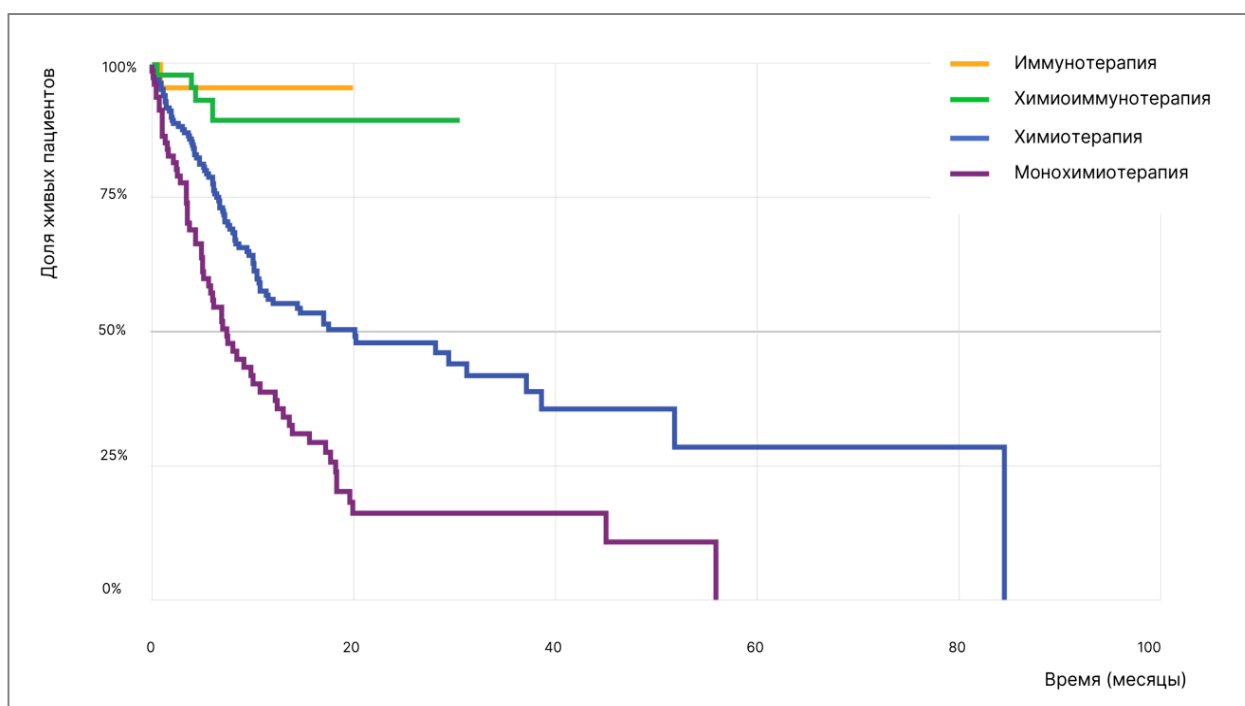


Рисунок 9 – Кривые Каплана Мейера для ОВ при применении различных вариантов терапии первой линии

Другой показатель, который наглядно продемонстрировал различия между вариантами терапии – это доля пациентов, проживших 18 и более месяцев. Наиболее высокие значения этого показателя наблюдались в группе ИТ – 96%, в группе ХИТ – 84%, в том время как для ХТ – 35%, для моноХТ – 7%.

3.2 Оценка эффективности второй линии терапии немелкоклеточного рака легкого

Оценка эффективности второй линии терапии в соответствии с критериями RECIST 1.1 была проведена у 100 пациентов. Как отмечалось ранее, принципиально пациенты были разделены на 2 группы: пациенты первой группы получали различные варианты ХТ, пациенты второй группы – ИТ. Среднее число проведенных циклов соответствовало 4,4 в обеих группах. В группе цитостатической терапии ЧОО составила 6,4% (из 47 пациентов у одного выявлен полный ответ и у двоих – частичный ответ). Доля пациентов с контролируемым заболеванием (полный ответ, частичный ответ и стабилизация) составила 38,3%. Аналогичные показатели при применении ИКТ были достоверно выше: ЧОО – 7,5% (полный ответ в данной группе пациентов зарегистрирован не был, частичный ответ наблюдался у 4 из 53), а доля пациентов с достигнутым контролем заболевания – 58,4% ($p=0,003$) (таблица 10).

Таблица 10 – Показатели эффективности второй линии терапии НМРЛ

Характеристика	ХТ		ИТ		p
	n=47	%	n=53	%	
Среднее число циклов ХТ (мин-макс)	4,4 (1-9)		0		–
Среднее число циклов ИТ (мин-макс)	0		4,4 (1-7)		–
Средняя стоимость руб/пац. (Мин-макс)	132 606,39 (98 660,14- 166 552,64)		2 066 275,86 (1 554 124,34- 2 578 427,37)		ANOVA 0,001
Медиана ВБП (мес.)	3,7 (95% ДИ 2,4-5,2)		8,1 (95% ДИ 4,7-11,5)		0,005

Продолжение таблицы 10

Характеристика	ХТ		ИТ		p
	n=47	%	n=53	%	
6-ти мес. ВБП	19%		57%		0,001
12-ти мес. ВБП	13%		36%		
ЧОО					0,003
полный регресс	1	2,1%	0	0,0%	–
частичный регресс	2	4,3%	4	7,5%	–
стабилизация	15	31,9%	27	50,9%	–
прогрессирование	17	36,2%	9	17,0%	–
не оценен	12	25,5%	8	15,1%	–

Расчет стоимости лечения производился на основании тарифов для законченных случаев КСГ, выставленных на отдельного пациента в соответствии с классификатором для Санкт-Петербурга, актуального в 2020 г.

Другой показатель, который был оценен в ходе нашей работы – ВБП на фоне применения второй линии терапии. Важно отметить, что мВБП оказалась статистически достоверно выше в группе пациентов, получавших ИКТ, и составила 8,1 мес. (95% ДИ 4,7-11,5) против 3,7 мес. при использовании цитостатических препаратов (95% ДИ 2,4-5,2), $p=0,005$. Графические результаты моделирования показателей ВБП методом Каплана Мейера представлены на рисунке 10.

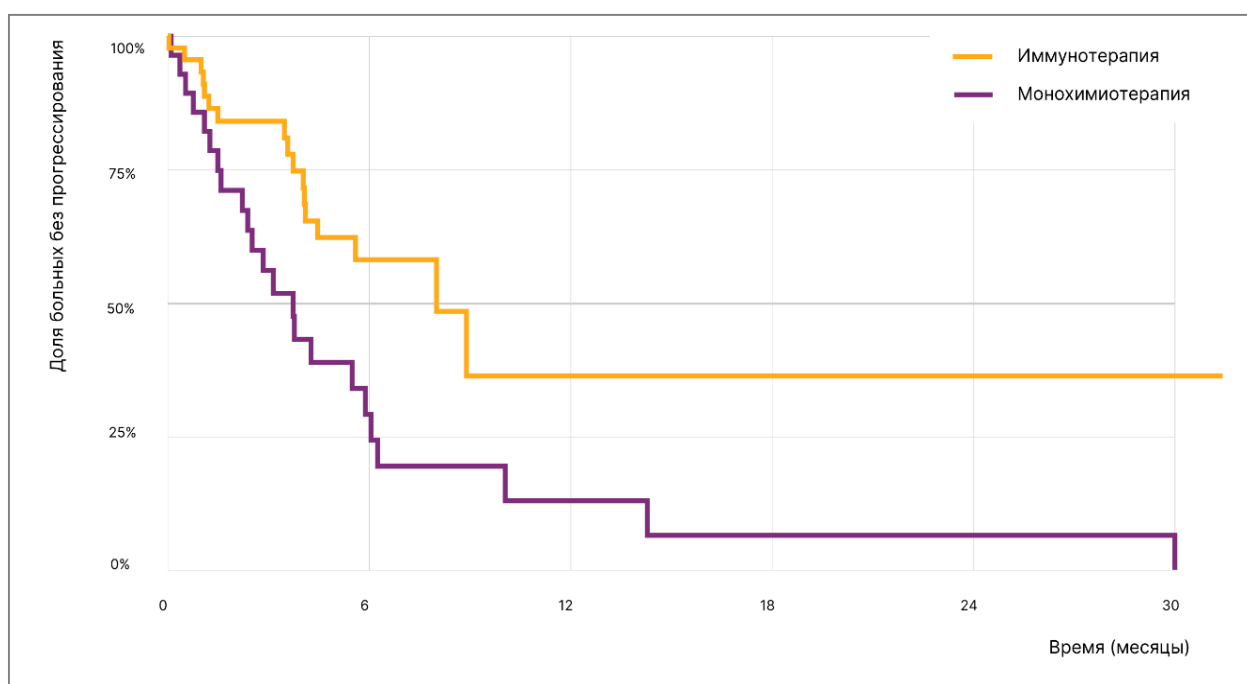


Рисунок 10 – Кривые Каплана Мейера для ВПП при применении различных вариантов терапии второй линии лечения НМРЛ

Показатели шести- и двенадцатимесячной ВПП закономерно оказались выше в группе пациентов, получавших ИТ во второй линии лечения по сравнению с химиотерапией (57% против 19% и 36% против 13% соответственно) ($p=0,001$).

3.3 Анализ влияния иммунотерапии на общую выживаемость

Независимо от конкретной линии терапия ИКТ в 2018-2019 гг. была проведена 117 пациентам. Не получали иммунотерапевтические препараты 170 пациентов. При сравнении показателей продолжительности жизни между группой с применением ИТ и без ИТ независимо от линии достоверно более высокая мОВ наблюдалась при применении ИКТ (55,9 мес. против 8,6 мес.). Данная разница оказалась статистически достоверна ($p<0,001$) (рисунок 11).

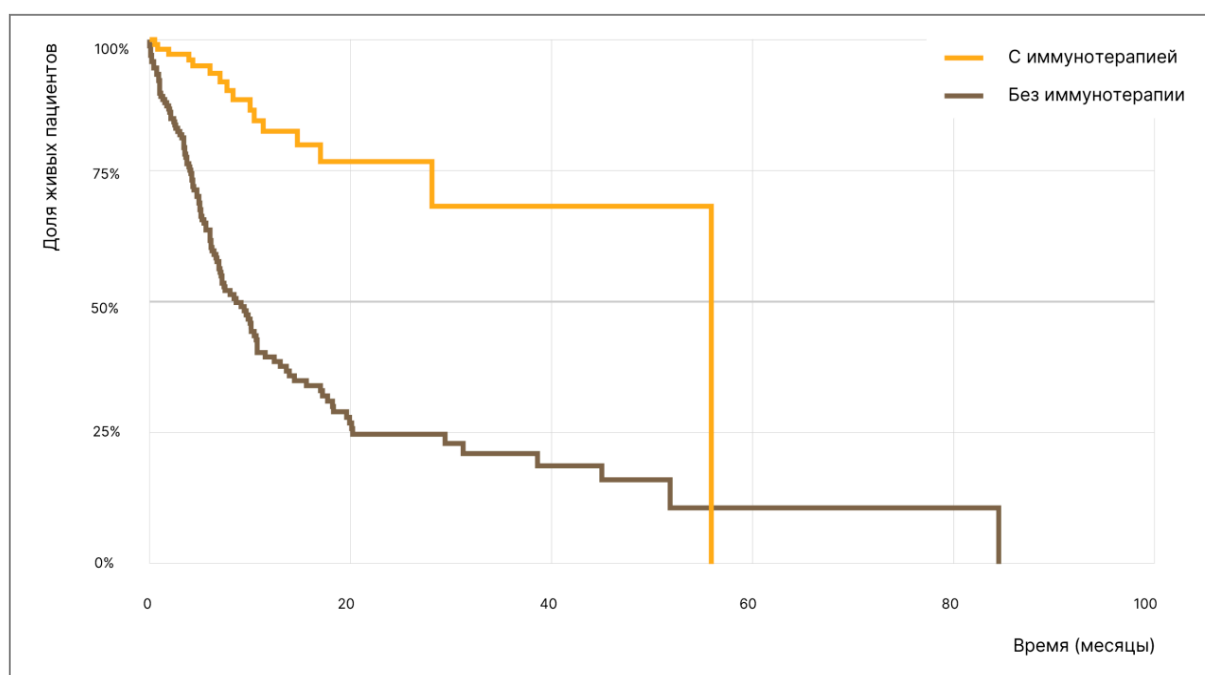


Рисунок 11 – Кривые Каплана Мейера для ОВ в зависимости от применения на любом из этапов лечения ингибиторов контрольных точек

Для объективизации данной гипотезы с целью подтверждения роли ИТ в увеличении показателей выживаемости было проведено сравнение выживаемости среди тех, кто получал только цитостатическую терапию в 2018-2019 гг. Данные показатели для групп пациентов, получавших только химиотерапию в указанные годы, статистически не различались. Однако при сравнении показателей ОВ группы пациентов, которые получали цитостатическую терапию в 2018 г., и групп, получавших терапию на основе платины в комбинации с иммунотерапевтическими препаратами или без них, были выявлены достоверные различия ($p=0,029$). При этом различия в показателях ОВ не были связаны с особенностями цитостатической терапии, проводившейся в 2018-2019 гг., а определялись добавлением ИКТ (рисунки 12, 13).

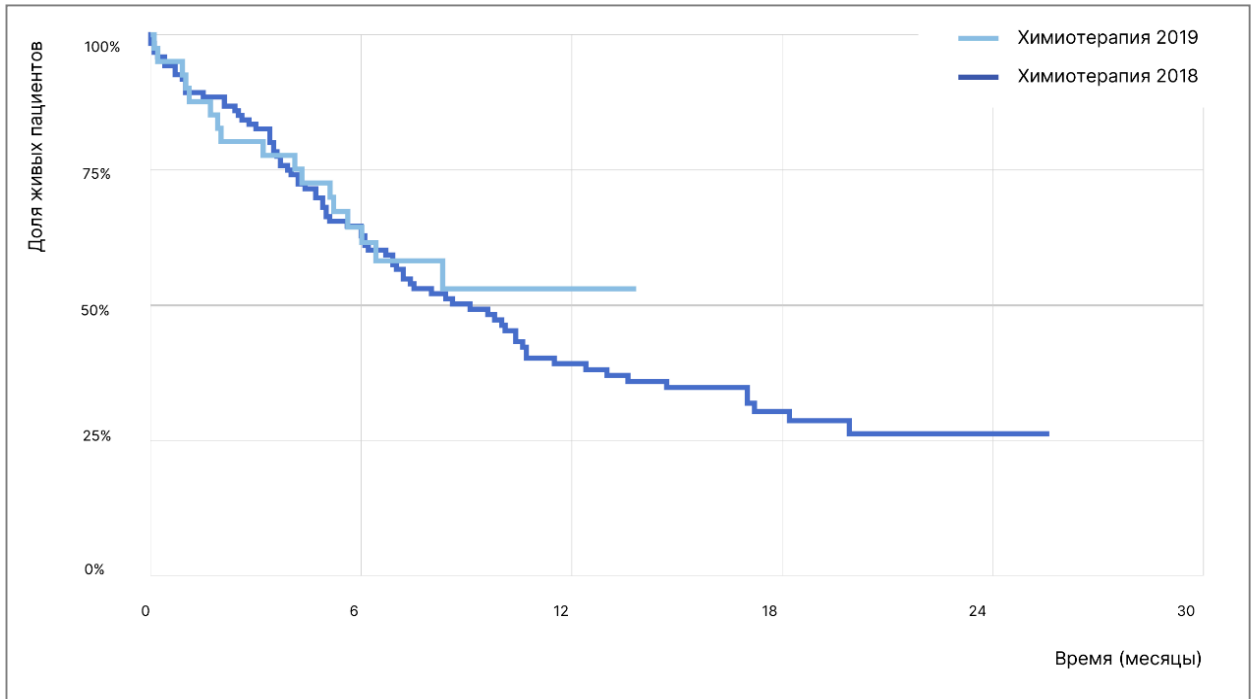


Рисунок 12 – Моделирование ОВ методом Каплана Мейера
в зависимости от года начала первой линии терапии.

Сравнение применения ХТ в 2018 г. (n=120) и ХТ в 2019 г. (n=41)

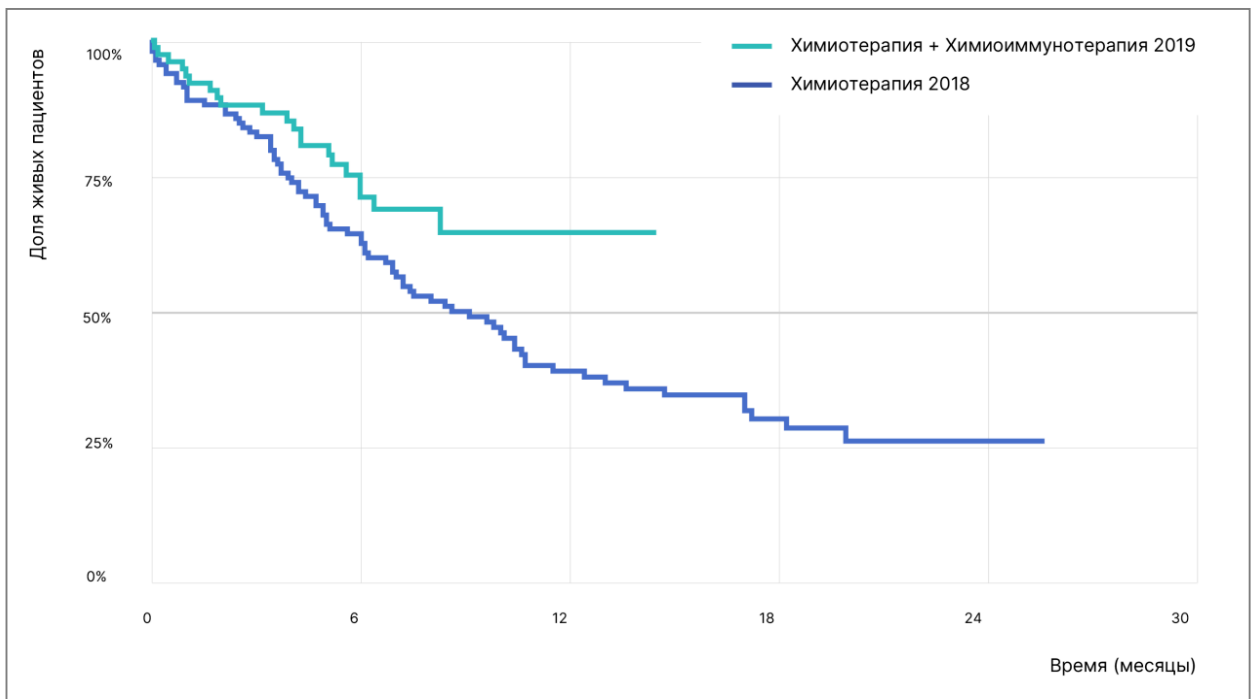


Рисунок 13 – Моделирование ОВ методом Каплана Мейера
в зависимости от года начала первой линии терапии.

Сравнение применения ХТ в 2018 г. (n=120) и ХТ+ХИТ в 2019 г. (n=77), p=0,029

Отдельный вопрос, который был проанализирован в ходе работы – влияние применения иммунотерапевтических препаратов или комбинаций с ними в первой и во второй линиях терапии. В результате существенных различий в ОВ в зависимости от линии, в которой были применены ИКТ, выявлено не было ($p=0,482$). В то же время медиана ОВ при использовании ИКТ в первой ($p<0,001$) или во второй линиях ($p<0,001$) была существенно выше, чем в группе без применения ИТ, и составила 55,9 мес. против 8,6 мес. соответственно. Пациенты, получавшие ИТ на любом из этапов лечения, имели существенное преимущество в продолжительности жизни по сравнению с теми, кому ИТ не была проведена. Данная зависимость наглядно продемонстрирована на рисунке 14.

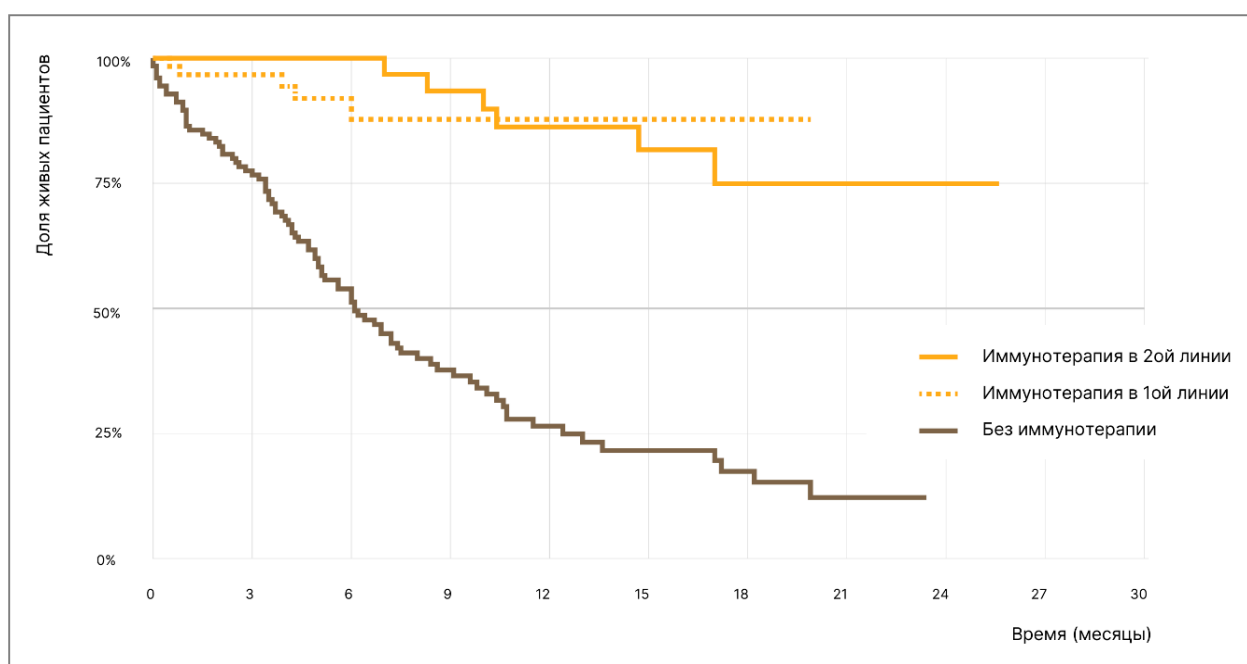


Рисунок 14 – Моделирование ОВ методом Каплана Мейера
в зависимости от линии применения иммунотерапии

3.4 Оценка затрат на лечение в зависимости от режима лекарственной терапии

Одним из аспектов нашей работы являлась оценка финансовых затрат на проведение лекарственной терапии. Расчет стоимости лечения производился на основании тарифов для законченных случаев КСГ, выставленных на отдельного пациента в соответствии с классификатором для Санкт-Петербурга, актуального в 2020 г.

3.4.1 Оценка затрат на лечение в зависимости от режима лекарственной терапии первой линии

Дополнительным показателем, оцениваемым в ходе исследования, являлись финансовые затраты на проведение системной лекарственной терапии. Для расчета стоимости одного введения различных схем лечения были взяты данные о стоимости вводимых препаратов и/или затрат учреждения согласно кодам КСГ для медицинских организаций.

Средний показатель затрат на лечение за все проведенные циклы на одного пациента оказался наибольшим в группе ИТ (2 997 443,83 рублей на одного пациента) и ХИТ (2 632 731,86 рублей на одного пациента). Для цитостатических вариантов терапии данный показатель оказался значительно меньше: 374 699,02 рублей на одного пациента для комбинаций с препаратами платины и 147 217,63 рублей на одного пациента для различных вариантов моноХТ. Вероятнее всего, столь значимые различия стоимости проведения ИТ и ХИТ по сравнению с другими режимами терапии объясняются длительностью проводимой терапии ИКТ, которая ограничена (согласно регистрационным исследованиям) двумя годами (для пембролизумаба) или развитием

непереносимой токсичности для первой линии, либо прогрессированием и/или развитием непереносимой токсичности для второй линии терапии. Данные различия были статистически достоверны и представлены на рисунке 15. Было проведено попарное сравнение методом т-тест: ХИТ против ИТ $p=0,028$; ХТ против моноХТ $p=0,001$; ХТ против ИТ $p=0,001$; ХТ против ХИТ $p=0,001$.

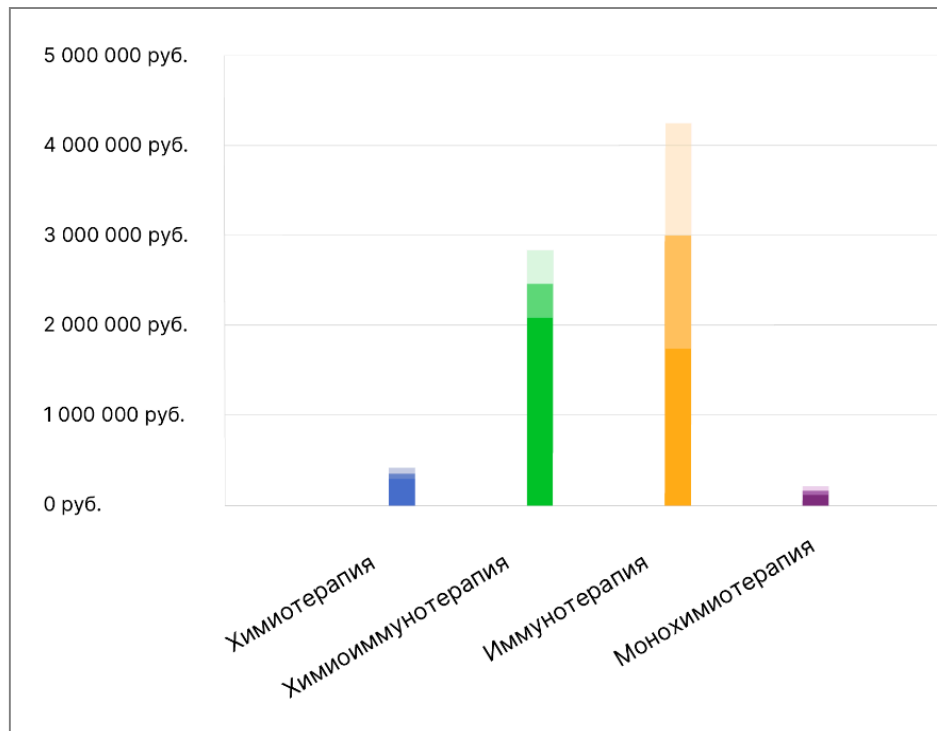


Рисунок 15 – Диаграмма средних значений расходов на лечение для разных вариантов лекарственной терапии

Немаловажно, что стоимость терапии напрямую зависела от применения более современных и дорогостоящих лекарственных препаратов. В случае нашего анализа подобным классом препаратов являются ИКТ, в частности – ниволумаб, пембролизумаб и атезолизумаб. Эти препараты были зарегистрированы на территории РФ в конце 2018 – начале 2019 гг., что с учетом длительности процедур планирования и закупки определило их преимущественное использование в 2019 г., а также достоверное увеличение стоимости лечения в последние годы (ANOVA $p<0,001$). Распределение вариантов первой линии

терапии в зависимости от года ее начала представлено в таблице 11. При сравнении показателей продолжительности жизни были выявлены достоверные различия между пациентами, начавшими терапию в 2018 г. (n=128) и 2019 г. (n=102) (log-rank p=0,006) (рисунок 16). Данная разница вызвана более широким внедрением ИКТ в 2019 г.

Таблица 11 – Распределение различных вариантов терапии, использованной в первой линии, в зависимости от срока их начала

Категория	2018 г.		2019-2020 гг.		p
	n=128	%	n=102	%	
ХТ	69	53,9%	35	34,3%	Хи-квадрат Пирсона p<0,001
ХИТ	2	1,6%	37	36,3%	–
ИТ	2	1,6%	23	22,5%	–
МоноХТ	55	43,0%	7	6,9%	–
Средняя стоимость руб./пац. (мин-макс.)	440058,27 (95% ДИ 214871,9-665244,7)		1636267,51 (95% ДИ 1293023,81-1979511,20)		ANOVA p<0,001
12 мес. ОВ					
Медиана ОВ (мес.)	9,1 (95% ДИ 6,6-11,6)		Не достигнута		Log-rank p=0,006

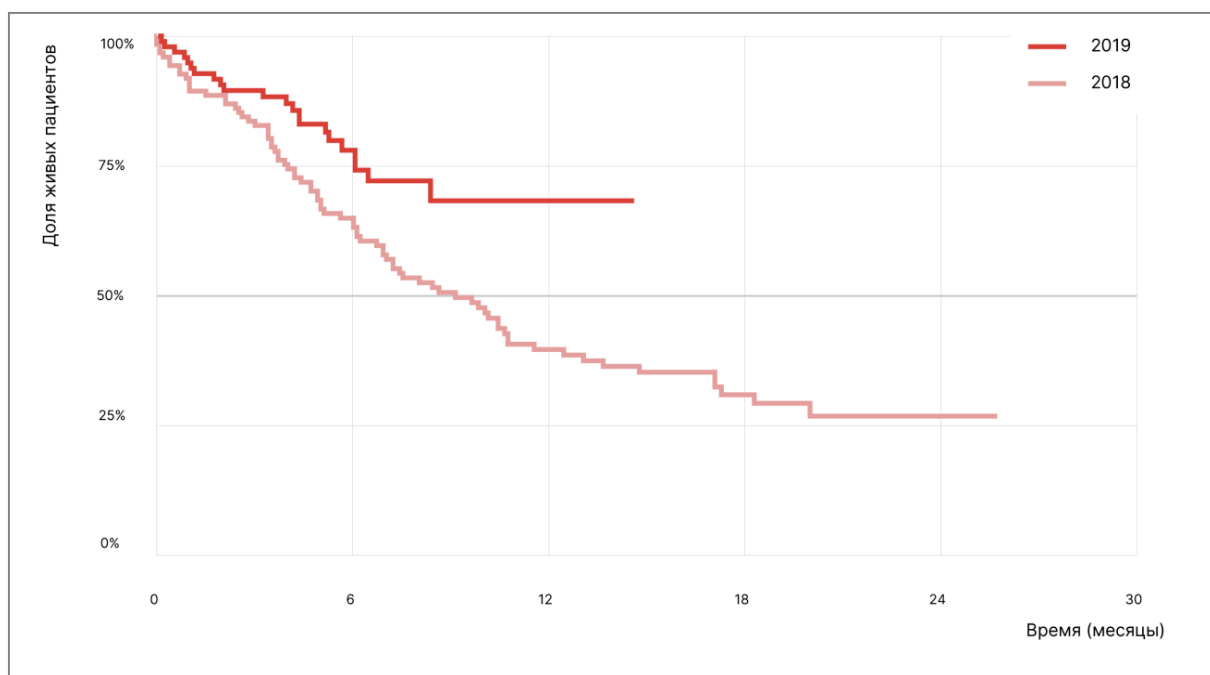


Рисунок 16 – Моделирование ОВ методом Каплана Мейера
в зависимости от года начала первой линии терапии

Объединенные показатели затрат на проведенное лечение и его результатов представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Сравнительная таблица финансовых и клинических характеристик лечения в зависимости от года начала первой линии терапии

Год	Средняя стоимость лечения в 1/2 линии (руб.)	n	Общий расход на лечение в 1/2 линии (руб.)	Стандартизованный показатель на лечение 100 пациентов (руб.)	Доля пациентов получавших ИКТ	Одногодичная летальность
2018	440 058,27/ 853 862,95	128	56 327 458,8/ 52 085 639,9	84 697 732,80	21%	61%
2019	1 636 267,51/ 1 160 795,24	102	165 263 019,0/ 26 698 290,6	188 197 362,00	69,6%	33%

Чтобы суммировать вышеописанные результаты, подробно описанные в разделе 3.1., был проведен анализ влияния показателя финансовых затрат на обеспечение первой линии терапии и клинические показатели ее эффективности (ЧОО, 6-месячной ВБП и 18-месячной ОВ). Данные результаты отображены на рисунке 17. Так, наилучшие показатели эффективности первой линии системной лекарственной терапии продемонстрированы в группах с применением ИКТ иммунного ответа (моноиммунотерапии и химиоиммунотерапии). Так же на диаграмме наглядно продемонстрировано, что имеется прямая связь между увеличением показателей выживаемости и возрастанием затрат на лечение. В противовес, наиболее скромные результаты представлены у пациентов в группа лечения только цитостатическими препаратами (монохимиотерапия, химиотерапия платиновыми дуплетами) и уменьшение стоимости терапии.

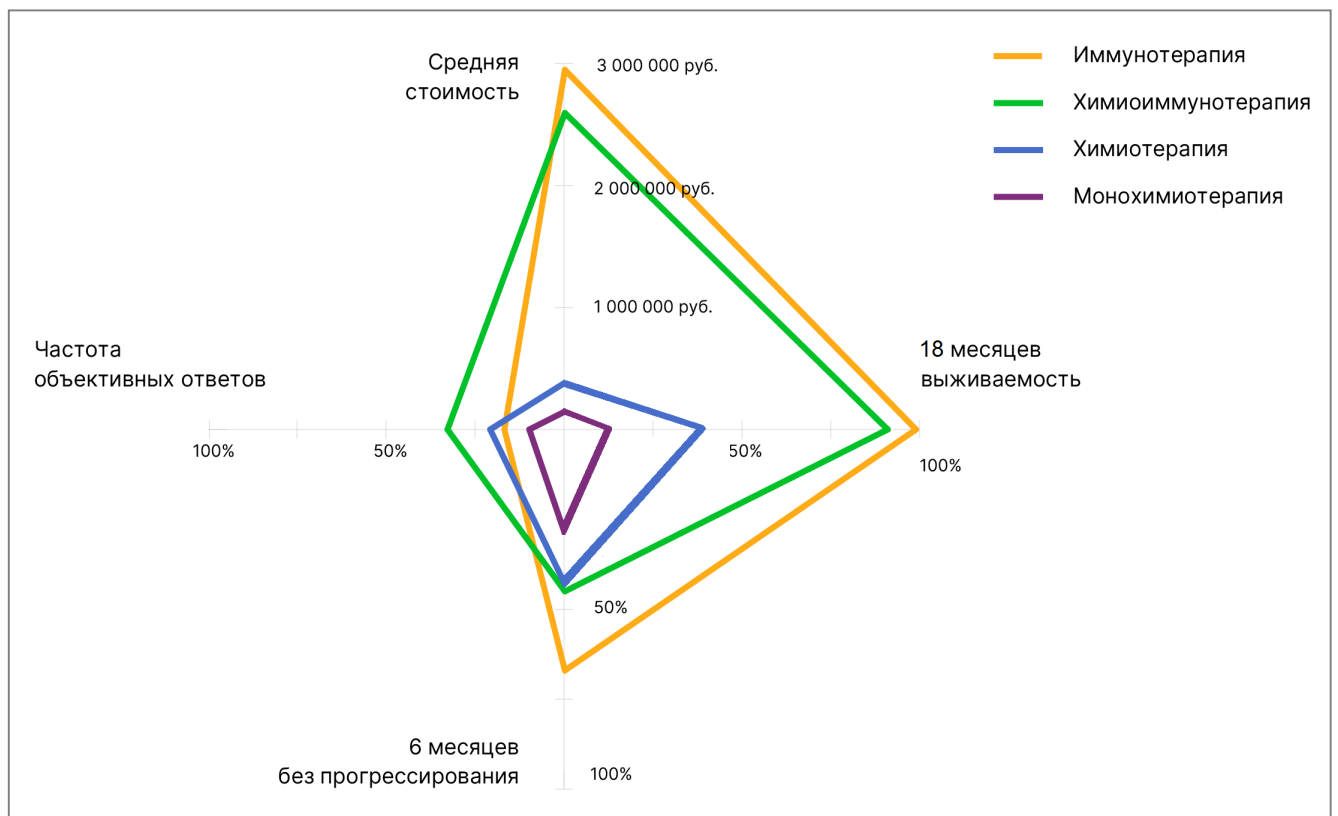


Рисунок 17 – Диаграмма соотношения стоимости вариантов терапии первой линии и их эффективности

3.4.2 Оценка затрат на лечение в зависимости от режима лекарственной терапии во второй линии

При сравнении затрат на лечение в рамках второй линии лечения было подтверждено предположение о повышении затрат при переходе на современный метод лечения (ИКТ) – 2 066 275,86 рублей на одного пациента в группе ИТ, против 132 606,39 рублей на одного пациента в группе ХТ (ANOVA $p < 0,001$). Графические результаты сравнения представлены в виде диаграммы на рисунке 18.

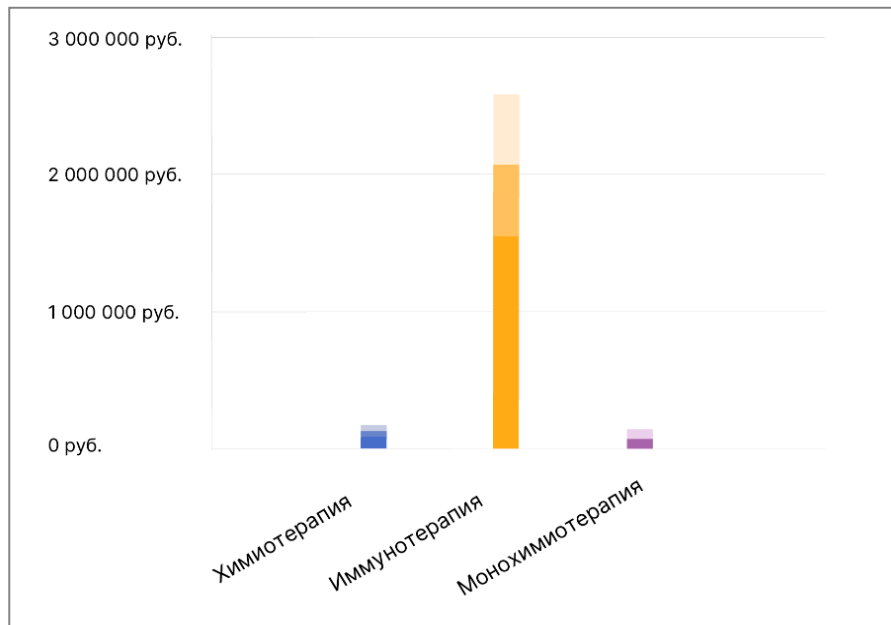


Рисунок 18 – Диаграмма средних значений расходов на пациента в зависимости от выбора варианта лекарственной терапии второй линии

3.5 Оценка эффективности сокращенного курса иммунотерапии немелкоклеточного рака легкого

Целью данного анализа было проведение непрямого сравнения эффективности сокращенного по организационным причинам курса ИТ с историческим контролем в виде пациентов, получавших аналогичное лечение в рамках обязательного медицинского страхования в рутинной клинической практике.

На момент проведения анализа среднее время наблюдения составило 13,1 мес. (0,8-26 мес.). Среднее число курсов пембролизумаба в группе моноИТ составило 9,5 (1-28). Эффект лечения был оценен у 18 из 25 пациентов (72%). В связи с зарегистрированным прогрессированием опухолевого процесса лечение было прервано у 12 из 25 пациентов (48%), среднее количество проведенных курсов среди которых составило 4,1 (1-16), 2 пациента погибли после 1-го введения, у 1 из 2 зарегистрировано гиперпрогрессирование. Таким образом, продолжение лечения до 2-х лет требовалось 12 пациентам. На фоне пандемии SARS-CoV-2 и ужесточении мероприятий по профилактике ее распространения лечение было приостановлено у 9 (75%) из 12 пациентов: у 6 (67%) из-за ужесточения требований эпидемиологической ситуации, у 3 (33%) из-за отказа от посещения медицинских учреждений. На фоне терапии у 4 (44%) пациентов эффект терапии оценен как стабилизация опухолевого процесса, а у 5 (56%) был зарегистрирован частичный ответ. В этой группе среднее число введений составило 7,1 (3-16). Среднее время наблюдения после окончания лечения составило 8,5 (3,0-14,2) месяцев.

Прогрессирование после досрочного окончания терапии было зафиксировано у 3 пациентов. Среди них экспрессия PD-L1 $\geq 50\%$ была у одного пациента, 1-49% у двух. На момент анализа 6 пациентов (67%) наблюдаются без прогрессирования в среднем в течение 9,3 мес. (4,0-12,1). Распределение по эффектам и длительности терапии среди пациентов наглядно продемонстрировано на рисунке 19.

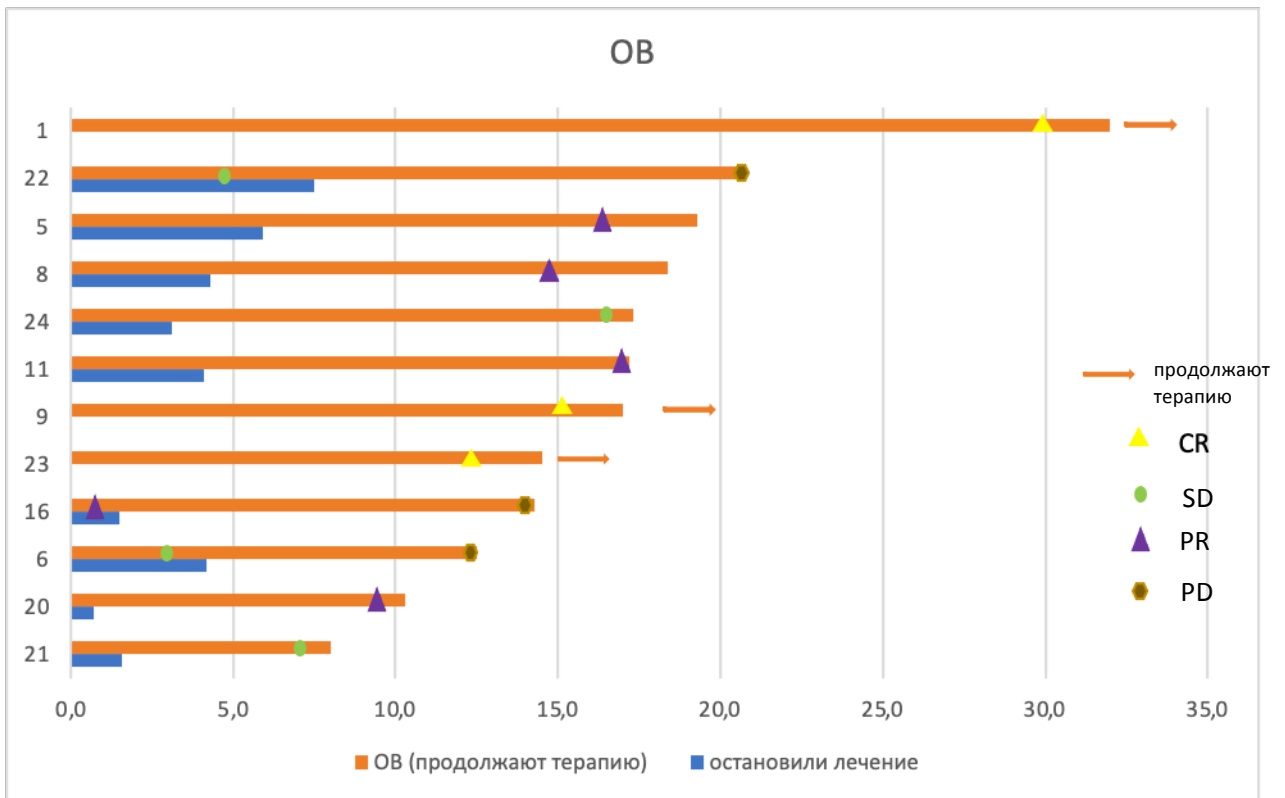


Рисунок 19 – «swimmers-plot» длительности первой линии терапии с использованием ингибиторов контрольных точек у пациентов с НМРЛ

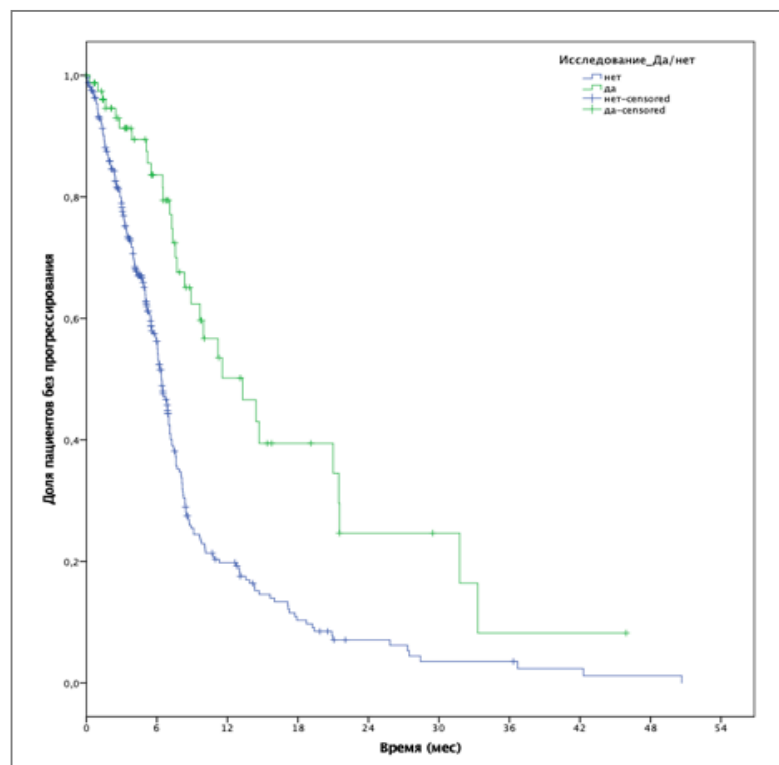
3.6 Сравнение результатов лечения больных неоперабельным немелкоклеточным раком легкого в рамках клинических исследований и в стандартной клинической практике

Первый этап анализа предполагал прямое сравнение показателей эффективности: ЧОО, отдаленных результатов лечения, в том числе ВВП и ОБ для всех пациентов, включенных в работу. На втором этапе с целью исключения влияния дисбаланса прогностических факторов был проведен регрессионный анализ в соответствии с методикой, представленной ниже.

Оценка эффекта лечения в рамках группы рутинной медицинской помощи (основной группы) выполнялась по методике, описанной в разделе 2.1.3. ВВП на фоне первой линии терапии рассчитывалось от первого дня первого цикла

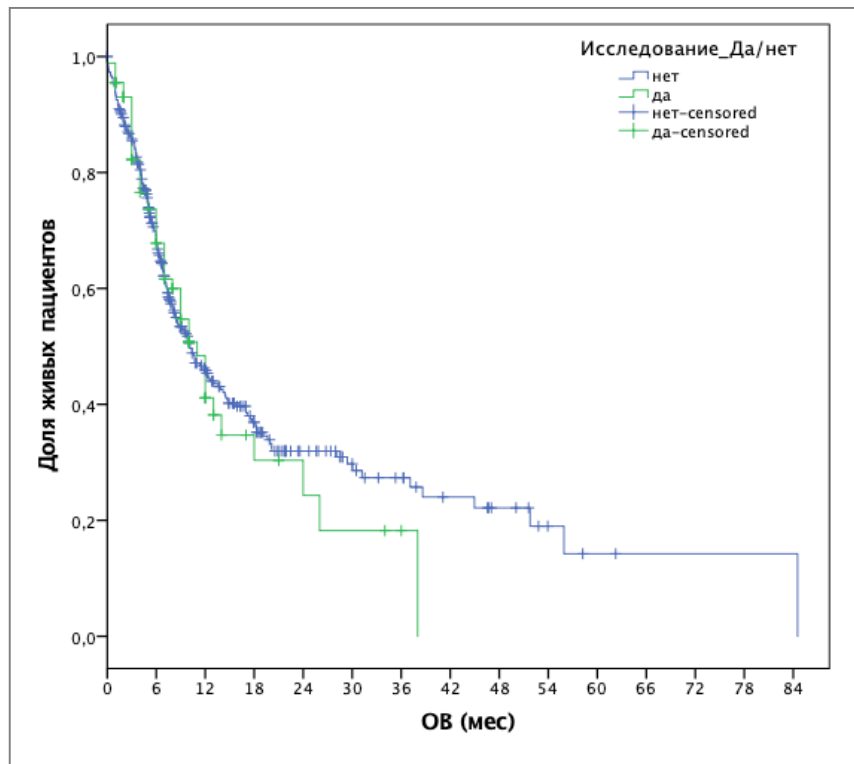
терапии до регистрации прогрессирования по данным очередной компьютерной томографии, появления клинических признаков прогрессирования заболевания или смерти, если она была констатирована без подтверждения прогрессирования болезни объективными методами. Для пациентов, включенных в экспериментальные работы (контрольные группы), оценка показателей эффективности лечения производилась в соответствии с требованиями протокола и критериями RECIST v.1.1 [87].

Первым этапом нашей работы стало проведение прямого сравнения выживаемости без прогрессирования двух групп пациентов, так этот показатель оказался значительно выше в группе контроля (терапия в рамках КИ) по сравнению с группой ОМС (6,4 мес. 95%ДИ 5,9-6,9 против 13,3 мес. 95% ДИ 8,1-18,5; log-rank $p < 0,001$) (рисунок 20). При этом при оценке общей продолжительности жизни для данных групп пациентов разницы выявлено не было (рисунок 21).



Синяя кривая – группа ОМС; зеленая – клинические исследования.

Рисунок 20 – Моделирование ВБП методом Каплана-Мейера

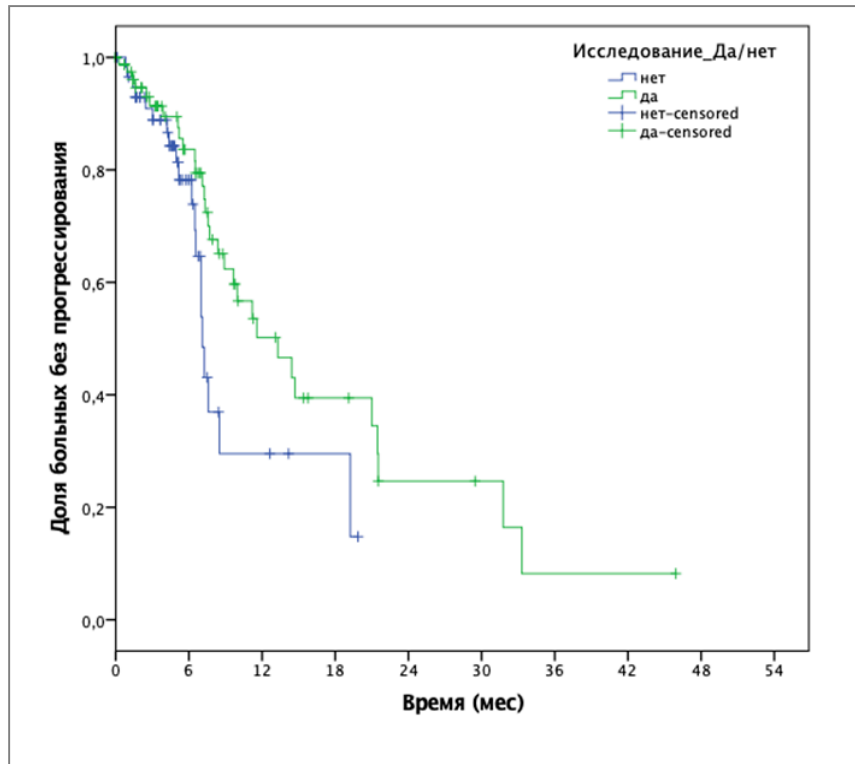


Синяя кривая – группа ОМС; зеленая – клинические исследования.

Рисунок 21 – Моделирование ОВ методом Каплана-Мейера

Ключевым различием между группой, получавшей лечение в рамках ОМС, и группой, лечившейся в рамках исследовательских протоколов, являлось ограничение включения в исследования пациентов с ECOG ≥ 2 , так как чаще всего проведение полноценной 1-й линии терапии этим пациентам не показано. При проведении повторного сравнения отдаленных показателей эффективности для пациентов с ECOG 0-1 было подтверждено преимущество группы клинических исследований в показателе ВВП (7,1 мес., 95% ДИ 6,4-7,8 против 13,3 мес., 95% ДИ 8,1-18,5; $p=0,039$) (рисунок 22).

Формирование сбалансированных по клиническим признакам групп пациентов производилось методом «псевдорандомизации» (propensity score matching) – эффективный статистический метод устранения влияния вмешивающихся факторов (конфаундеров), искажающих результаты наблюдательных исследований при сравнении групп наблюдения.



Синяя кривая – группа ОМС; зеленая – клинические исследования.

Рисунок 22 – Моделирование ВВП для пациентов с ECOG 0-1
методом Каплана-Мейера

На первом этапе анализа было оценено влияние следующих клинических характеристик на вероятность прогрессирования заболевания: возраст, пол, ECOG, гистологическая форма, поражение регионарных лимфоузлов, наличие отдаленных метастазов, стадия заболевания, метастатическое поражение паренхимы легких, метастатическое поражение печени, метастатическое поражение плевры, метастатическое поражение костей, метастатическое поражение надпочечников, метастатическое поражение отдаленных лимфоузлов, метастатическое поражение других зон, метастатическое поражение головного мозга, число зон метастазирования, компоненты режима первой линии терапии. Пациенты основной и контрольной группы были подобраны в отношении 1:1, основываясь на оценке их склонности к прогрессированию с шагом 0,15.

Чтобы исключить влияние отдельных факторов на показатели выживаемости, был проведен многофакторный регрессионный анализ, который

выявил значения, представленные в таблице 13. В качестве клинически значимых характеристик были выделены следующие критерии: стадия заболевания, гистологическая форма, возраст, метастатическое поражение паренхимы легких, метастатическое поражение регионарных л/у, печени, костей, других зон.

Таблица 13 – Результаты многофакторного регрессионного анализа связи клинических факторов и склонности к прогрессированию

Переменная	OR (95%ДИ)	p
Стадия заболевания	1,484 (1,295-1,702)	0,001
Гистологическая форма	1,194 (1,001-1,426)	0,049
Возраст	0,977 (0,958-0,997)	0,026
Метастатическое поражение паренхимы легких	0,814 (0,689-0,962)	0,016
Метастатическое поражение регионарных л/у	0,606 (0,0490-0,750)	0,001
Метастатическое поражение печени	0,541 (0,331-0,887)	0,015
Метастатическое поражение костей	0,496 (0,285-0,861)	0,013
Метастатическое поражение других зон	0,449 (0,265-0,760)	0,003

После выполнения псевдорандомизации на основании сочетания статистически значимых показателей нами были получены две сбалансированные группы: 83 пациента в группе рутинной клинической практики и 84 пациента, получавших первую линию лечения в рамках КИ. Результаты рандомизации пациентов с учетом значимых при многофакторном анализе клинических характеристик представлены в таблице 14.

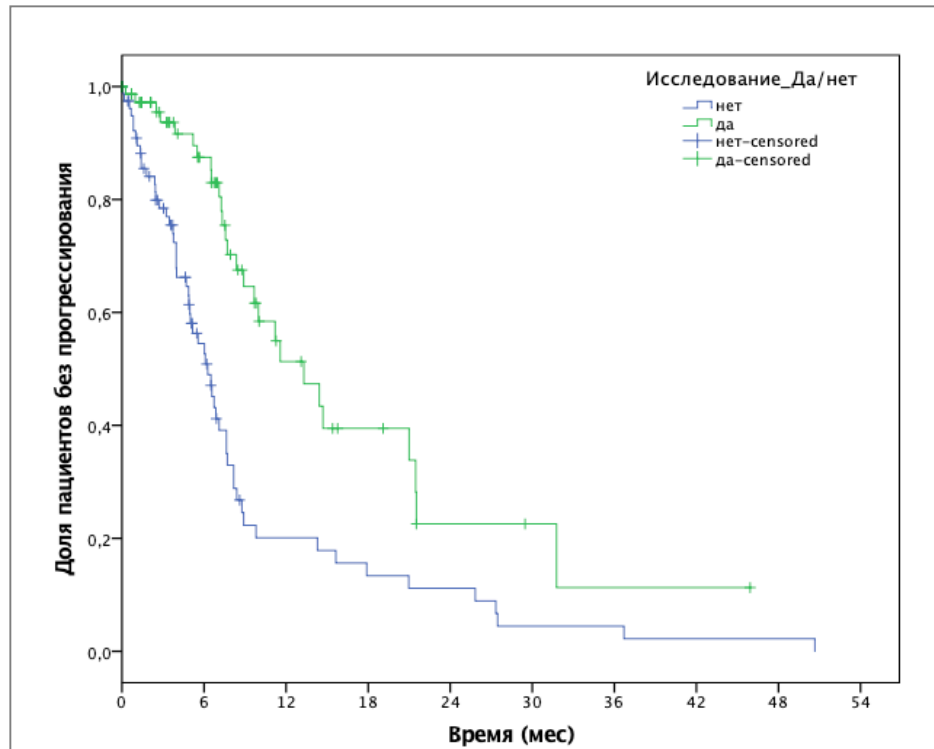
Таблица 14 – Сравнение клинических характеристик группы пациентов, получавшей лечение в рамках ОМС, и в рамках клинических исследований после рандомизации

Характеристика		После рандомизации			
		реальная клиническая практика		пациенты, получавшие терапию в рамках клинических исследований	
		n=83	%	n=84	%
Пол	м	66	79,5%	64	76,2%
	ж	17	20,5%	20	23,8%
ECOG	0	70	84,3%	72	85,7%
	1	13	15,7%	12	14,3%
	2	0	0%	0	0%
	3	0	0%	0	0%
Гистологическая форма	аденокарцинома	66	79,5%	64	76,2%
	плоскоклеточный	17	20,5%	20	23,8%
Средний возраст		62,4 лет		63,8 лет	
Характеристика N	0	6	7,3%	0	0%
	1	18	21,6%	15	17,8%
	2	41	49,4%	34	40,5%
	3	18	21,7%	35	41,7%
Характеристика M	0	29	34,9%	12	14,3%
	1	54	65,1%	72	85,7%
Метастазы в головном мозге до начала терапии	да	13	15,6%	3	3,6%
	нет	70	84,4%	81	96,4%

Продолжение таблицы 14

Характеристика		После рандомизации			
		реальная клиническая практика		пациенты, получавшие терапию в рамках клинических исследований	
		n=83	%	n=84	%
Метастазы в печени до начала терапии	да	14	9,9%	45	53,6%
	нет	69	90,1%	39	46,4%
Метастатическое поражение плевры до начала терапии	да	12	14,5%	14	16,7%
	нет	71	85,5%	70	83,3%
Метастатическое поражение костей до начала терапии	да	18	21,7%	19	22,6%
	нет	65	78,3%	65	77,4%
Метастатическое поражение надпочечников до начала терапии	да	10	12,0%	20	23,8%
	нет	73	88,0%	64	76,2%
Метастатическое поражение внутригрудных л/у до начала терапии	да	69	83,1%	84	100%
	нет	14	16,9%	0	0%
Метастатическое поражение в других л/у до начала терапии	да	11	13,3%	40	47,6%
	нет	72	86,7%	44	52,4%

Следующим этапом было проведение анализа показателя ВБП в этих группах пациентов. Данный анализ продемонстрировал достоверно большее время без прогрессирования в группе КИ: 13,3 мес., 95% ДИ 8,3-18,3 против 6,3 мес., 95% ДИ 4,8-7,7; log-rank $p < 0,001$ (рисунок 23).



Синяя кривая – группа ОМС, зеленая – клинические исследования.

Рисунок 23 – Моделирование ВБП методом Каплана-Мейера для пациентов с ECOG 0-1 после выполнения процедуры псевдорандомизации.

3.7 Клинические примеры

Клинический случай № 1

Пациент Н., 72 лет, никогда не куривший. При выполнении планового обследования в феврале 2019 года выявлено новообразование левого легкого (рисунок 24). Для верификации образования выполнена бронхоскопия с биопсией. Установлен диагноз плоскоклеточного центрального рака левого легкого

с метастатическим поражением внутригрудных лимфатических узлов, правого легкого, костей (L1-позвонок), сT4N1M1с, IVB стадия. Особенностью данного пациента является нетипичный гистологический подтип опухоли, более характерный для курильщиков, в связи с чем для определения тактики дальнейшего лечения выполнено молекулярно-генетическое тестирование, исключившее наличие активирующих мутаций EGFR, ALK, ROS1 и BRAF, а также ИГХ, в результате которого обнаружена высокая экспрессия PD-L1 – 95%.



Рисунок 24 – Первичное новообразование левого легкого

Учитывая распространенность опухолевого процесса и высокий уровень экспрессии PD-L1, в качестве первой линии лекарственной терапии пациенту было проведено 16 курсов монотерапии пембролизумабом с достижением стабилизации опухолевого процесса (-25% по критериям RECIST 1.1). Ввиду достигнутого эффекта на фоне лечения, в ходе проведения врачебной комиссии было принято решение о прекращении ИТ и проведении консолидирующей лучевой терапии (РОД 2 Гр, 20 сеансов, СОД 40 Гр) на область первичного очага, после чего пациент находился на динамическом наблюдении.

Спустя 5 месяцев после лучевой терапии при плановом обследовании выявлено образование в печени (рисунок 25).



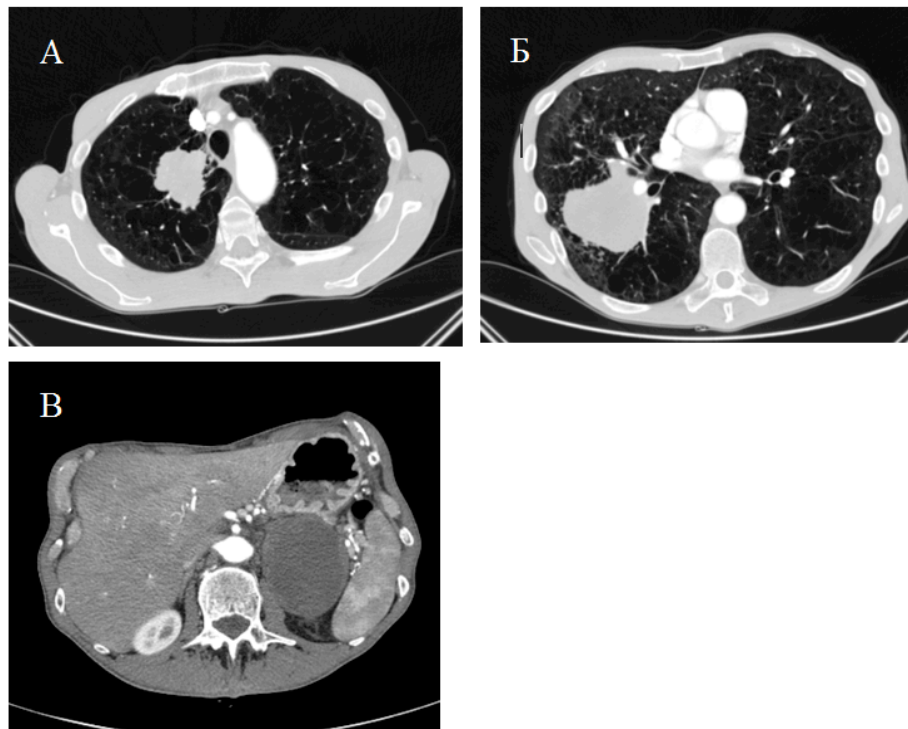
Рисунок 25 – Выявленное образование в печени

По данным КТ, в паренхиме печени идентифицированы 4 метастатических очага, опухолевый характер которых был верифицирован гистологически. При этом мембранная экспрессия PD-L1 выявлена лишь в 10% опухолевых клеток. В связи с прогрессированием процесса была инициирована вторая линия лечения ХИТ по схеме паклитаксел + карбоплатин + пембролизумаб. Всего выполнено 2 курса лечения, после чего спустя 10 дней от последнего введения препаратов возникло фатальное легочное кровотечение, которое привело к гибели пациента.

Клинический случай № 2

Пациент З., 71 год, некурящий, в июле 2019 года во время планового обследования в рамках диспансеризации при выполнении рентгенографии органов грудной клетки выявлены образования правого легкого, в связи с чем пациент был направлен к онкологу. С целью верификации заболевания была произведена бронхоскопия и выполнена биопсия опухолевого образования. При гистологическом исследовании установлен диагноз плоскоклеточный рак легкого. ИГХ-исследование выявило высокий уровень экспрессии PD-L1 =100% (из доступных для оценки 90 опухолевых клеток).

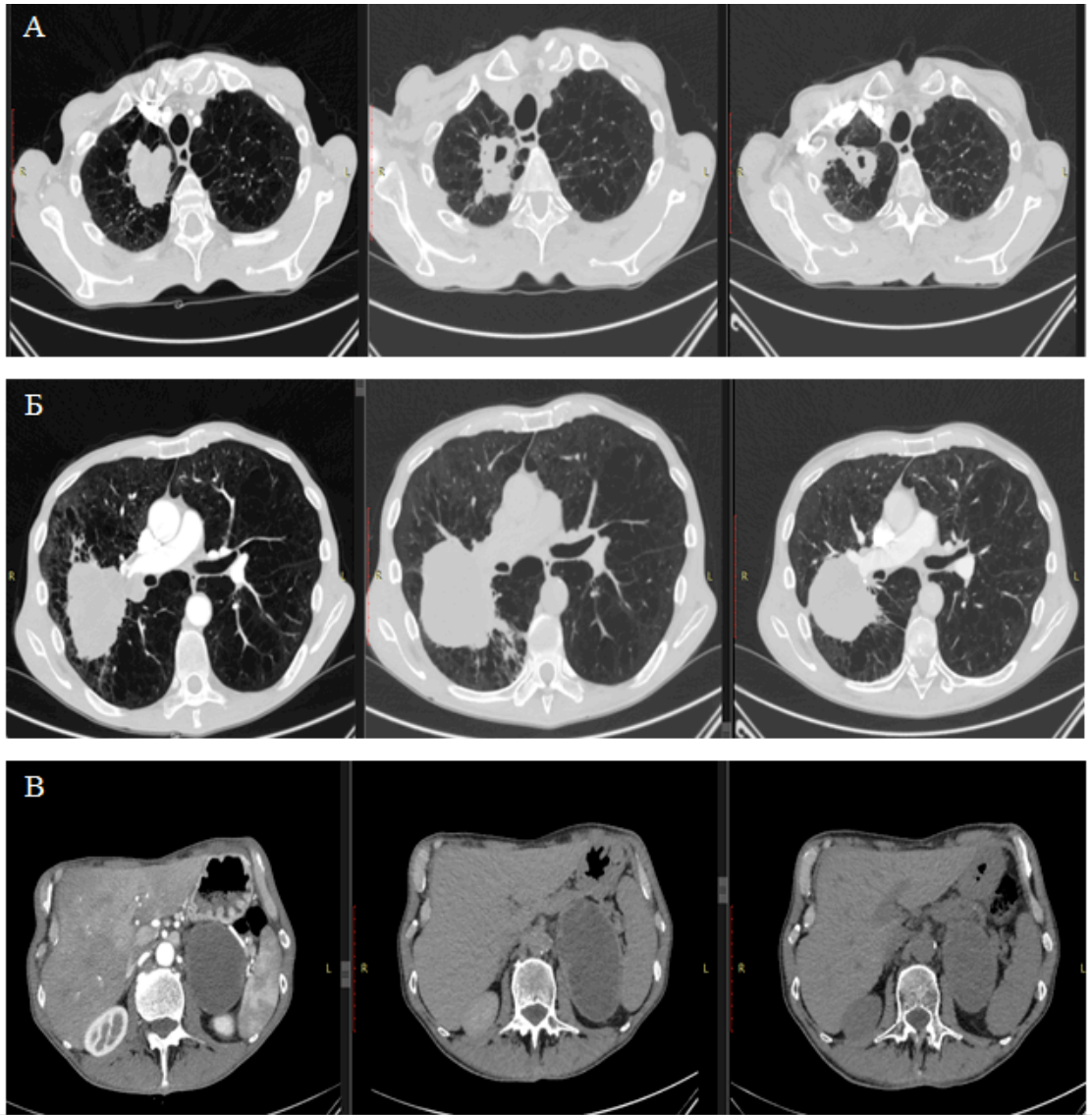
С данными результатами обследований пациент обратился в ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова». Для решения вопроса о тактике лечения было проведено повторное обследование от 13.10.2019, которое выявило продолженный рост образования нижней доли правого легкого, а кроме того, наличие метастатического очага в верхней доле правого легкого и поражение левого надпочечника (рисунок 26).



А – образование в верхней доле правого легкого(49×68мм); Б – образование в нижней доле правого легкого (88×67 мм); В – образование левого надпочечника (83×78 мм).

Рисунок 26 – КТ ОГК, ОБП от 13.10.2019 г.

По результатам проведения врачебной комиссии, пациенту была назначена моноИТ пембролизумабом. С 11.10.2019 началась первая линия системной лекарственной терапии. Согласно рутинной практике, первое контрольное обследование было выполнено после 2-го цикла лечения. По его результатам при оценке ответа по критериям RECIST 1.1 было выявлено прогрессирование опухолевого процесса в виде продолженного роста очагов на 31% (рисунок 27).



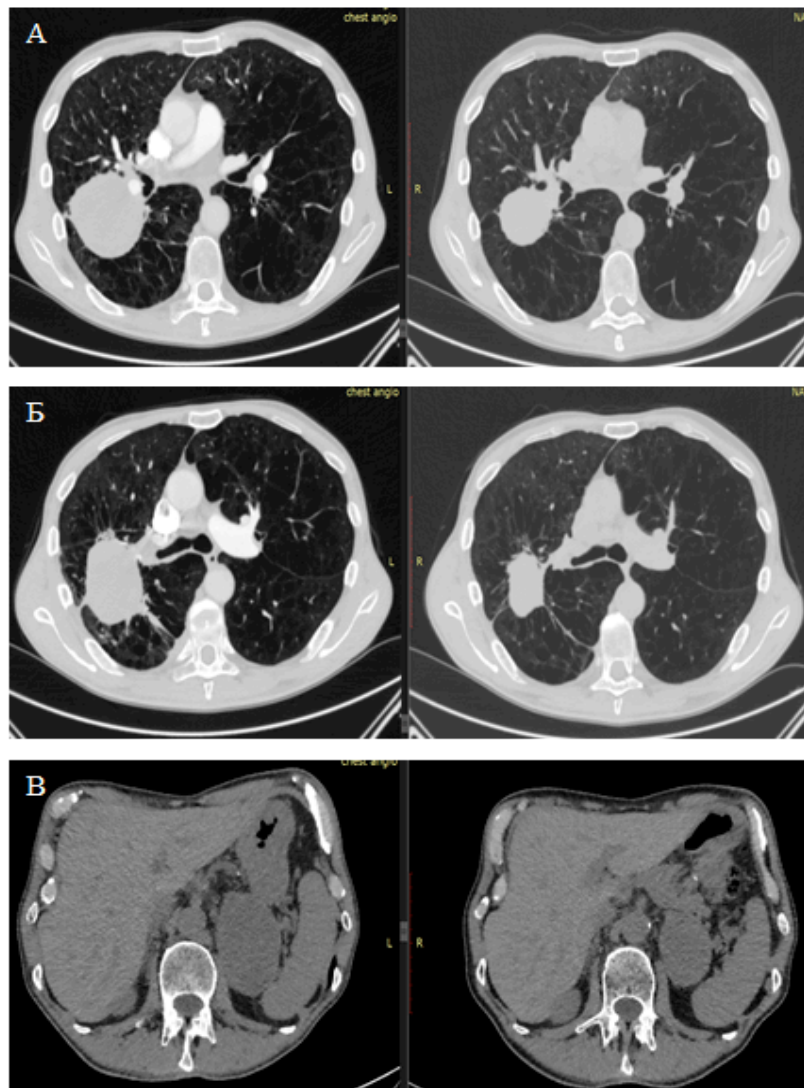
А – верхняя доля правого легкого; Б – нижняя доля правого легкого;
 В – левый надпочечник.

Рисунок 27 – Динамика изменений размеров образований на КТ
 от 13.10.2019 г., 10.12.2019 г. и 11.01.2020 г.

Однако с учетом вероятности развития у пациента псевдопрогрессирования на фоне терапии ИКТ лечение было продолжено. При следующем контрольном обследовании, выполненном через 4 недели после первого прогрессирования, была зарегистрирована стабилизация опухолевого процесса (-21% от baseline по критериям RECIST 1.1).

14.02.2020 г. был проведен 6-й курс в рамках первой линии моноИТ. В связи с быстрым распространением новой коронавирусной инфекции лечение

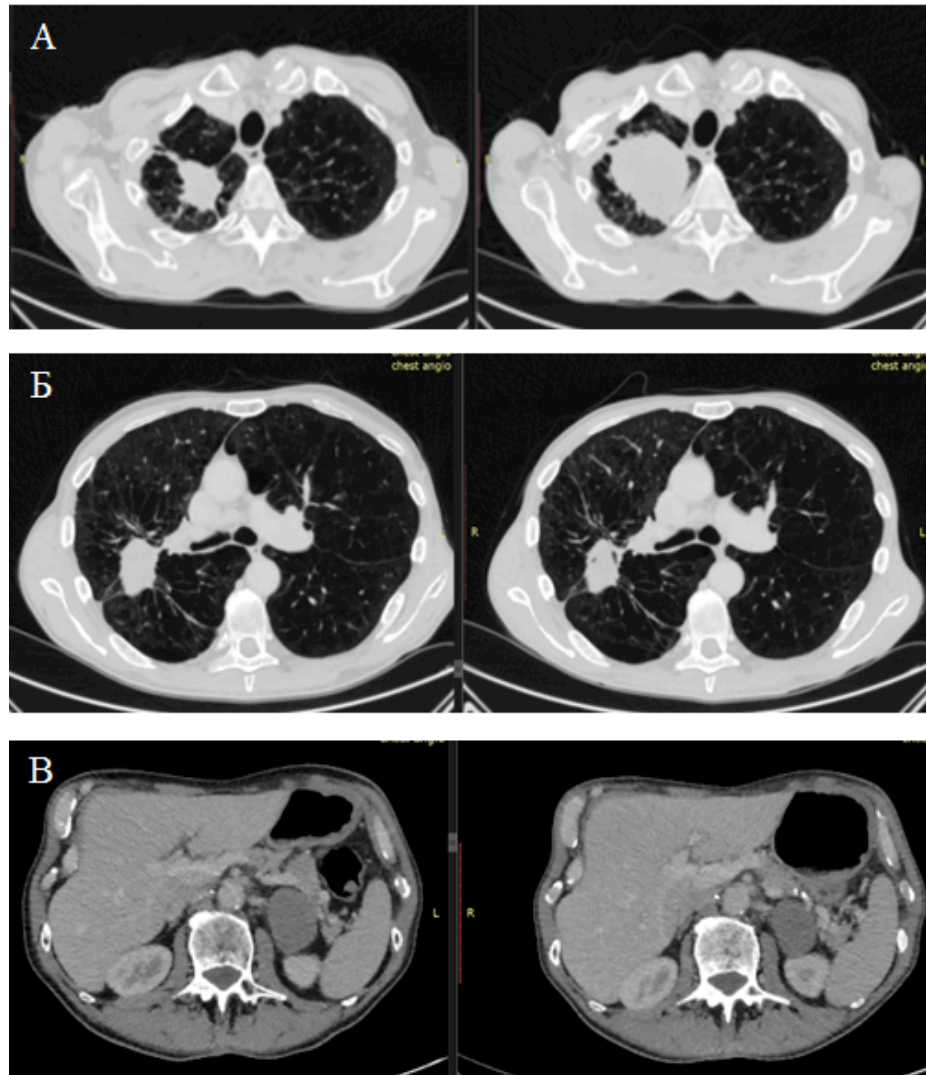
данному пациенту было приостановлено из-за ужесточения эпидемиологических требований. Поэтому пациент был переведен на динамическое наблюдение с выполнением контрольного обследования в объеме КТ ОГК и ОБП с внутривенным контрастированием 1 раз в 2-3 месяца. При последующем динамическом наблюдении на протяжении года пациент не предъявлял жалоб, чувствовал себя удовлетворительно. По результатам очередного контрольного обследования от 18.02.2021 была выявлена положительная динамика в виде частичного ответа (-48%) по критериям RECIST 1.1 (рисунок 28).



А – верхняя доля правого легкого; Б – нижняя доля правого легкого;
В – левый надпочечник.

Рисунок 28 – Динамика изменений размеров образований на КТ
от 11.01.2020 г. и 18.02.2021 г.

При последующем динамическом наблюдении через 16 месяцев после прекращения ИТ на КТ ОГК от 16.10.2021 было выявлено прогрессирование опухолевого процесса в виде продолженного роста очага верхней доли правого легкого. Очаги в нижней доле левого легкого и в левом надпочечнике не увеличились в размерах (рисунок 29).

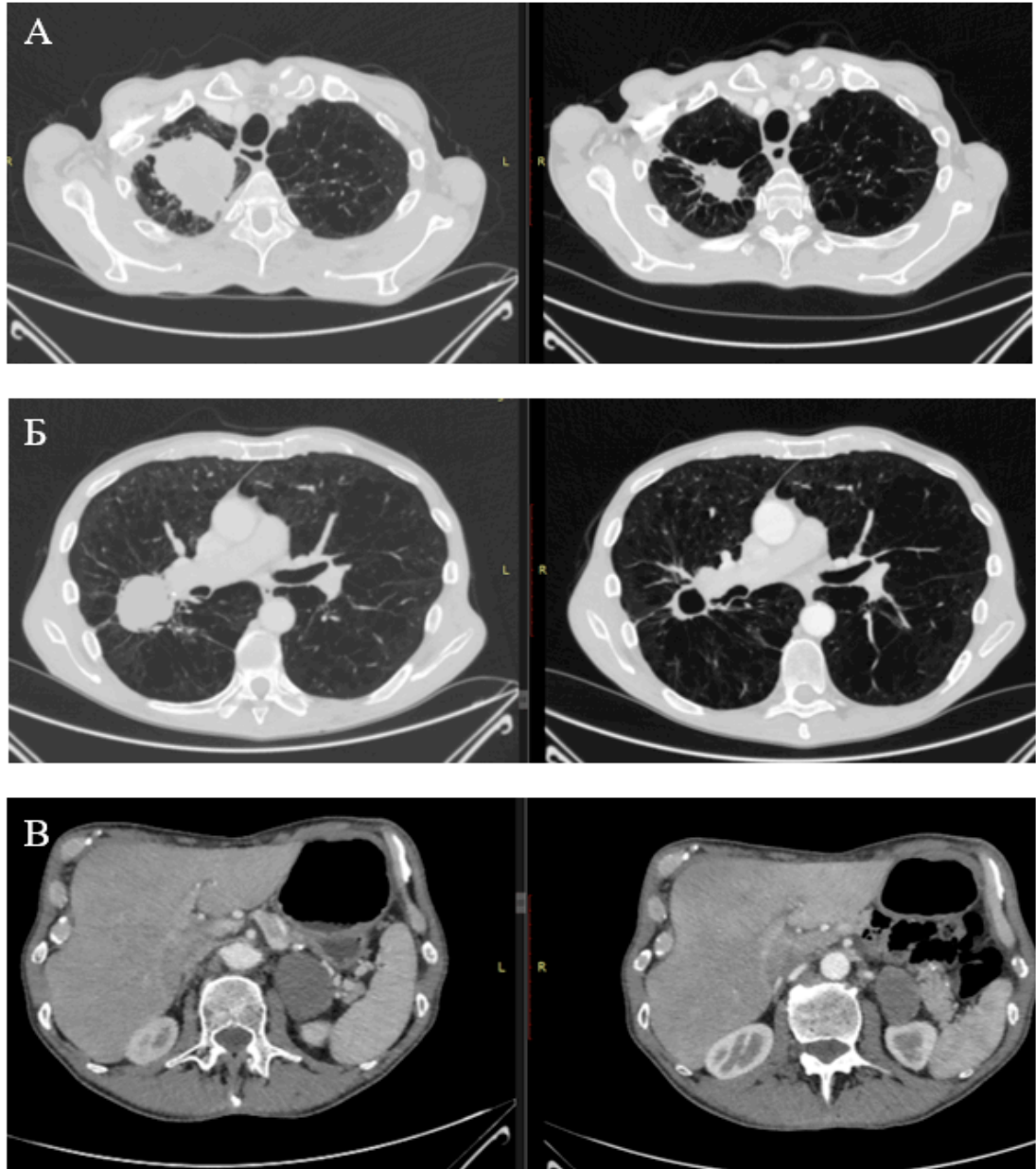


А – верхняя доля правого легкого; Б – нижняя доля правого легкого;
B – левый надпочечник.

Рисунок 29 – Динамика изменений размеров образований на КТ
от 18.02.2021 г. и 16.10.2021 г.

Ввиду выявленного прогрессирования опухолевого процесса с учетом достижения частичного ответа, сохранявшегося длительное время (16 месяцев)

на врачебной комиссии было принято решение о проведении реиндукции ИТ пембролизумабом. Терапия была возобновлена с 22.11.2021г. При выполнении контрольного обследования от 19.05.2022г, зарегистрирован частичный ответ на фоне возобновлённой терапии ИТК (рисунок 30).



А – верхняя доля правого легкого; Б – нижняя доля правого легкого;
В – левый надпочечник.

Рисунок 30 – Динамика изменений размеров образований на КТ
от 16.10.2021 г. и 19.05.2022 г.

Клинический случай № 3

Пациент М., 67 лет, впервые отметил появление жалоб в начале 2020 г. в виде кашля и болевого синдрома в грудной клетке. На фоне симптоматической терапии отмечал уменьшение выраженности данных жалоб. Далее в мае 2020 г. был госпитализирован в общепрофильное медицинское учреждение с кардиологической патологией. В учреждении проведено обследование и установлен диагноз: Муцинозный рак правого легкого сT4N3M0 (рисунок 31).

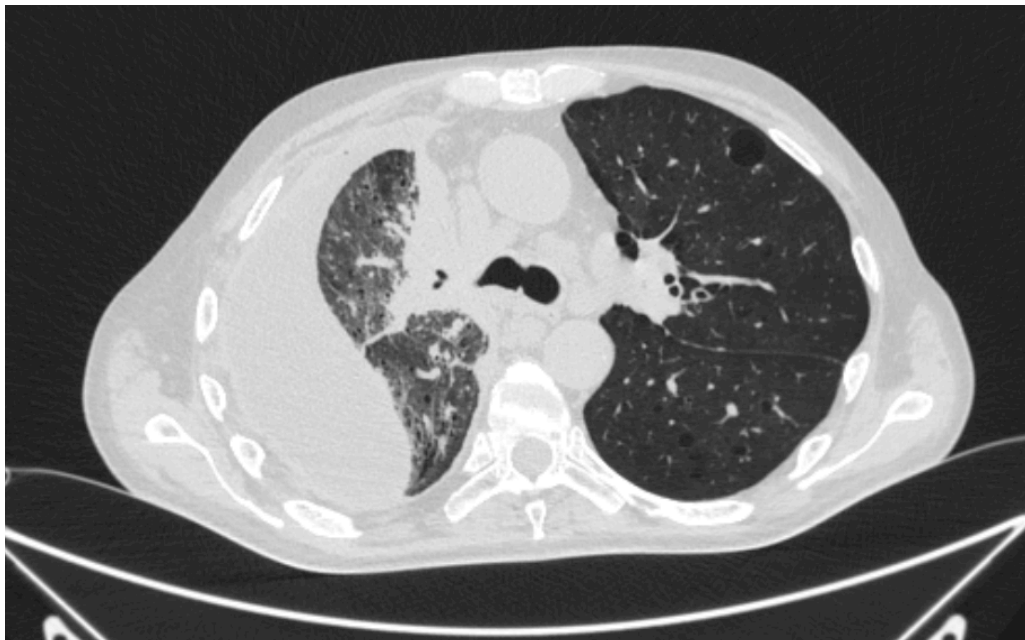


Рисунок 31 – Первичное новообразование левого легкого

Выполнено иммуногистохимическое исследование с целью определения уровня PD-L1 экспрессии – 90% опухолевых клеток и 10% иммунных клеток экспрессируют данный маркер, CPS (combined positive score) 100. На момент первичного обследования пациент был ослаблен, статус ECOG-2. Сопутствующая патология отягощена кардиологическими заболеваниями: Ишемическая болезнь сердца. Постинфарктный кардиосклероз (острый инфаркт миокарда от 2008 г.). Гипертоническая болезнь 3 ст., риск сердечно-сосудистых осложнений 4. С данными результатами обследований пациент обратился в ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных

видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова». С учетом наличия сопутствующей патологии, высокого риска кардиологических осложнений на фоне химиотерапии, ослабленного состояния пациента, наличия высокого показателя уровня PD-L1 экспрессии, на врачебной комиссии было принято решение начать 1-ю линию системной лекарственной терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.

В рамках планового предгоспитального обследования выполнено ЭКГ от 23.01.2021 г., выявлены следующие отклонения: синусовая тахикардия с ЧСС 111 ударов в минуту, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, отсутствие нарастания зубца R в отведениях V1-V3, без отрицательных изменений по сравнению с предыдущими ЭКГ (рисунок 32).

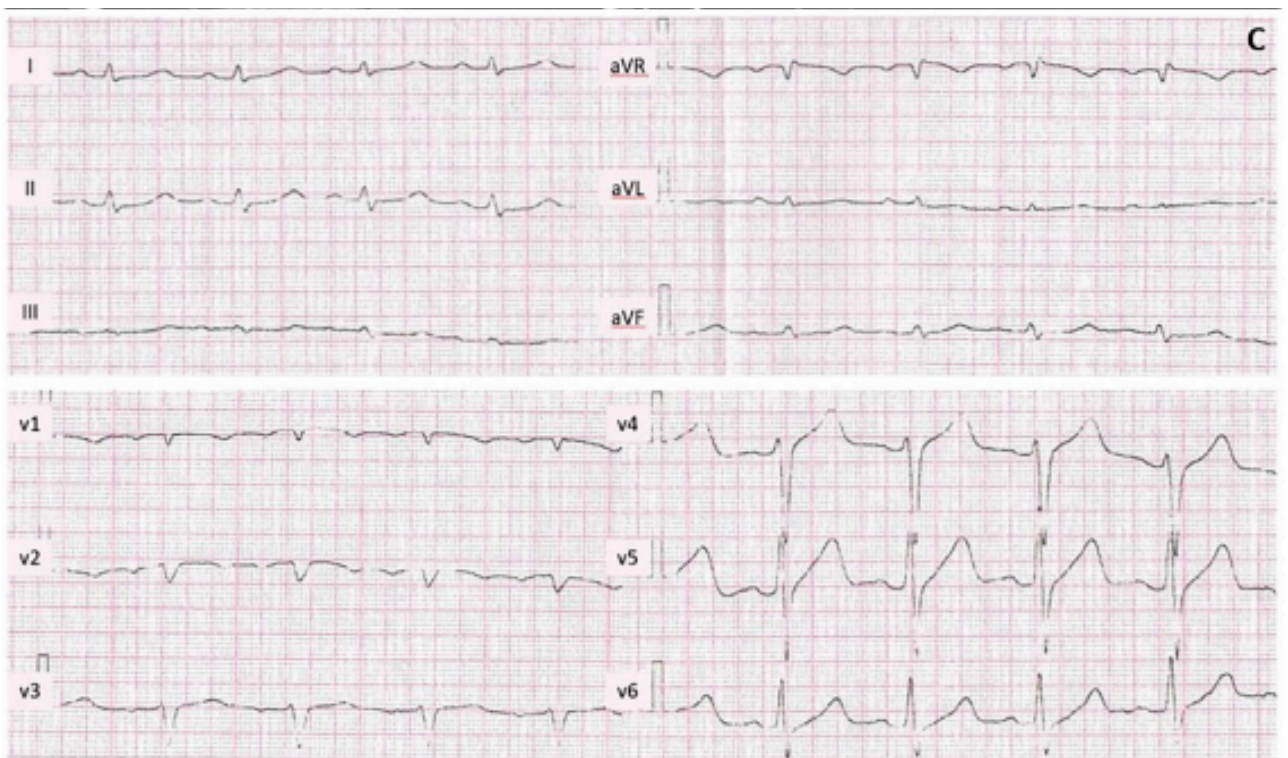


Рисунок 32 – Пленка ЭКГ от 23.01.2021г.

По ЭХОКГ зарегистрировано умеренное снижение фракции выброса левого желудочка по Симпсону до 44% без явных гипокинетических и akinетических зон. С учетом длительного анамнеза данной патологии, пациент получал

сопроводительную терапию в полном объеме: антигипертензивную терапию (ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и бета-адреноблокаторы), тромбопрофилактику низкомолекулярными гепаринами.

29.01.2021 г. выполнено введение препаратов в рамках 1-го цикла 1-ой линии системного лекарственного лечения атезолизумабом. На следующие сутки после введения препаратов у пациента возникла прогрессирующая дыхательная недостаточность с частотой дыхательных движений 28 в минуту. Произведена первичная оценка гемодинамических нарушений: АД – 60/40 мм рт. ст., ЧСС 144 удара в минуту. С данными показателями пациент был переведен в отделение интенсивной терапии. По результатам лабораторного обследования выявлено незначительное повышение креатинкиназы-МВ (26,48 ед/л), положительный качественный тест на тропонин (функция почек и печени без нарушений). Вскоре после появления первых симптомов декомпенсации состояния, была зафиксирована остановка сердца. Несмотря на проводимые в полном объеме реанимационные мероприятия, была констатирована биологическая смерть. При аутопсии выявлено: опухоль в корне легкого в верхней и средней долях, образование циркулярно охватывает легочные артерии. Посмертно в просвете легочных артерий выявлены сгустки крови без признаков тромба. В коронарных артериях наблюдались липидные пятна и бляшки с максимальным стенозом диаметра 75-80%. Также, в коронарных артериях выявлены множественные опухолевые эмболы. На передней стенке левого желудочка имелся небольшой (2 см) желтоватый трансмуральный очаг с кровоизлияниями. В рамках посмертного патоморфологического исследования была проведена оценка миокарда, выявлен некроз кардиомиоцитов с выраженной лейкоцитарной инфильтрацией. Помимо стандартного протокола аутопсии, проведено ИГХ обследование на CD3, CD8, CD68 и PD-L1 (клон 22C3) антитела. Была подтверждена высокая инфильтрация CD3 и CD68 и умеренная инфильтрация клетками CD8. Эти результаты подтверждают наличие миокардита. Так же отмечена диффузная экспрессия PD-L1 в миокарде, которая была более выражена в периваскулярных зонах. Кроме того, определены множественные

микрометастазы муцинозной аденокарциномы в эпикарде, включая надклапанную область.

Данные примеры из клинической практики наглядно демонстрируют отличия класса препаратов ИКТ иммунного ответа от других вариантов системной лекарственной терапии. Так, в первом случае, несмотря на реализацию противоопухолевого ответа на фоне терапии ИКТ, мы отмечаем быстрое прогрессирование с последующей резистентностью к проводимому лечению и конверсию показателя уровня экспрессии PD-L1 с 95% до 10%. Во втором клиническом случае было зарегистрировано псевдопрогрессирование, с дальнейшей реализацией противоопухолевого ответа и достижением выраженного частичного регресса, который нарастал после остановки лечения. После регистрации прогрессирования заболевания и повторного назначения иммунотерапии был так же зафиксирован ответ. Таким образом, при использовании ИКТ иммунного ответа имеется ряд особенностей: в реализации противоопухолевого ответа, в методах его оценки, в механизмах резистентности к терапии и в профиле токсичности. Так, иммуноонкологические препараты не относятся к кардиотоксичным, однако, при регистрации данной группы нежелательных явлений, уровень смертности высокий. В последнем представленном случае, зарегистрирована молниеносная смерть после первого введения атезолизумаба. Согласно литературным данным, риск развития аутоиммунного миокардита для данного пациента не превышал 3% [49]. По результатам аутопсии может быть выделено несколько причин развития острой сердечно-сосудистой дисфункции у данного пациента. Во-первых, множественные микрометастазы в миокарде и опухолевые эмболы в коронарных артериях могут объяснить первичное снижение фракции выброса левого желудочка на фоне ранее существовавшего стеноза коронарных артерий. Далее, имеется зона острого инфаркта миокарда слева (участок кровоснабжения передней нисходящей артерии). Однако, размер трансмурального очага (2 см) маловероятно мог привести к внезапной смерти. Наконец, по результатам ИГХ подтверждена выраженная воспалительная инфильтрация с высокой

инфильтрацией CD3-, CD8- и CD68-положительными клетками, высокий уровень PD-L1. Эти результаты позволяют установить диагноз аутоиммунного миокардита, возникшего вследствие терапии атезолизумабом.

Представленные в данном разделе клинические случаи наглядно демонстрируют высокую эффективность нового класса препаратов – ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в группе пациентов с НМРЛ. Однако, более широкое применение в клинической практике этой группы препаратов, детектируют наличие пробелов в наших знаниях на ряд вопросов (оптимальная длительность лечения, возможная реиндукция иммунотерапии, механизмы резистентности, прогностические критерии), ответить на которые позволят новые клинические исследования и исследования реальной практики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашей работе было впервые проведено ретроспективное когортное исследование эффективности лекарственной терапии у пациентов неоперабельным НМРЛ в реальной клинической практике, а также выполнено сравнение с результатами проспективных международных клинических исследований. Решение подобной задачи крайне актуально для большинства стран мира [93].

Оценка непосредственных и отдаленных результатов проведенного лечения у значительной (n=287) группы пациентов в рамках одного учреждения (ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова») позволила выявить достоверные преимущества в основных показателях эффективности (ЧОО, ВБП, ОВ) при применении ингибиторов контрольных точек.

В результате сравнения лечебных подходов в разных линиях терапии удалось подтвердить эффективность ИКТ при применении как в первой, так и во второй линиях системной лекарственной терапии. Кроме того, в ходе анализа клинических показателей эффективности, зарегистрированных у пациентов, получавших иммунотерапевтические препараты в первой линии терапии, были получены предварительные данные о сопоставимой эффективности сокращенного цикла ИТ со стандартным подходом у пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1. Одним из важнейших наблюдений, сделанных в ходе анализа стандартных подходов к терапии, стало выявление значительного повышения стоимости лекарственного обеспечения при применении современных препаратов, таких как ИКТ. Поэтому, учитывая выявленное нами преимущество в показателях ВБП и ОВ у пациентов из проспективных КИ над получающими лечение в рутинной практике, еще важнее активно вовлекать пациентов в клинические протоколы

с целью повышения эффективности терапии, а тем самым также и уменьшать нагрузку на систему ОМС.

Появление ИТ существенно изменило ландшафт лекарственного лечения солидных опухолей в целом и НМРЛ в частности. В соответствии с рекомендациями ESMO 2020 г. и рекомендациями AOP 2020 г. ИТ может быть использована у всех пациентов НМРЛ без активирующих мутаций в связи с существенным улучшением показателей выживаемости, наблюдаемых в различных исследованиях [5, 7].

В нашей работе при сравнении показателей продолжительности жизни между группой, получавшей ИТ, и группой без ИТ более высокая медиана ОВ достоверно наблюдалась при применении ИКТ ($p < 0,001$; 8,6 мес. против 55,9 мес.) вне зависимости от линии лечения, что подтверждает целесообразность применяемого подхода. Важно отметить, что кроме мОВ существенные различия были также выявлены в отношении восемнадцатимесячной ОВ. Данный показатель оказался наиболее высоким в группе пациентов, получавших монотерапию ИКТ в качестве первой линии лечения, и составил 96% для комбинации ХИТ – 84%, 35% для группы ХТ и наименьший в группе моноХТ – 7%. Крайне важно отметить, что подобные наблюдения подтверждаются также и исследованиями реальной клинической практики, проведенными в других странах [15, 37, 92, 93].

Актуальным вопросом в лечении НМРЛ продолжает оставаться определение оптимального подхода к лечению пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1, ибо для этих пациентов возможны как монотерапия ИКТ, так и комбинации ИКТ и цитостатических препаратов. Стартовым исследованием для решения этого вопроса является оценка уровня экспрессии PD-L1. В нашей работе данный показатель был оценен у 106 из 230 (46,1%) пациентов, которым проводилась терапия в рамках первой линии лечения и у 25 из 100 (25%) пациентов при проведении второй линии лечения. Полученные результаты отражают ранние этапы внедрения данного маркера в клиническую практику с учетом того, что большая часть пациентов начала получать системную

лекарственную терапию только в 2018-2019 гг. В этот период определение уровня PD-L1 выполнялось не всем пациентам, потому что данное обследование не входило в перечень ОМС, а кроме того, используемые в данном анализе антитела не были зарегистрированы в РФ для применения в рамках методики ИГХ. При этом в группе моноХТ исследование было проведено лишь у 18% пациентов, в то время как в группе монотерапии ИКТ – у 88%, что, вне всякого сомнения, определяло назначение ИТ как подхода в первой линии. Необходимо уточнить, что относительно невысокая частота исследования такого важнейшего на настоящий момент предиктивного фактора, как экспрессия PD-L1 связана в первую очередь с ранними этапами интеграции ИТ в рутинную клиническую практику, которые и пришлись на период проведения исследования. На данный момент тестирование PD-L1-статуса является обязательным требованием для пациентов с НМРЛ, а единственными причинами, позволяющими начать лечение без результатов тестирования, могут быть лишь отсутствие гистологического материала и ухудшение состояния пациентов. Для сравнения: в исследовании KEYNOTE 189 среди включенных пациентов у 6% статус экспрессии PD-L1 не был известен, что зачастую было связано с невозможностью определения данного показателя из-за низкого качества гистологических блоков или малого количества опухолевого материала, недостаточного для полноценного анализа [107].

В нашей работе провести подобное прямое сравнение не представляется возможным из-за неравнозначности выборок в группах пациентов, чье лечение включало ИКТ. Так, в группе ХИТ высокий уровень экспрессии был выявлен у 10,3%, а в группе моноИТ – у 72%. Промежуточный уровень экспрессии был обнаружен у 20,5% и 12,0% соответственно. Также отсутствие оценки статуса PD-L1 у 53% пациентов в группе ХИТ не позволяет однозначно интерпретировать полученные данные с точки зрения разделения на группы. Тем не менее, сравнение эффективности ХИТ и монотерапии ИКТ позволяет выдвинуть гипотезу о преимуществе селективного подхода к лекарственной терапии. Об этом свидетельствуют медиана ВВП в 6,5 мес. (95% ДИ 6,0-7,0) для ХИТ против недостигнутой медианы ВВП в группе моноИТ ($p=0,080$), а также доля пациентов

без прогрессирования в течение 6-ти месяцев: 45% в группе ХИТ против 67% в группе моноИТ (тест Вилкоксона, $p=0,021$). В связи с недостаточным сроком наблюдения медианы ОВ не были достигнуты в обеих группах, получавших ИКТ ($p=0,544$). В то же время доля пациентов, доживших до 18-ти месяцев, была выше в группе, получавшей моноИТ (по определению обогащенной пациентами с высоким уровнем экспрессии PD-L1), и составила 96% против 84% в группе ХИТ. Таким образом, представляется крайне важным обратить внимание на высокие показатели эффективности, достигнутые при применении моноИТ у пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1, что определяет целесообразность такого подхода в лечении пациентов без выраженных симптомов, обусловленных течением опухолевого процесса.

Следующим вопросом, который поднимался в данной работе, было сравнение показателей эффективности лечения пациентов в рамках настоящего исследования с результатами, описанными в регистрационных РКИ. Можно сделать следующие выводы: однолетняя выживаемость в группе пациентов, получавших моноИТ в первой линии лечения с высоким уровнем PD-L1-экспрессии, оказалась выше в группе пациентов, получавших лечение согласно протоколам рутинной практики в стенах ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова», чем в группе РКИ. Показатель однолетней выживаемости в исследовании KEYNOTE 024 в группе моноИТ был равен 70,3% [54], в то время как в нашем исследовании показатель восемнадцатимесячной ОВ был равен 96%. Однако при сравнении объективных ответов были выявлены противоположные результаты – 16,7% в реальной практике против 71% в РКИ. Необходимо отметить, что у 24% пациентов в рамках нашего исследования не была произведена оценка эффекта лечения, что могло повлиять на различие в данных показателях.

Следующим важным вопросом является применение иммунотерапевтических препаратов во второй линии терапии у пациентов, получивших терапию на основе препаратов платины. В этом режиме ИКТ

продемонстрировали способность индуцировать длительные ответы у небольшой части пациентов. Также они были впервые введены в клиническую практику при неоперабельном НМРЛ. На настоящий момент имеются данные о 5-летней ОВ при их применении – 13,4% против 2,6% при применении ХТ. Это свидетельствует о наличии небольшой группы пациентов, которая получает значимый выигрыш от проведения ИТ [38]. В ходе нашего исследования мВБП в группе ХТ составила 3,7 мес. (95% ДИ 2,4-5,2), в группе ИТ – 8,1 мес. (95% ДИ 4,7-11,5) ($p < 0,001$). Кроме того, применение ИТ позволило существенно повысить долю пациентов без прогрессирования через 12 месяцев наблюдения с 13% до 36% ($p = 0,005$). При этом обращает на себя внимание тот факт, что показатели мВБП, полученные в результате нашего исследования, значительно отличаются от полученных в регистрационных исследованиях. Так, в рамках РКИ в группе терапии ниволумабом мВБП составила 2,3 мес. против 4,2 мес. в группе ХТ. Однако показатель двенадцатимесячной ВБП был выше в группе ИТ и составил 19% против 8% для ХТ. Таким образом, можно подтвердить гипотезу о невозможности абсолютной экстраполяции данных, полученных в рамках РКИ на аналогичную группу пациентов в реальной клинической практике.

Вместе со значимым увеличением показателей эффективности противоопухолевой терапии при внедрении ИКТ в клиническую практику, было отмечено и прямое увеличение стоимости проводимой терапии, а следовательно, финансовой нагрузки на систему здравоохранения. В ходе нашего исследования были оценены затраты на терапию в зависимости от проводимого режима лечения. В широкую клиническую практику ИКТ были внедрены с 2019 г. Это означает, что стоимость лечения пациентов, получавших лечение в 2019 г., значимо выросла по сравнению с показателями 2018 г. Так, средняя стоимость лечения пациента в 2018 г. на первой линии составила 440 058,27 р., на второй линии – 853 862,95 р. В 2019 г. эти показатели были равны 1 636 267,51 р. и 1 160 795,24 р. соответственно. Важно отметить, что повышение расходов на лекарственную терапию позволило достичь существенного повышения одногодичной выживаемости.

Как было отмечено выше, в основе клинических рекомендаций чаще всего лежат результаты крупных клинических исследований, проведенных на специально отобранных пациентах, состояние которых не ниже удовлетворительного. Даже при непрямом сопоставлении результатов эффективности лечения ХИТ и ХТ в рамках рутинной клинической практики с результатами РКИ (в частности, с данными исследования KEYNOTE 189 [107]), были выявлены следующие различия: показатель мВБП при применении ХИТ в рамках первой линии лечения в рамках РКИ оказались выше, чем в рутинной клинической практике (9,0 мес. против 6,5 мес.), что может быть связано с особенностями проведения терапии в рамках ОМС, не соблюдением дозоинтенсивности лечения и др.

В противовес этим данным, показатель восемнадцатимесячной ОВ в группе ХИТ в рамках РКИ составил 69,2%, против 84% по результатам нашего исследования. Однако эта тенденция не прослеживалась при сопоставлении эффективности ХТ: мВБП при терапии в рамках ОМС составила 6,2 мес. против 4,9 мес. в РКИ.

Закономерным продолжением нашей работы было проведение сравнения эффективности терапии в рамках КИ на базе ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова», и лечения в рамках рутинной клинической практики. С этой целью в анализ были включены пациенты, получавшие первую линию системной лекарственной терапии распространенного НМРЛ без наличия активирующих мутаций в рамках ОМС (n=344) и в рамках РКИ (n=90).

При прямом сравнении результатов проведенного лечения ВБП в рамках КИ была значительно выше, чем в рамках ОМС (6,4 мес., 95% ДИ 5,9-6,9 против 13,3 мес., 95% ДИ 8,1-18,5; log-rank $p < 0,001$). Однако прямое сравнение подобных групп не всегда оправдано, учитывая дисбаланс прогностически важных факторов. Так, в группе ОМС функциональный статус пациентов был несколько хуже, чем в группе КИ (в рутинной практике получали противоопухолевое

лечение пациенты с ECOG2-3, которые в клинические протоколы не включались). Данной группе пациентов в рамках рутинной практики часто не проводится агрессивная терапия платиновыми дуплетами. Однако необходимо отметить, что разница при прямом сравнении сохранялась даже при исключении из анализа выживаемости пациентов с ECOG2-3 (7,1 мес. против 13,3 мес.; $p=0,039$).

Кроме того, в группе рутинного лечения практически в три раза больше пациентов имели до начала лечения метастатическое поражение головного мозга (10,1% против 3,3%, хи-квадрат $p<0,001$), что также является фактором неблагоприятного прогноза. С другой стороны, менее значимое с прогностической точки зрения поражение печени и костей было выявлено у большего числа пациентов в группе РКИ (53,3% против 9,9% для метастазов в печени, хи-квадрат $p<0,001$; 22,2% против 12,2% для метастатического поражения костей, хи-квадрат $p<0,001$).

С целью формирования групп, сбалансированных по основным прогностическим маркерам, нами была проведена процедура псевдорандомизации, в результате которой были отобраны сходные по основным прогностическим маркерам пациенты. В результате ВБП группы, лечившейся в рамках КИ, по-прежнему оставалась достоверно выше (13,3 мес., 95% ДИ 8,3-18,3 против 6,3 мес., 95% ДИ 4,8-7,7; log-rank $p<0,001$). Немаловажно, что при выборе стратификационных факторов осознанно не были включены вариант лечения и использование ИКТ, так как значимое число из включенных в анализ исследований носило рандомизированный, плацебо-контролируемый характер. Тем не менее, у проведенного нами исследования есть и существенные недостатки. К примеру, отсутствует оценка влияния снижения дозовой интенсивности, связанного с организационными особенностями лечения в рамках ОМС. Несмотря на невозможность учета всех технических различий при проведении одного и того же лечения в рамках клинических исследований и в рутинной практике, нам представляется целесообразным обратить внимание на неспецифические факторы, влияющие на эффективность лечения.

В настоящее время еще не получено достаточного количества данных об эффективности сокращенного курса иммунотерапии в первой линии лечения НМРЛ. В рекомендациях указан срок до двух лет или до развития непереносимой токсичности, однако выводы, которые были сделаны в ходе настоящего исследования, определяют необходимость проведения более крупных исследований, что в последующем может привести к пересмотру означенных рекомендаций. Дальнейшим этапом данной работы стало изучение эффективности сокращенного по организационным причинам курса ИТ у пациентов в рамках первой линии лечения. Был проведен анализ пациентов, которые получали моноИТ в качестве первой линии лечения распространенного НМРЛ без активирующих мутаций. Из 25 пациентов, получавших данный вариант лечения, у 12 было выявлено прогрессирование опухолевого процесса на фоне терапии ИКТ. Таким образом, 12 пациентов должны были продолжать терапию до достижения длительности лечения 2-х лет или до развития непереносимой токсичности. Однако в связи с распространением коронавирусной инфекции и ужесточением противоэпидемических мер, у 9 из 12 пациентов лечение было прекращено с последующим проведением динамического наблюдения. Среднее количество проведенных циклов составило 7,1 (3-16). Срез данных был осуществлен в среднем через 8,5 мес. (3-14,2) наблюдения после окончания лечения. Прогрессирование опухолевого процесса было выявлено у 3-х пациентов, однако уровень экспрессии PD-L1 $\geq 50\%$ был лишь у одного пациента, и PD-L1 $\geq 1\%$ у оставшихся двоих. В то же время в исследовании KEYNOTE 042 мВБП для пациентов с высоким уровнем PD-L1-экспрессии составила 7,1 мес., в то время как в группе пациентов с PD-L1 $\geq 1\%$ мВБП составила 5,4 мес. [75].

Полученные нами данные косвенно свидетельствуют о том, что в группе пациентов, получавших моноИТ в первой линии лечения и по тем или иным причинам внепланово прекратившим его получать (вопреки рекомендациям продолжать терапию до 2-х лет или до регистрации прогрессирования или непереносимой токсичности), отсутствует тенденция к уменьшению как ВБП,

так и ОВ. Это означает, что необходимы дальнейшие исследования оптимальной длительности проведения ИТ.

Таким образом, в нашей работе было показано, что такие показатели эффективности лечения, как ЧОО и ВБП, были значимо выше при применении ИКТ. При этом достоверных различий в эффективности моноИТ и комбинированной ХИТ выявлено не было, что подтверждает оправданность стратификации пациентов на основании статуса экспрессии PD-L1. Полученные данные иллюстрируют целесообразность обеспечения пациентов распространенным НМРЛ иммунотерапевтическими препаратами. Несмотря на значимое изменение в стандартах подходов в системной лекарственной терапии и на интеграцию в клиническую практику современных препаратов, относящихся к классу ИТК, чувствительными к ним является лишь часть пациентов с этим заболеванием. В связи с этим включение в КИ с медицинской точки зрения является приоритетным вариантом для конкретного пациента. Участие в КИ становится фактором, который может существенным образом повлиять на эффективность проводимого лечения и позволит существенно снизить финансовую нагрузку на систему здравоохранения. Следовательно, требуется максимально активное использование этого инструмента в клинической практике.

ВЫВОДЫ

1. Дополнение лекарственной терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа в реальной клинической практике позволяет достоверно улучшить отдаленные результаты эффективности первой линии лечения неоперабельного НМРЛ без активирующих мутаций, в частности, повысить восемнадцатимесячную ОВ (в группе монокимиотерапии – 7%, комбинированной химиотерапии – 35%, химиоиммунотерапии – 84%, моноиммунотерапии – 96%); увеличить медиану ВВП (в группе монокимиотерапии – 4,1 мес. (95% ДИ 2,3-5,9); комбинированной химиотерапии – 6,2 мес. (95% ДИ 8,9-7,5); химиоиммунотерапии – 6,5 мес. (95% ДИ 6,0-7,0); моноиммунотерапии – не достигнута).
2. Применение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в реальной клинической практике во второй линии системной лекарственной терапии пациентов с неоперабельным НМРЛ без активирующих мутаций приводит к достоверному увеличению показателей выживаемости: медиана ВВП в группе химиотерапии – 3,7 мес. (95% ДИ 2,4-5,2), в группе иммунотерапии – 8,1 мес. (95% ДИ 4,7-11,5), $p=0,005$.
3. Медиана ОВ в группе пациентов, получавших ингибиторы контрольных точек иммунного ответа вне зависимости от линии лечения, составила 55,9 мес., против 8,6 мес. в группе пациентов, получавших только химиотерапию ($p<0,001$).
4. Достоверное увеличение продолжительности жизни и ВВП при использовании ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, сопряжено с достоверным увеличением стоимости проводимой терапии: в первой линии лечения (средние затраты на весь курс лечения 1 пациента составили: в группе моноиммунотерапии – 2 997 443,83 руб., химиоиммунотерапии – 2 632 731,86 руб., комбинированной химиотерапии – 374 699,022 руб., монокимиотерапии – 147 217,638 руб.), во второй линии

лечения (средние затраты на весь курс лечения 1 пациента: в группе иммунотерапии – 2 066 275,86 руб., в группе химиотерапии – 132 606,39 руб., $p=0,001$).

5. Сокращение длительности монотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа в первой линии терапии пациентов с неоперабельным НМРЛ без активирующих мутаций не показало достоверного ухудшения эффективности (6 из 9 пациентов наблюдаются без прогрессирования в среднем в течение 9,3 мес. (4,0–12,1 мес.)).
6. При сравнении медианы ВВП методом псевдорандомизации у пациентов с неоперабельным НМРЛ без активирующих мутаций, получавших терапию либо в рамках клинических исследований, либо в стандартной практике, была выявлена статистически достоверная разница в пользу первой группы пациентов: 13,3 мес. (95% ДИ 8,3-18,3) против 6,3 мес. (95% ДИ 4,8-7,7), $p<0,001$.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В условиях реальной клинической практики целесообразно применение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа как в монорежиме, так и в комбинации с химиотерапевтическими препаратами по сравнению с другими вариантами противоопухолевой лекарственной терапии вне зависимости от линии лечения у пациентов с неоперабельным НМРЛ без наличия активирующих мутаций.
2. При невозможности проведения полного курса монотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа в первой линии терапии пациентов с неоперабельным НМРЛ без наличия активирующих мутаций сокращение длительности терапии не приводит к уменьшению показателей выживаемости (среднее число введений иммунотерапии в ходе выполнения данной научной работы составило 7,1 циклов).
3. Включение пациентов в клинические исследования является наиболее предпочтительной опцией ввиду доступности эффективных вариантов лечения, а также снижения затрат на систему здравоохранения.
4. Существенное повышение затрат на лекарственное обеспечение требует определения факторов селекции (распространенность заболевания, объем опухолевой массы, общесоматический статус, уровень PD-L1-экспрессии) для максимально эффективного использования ингибиторов контрольных точек иммунного ответа.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Необходимо дальнейшее изучение вопроса определения оптимальной тактики первой и последующих линий системного лекарственного лечения пациентов с неоперабельным НМРЛ без наличия активирующих мутаций. Целесообразно продолжение поиска прогностических и предиктивных маркеров эффективности ингибиторов контрольных точек иммунного ответа с целью выделения определенной когорты пациентов, для которых эта опция лечения будет наиболее эффективной. Необходимо проведение дополнительных исследований для определения оптимальной длительности терапии ИКТ иммунного ответа.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АПК	– антигенпрезентирующие клетки
ВБП	– выживаемость без прогрессирования
ГКГ	– главный комплекс гистосовместимости
ЗНО	– злокачественные новообразования
ИГХ	– иммуно-гистохимическое исследование
ИКТ	– ингибиторы контрольных точек
иоНЯ	– иммуноопосредованные нежелательные явления
ИС	– иммунная система
ИТ	– иммунотерапия
КИ	– клинические исследования
КСГ	– клинико-статистическая группа
КТ	– компьютерная томография
мВБП	– медиана выживаемости без прогрессирования
мОВ	– медиана общей выживаемости
моноИТ	– моноиммунотерапия
моноХТ	– монокимиотерапия
МРЛ	– мелкоклеточный рак легкого
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НМРЛ	– немелкоклеточный рак легкого
ОБП	– органы брюшной полости
ОВ	– общая выживаемость
ОГК	– органы грудной клетки
ОМС	– обязательное медицинское страхование
ОМТ	– органы малого таза
ОР	– относительный риск
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РЛ	– рак легкого

ХИТ	– химиоиммуноterapia
ХТ	– химиотерапия
ЧОО	– частота объективных ответов
ЭКГ	– электрокардиография
ЭхоКГ	– эхокардиография
CR	– complete response
ECOG	– Eastern Cooperative Oncology Group – Восточная объединенная онкологическая группа
IrRC	– Immune-related Response Criteria
MMR	– Mismatch repair system – система репарации ДНК
PD	– progressive disease
PD-1	– Programmed Cell Death protein 1 – белок запрограммированной гибели клеток
PD-L1	– Programmed Death-Ligand 1 – лиганд PD-1
RECIST	– Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
PR	– partial response
SD	– stable disease

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Болотина, Л.В. Иммуноонкология: новые возможности лекарственной терапии солидных опухолей / Л.В. Болотина, А.Д. Каприн // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2017. – Т. 5. – С. 74-80.
2. Злокачественные заболевания в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадовой // Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – Москва, 2020. – 251 с.
3. Мерабишвили, В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных) : пособие для врачей / В.М. Мерабишвили; под ред. А.М. Беляева, А.М. Щербакова. – Выпуск третий – Санкт-Петербург, 2017. – 282 с.
4. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии) : руководство для врачей. Часть I / В.М. Мерабишвили. – Санкт-Петербург, 2011. – 221 с.
5. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака лёгкого / К.К. Лактионов, Е.В. Артамонова, В.В. Бредер [и др.] // Практические рекомендации RUSSCO. – 2018. – № 8. – С. 30-46.
6. Рак легкого / Е.В. Артамонова, А.К. Аллахвердиев, Т.Н. Борисова [и др.]; под ред. К.К. Лактионова, В.В. Бредера. – Москва: «ГРАНАТ», 2020. – 152 с. – ISBN: 978-5-906456-46-5.
7. Рак лёгкого : клинические рекомендации / МЗ РФ. – 2018. – URL: <http://www.oncology.ru>.
8. Чиссов, В.И. Злокачественные новообразования в России в 2000 году (заболеваемость и смертность) / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – Москва: МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2002. – 264 с.

9. A new scoring system for predicting survival in patients with non-small cell lung cancer / S.E. Schild, A.D. Tan, J.A. Wampfler [et al.] // *Cancer Med.* – 2015. – Vol. 4, № 9. – P. 1334-1343. – doi: 10.1002/cam4.479.
10. Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer / S. Burdett, J.P. Pignon, J. Tierney [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2015. – Vol. 3. – P. CD011430. – doi: 10.1002/14651858.CD011430.
11. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups / G.M. Strauss, J.E. Herndon 2nd, M.A. Maddaus [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 5043-5051. – doi: 10.1200/JCO.2008.16.4855.
12. American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual / M.B. Amin, S.B. Edge, F.L. Greene [et al.] – 8th edition – Chicago: Springer, 2017. – 1024 p.
13. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer / C.G. Azzoli, S. Jr Baker, S. Temin [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27, № 36. – P. 6251-6266. – doi: 10.1200/JCO.2009.23.5622.
14. Antitumor activity of pembrolizumab and correlation with programmed death ligand 1 (PD-L1) expression in a pooled analysis of patients with advanced non-small cell lung carcinoma / E.B. Garon, L. Gandhi, N. Rizvi [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2014. – Vol. 25, № 5. – P. 1-41. – doi.org/10.1093/annonc/mdu438.51
15. Association Between First-Line Immune Checkpoint Inhibition and Survival for Medicare-Insured Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer / K.L. Kehl, S. Greenwald, N.G. Chamoun [et al.] // *JAMA Netw Open.* – 2021. – Vol. 4, № 5. – P. 334-351. – doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.11113.
16. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC / M.A. Socinsky, R.M. Jotte, F. Cappuzzo [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2018. – Vol. 378, № 24. – P. 2288-2301. – doi: 10.1056/NEJMoa1716948.

17. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC / R.S. Herbst, G. Giaccone, F. de Marinis [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 383, № 14. – P. 1328-1339. – doi: 10.1056/NEJMoa1917346.
18. Batra, A. Eligibility of real-world patients with metastatic breast cancer for clinical trials / A. Batra, S. Kong, W.Y. Cheung // *Breast.* – 2020. – Vol. 54. – P. 171-178. – doi: 10.1016/j.breast.2020.10.005.
19. Cancer incidence in five continents / D. Forman, F. Bray, D.H. Brewster [et al.]. – IARC Scientific Publication № 164, 2014. – Vol. 10. – 1365 p. – ISBN 978-92-832-2165-4.
20. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study / C.J. Langer, S.M. Gadgeel, H. Borghaei [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2016. – Vol. 17. – P. 1497-1508. – doi: 10.1016/S1470-2045(16)30498-3.
21. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials / NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group // *J Clin Oncol.* – 2008. – Vol. 26, № 28. – P. 4617-4625. – doi: 10.1200/JCO.2008.17.7162.
22. Clinical model to predict survival in chemo-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with third-generation chemotherapy regimens based on eastern cooperative oncology group data / T. Hoang, R. Xu, J.H. Schiller [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23, № 1. – P. 175-183. – doi: 10.1200/JCO.2005.04.177.
23. Common terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.03. Department of Health and Human Services / National Institutes of Health. National Cancer Institute. – 2010. – URL: <https://www.eortc.be/>.
24. Comparative efficacy of chemoimmunotherapy versus immunotherapy for advanced non-small cell lung cancer: A network meta-analysis of randomized

- trials / R. Pathak, G. De Lima Lopes, H. Yu [et al.] // *Cancer*. – 2021. – Vol. 127, № 5. – P. 709-719. – doi: 10.1002/cncr.33269.
25. Continuous Versus 1-Year Fixed-Duration Nivolumab in Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: CheckMate 153 / D.M. Waterhouse, E.B. Garon, J. Chandler [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2020. – Vol. 38, № 33. – P. 3863-3873. – doi: 10.1200/JCO.20.00131.
 26. Developing a common language for tumor response to immunotherapy: immune-related response criteria using unidimensional measurements / M. Nishino, A. Giobbie-Hurder, M. Gargano [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2013. – Vol. 19, № 14. – P. 3936-3943. – doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0895.
 27. DeVita, V.T. Jr. Two hundred years of cancer research / V.T. DeVita Jr., S.A. Rosenberg // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366, № 23. – P. 2207-2214. – doi: 10.1056/NEJMra1204479.
 28. Do we need a different set of response assessment criteria for tumor immunotherapy? / A. Ribas, B. Chmielowski, J.A. Glaspy [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2009. – Vol. 15, № 23. – P. 7116-7118. – doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2376.
 29. Drake, C.G. Mechanisms of immune evasion by tumors / C.G. Drake, E. Jaffee, D.M. Pardoll // *Adv. Immunol.* – 2006. – Vol. 90. – P. 51-81. – doi: 10.1016/S0065-2776(06)90002-9.
 30. Dranoff, G. Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy / G. Dranoff // *Nat. Rev. Cancer.* – 2004. – Vol. 4. – P. 11-22.
 31. Duration of chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials / Y.Y. Soon, M.R. Stockler, L.M. Askie, M.J. Boyer // *J. Clin. Oncol.* – 2009 – Vol. 27, № 20. – P. 3277-3283. – doi: 10.1200/JCO.2008.19.4522.
 32. Effect of an Indwelling Pleural Catheter vs Talc Pleurodesis on Hospitalization Days in Patients With Malignant Pleural Effusion: The AMPLE Randomized Clinical Trial / R. Thomas, E.T.H. Fysh, N.A. Smith [et al.] // *JAMA*. – 2017. – Vol. 318, № 19. – P. 1903-1912. – doi: 10.1001/jama.2017.17426.

33. Eggermont, A.M. Can immuno-oncology offer a truly pan-tumour approach to therapy? / A.M. Eggermont // *Ann. Oncol.* – 2012. – Vol. 23, № 8. – P. 53-57.
34. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer / F.A. Shepherd, J. Rodrigues Pereira, T. Ciuleanu [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353, № 2. – P. 123-132. – doi: 10.1056/NEJMoa050753.
35. Finn, O.J. Immuno-oncology: understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer / O.J. Finn // *Ann. Oncol.* – 2012. – Vol. 23, № 8. – P. 6-9.
36. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer / L. Horn, A.S. Mansfield, A. Szczyńska [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2018. – Vol. 379, № 23. – P. 2220-2229. – doi: 10.1056/NEJMoa1809064.
37. First-line pembrolizumab for non-small cell lung cancer patients with PD-L1 $\geq 50\%$ in a multicenter real-life cohort: The PEMBREIZH study / K. Amrane, M. Geier, R. Corre [et al.] // *Cancer Med.* – 2020. – Vol. 9, № 7. – P. 2309-2316. – doi: 10.1002/cam4.2806.
38. Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase III Trials CheckMate 017 and 057: Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer / H. Borghaei, S. Gettinger, E.E. Vokes [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2021. – Vol. 39, № 7. – P. 723-733. – doi: 10.1200/JCO.20.01605.
39. Four-year survival with nivolumab in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a pooled analysis / S.J. Antonia, H. Borghaei, S.S. Ramalingam [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2019. – Vol. 20, № 10. – P. 1395-1408. – doi: 10.1016/S1470-2045(19)30407-3.
40. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* – 2018. – Vol. 68. – P. 394-424. – doi: 10.3322/caac.21492.
41. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria / J.D. Wolchok, A. Hoos, S. O'Day [et al.] // *Clin. Cancer*

- Res. – 2009. – Vol. 15, № 23. – P. 7412-7420. – doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1624.
42. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer / Leora Horn, M.D., Aaron S. Mansfield [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2018. – Vol. 379, № 23. – doi: DOI: 10.1056/NEJMoa1809064
43. Therapeutic and prognostic implications of immune-related adverse events in advanced non-Small-Cell lung cancer / Daniello L, Elshiaty M, Bozorgmehr F, Kuon J, Kazdal D [et al.] // *Front Oncol* (2021) 11. doi: 10.3389/fonc.2021.703893
44. Histopathologic prognostic factors in adenocarcinomas of the peripheral lung less than 2 cm in diameter / A. Takise, T. Kodama, Y. Shimosato [et al.] // *Cancer.* – 1988. – Vol. 61, № 10. – P. 2083-2088. – doi: 10.1002/1097-0142(19880515)61:10<2083::aid-cnrcr2820611025>3.0.co;2-u.
45. Hoos, A. Evolution of end points for cancer immunotherapy trials / A. Hoos // *Ann. Oncol.* – 2012. – Vol. 23, № 8. – P. 47-52.
46. Hyperprogression under Immunotherapy / M. Frelaut, C. Le Tourneau, E. Borcoman [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20, № 11. – P. 2674. – doi: 10.3390/ijms20112674.
47. Hyperprogressive Disease in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated With PD-1/PD-L1 Inhibitors or With Single-Agent Chemotherapy / R. Ferrara, L. Mezquita, M. Texier [et al.] // *JAMA Oncol.* – 2018. – Vol. 4, № 11. – P. 1543-1552. – doi: 10.1001/jamaoncol.2018.3676.
48. Janeway, C.A. Immunobiology: The immune system in health and disease / C.A. Janeway, P. Travers. – 6th ed. – New York: Garland Science, 2004. – 867 p.
49. Immune-mediated adverse events associated with immune checkpoint inhibitors therapy / E.V. Reutova, K.P. Laktionov, V.V. Breder [et al.] // *Malignant Tumours.* – 2016. – Vol. 4. – P. 68-76. – doi: 10.18027/2224-5057-2016-4-68-76.
50. Immunotherapy of cancer in 2012 / J.M. Kirkwood, L.H. Butterfield, A.A. Tarhini [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* – 2012. – Vol. 62, № 5. – P. 309-335. – doi: 10.3322/caac.20132.

51. IMpower110: Interim overall survival analysis of a phase III study of atezolizumab vs platinum-based chemotherapy as first-line treatment in PD-L1–selected NSCLC / D. Spigel, F. de Marinis, G. Giaccone [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2019. – Vol. 30. – P. 915. – doi: 10.1093/annonc/mdz293.
52. IMpower131: Primary PFS and safety analysis of a randomized phase III study of atezolizumab + carboplatin + paclitaxel or nab-paclitaxel vs carboplatin + nab-paclitaxel as first-line therapy in advanced squamous NSCLC / R.M. Jotte, F. Cappuzzo, I. Vynnychenko [et al.] // *J. Clin. Oncology.* – 2018. – Vol. 36, № 18, Suppl. – P. LBA9000-LBA9000.
53. Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer / N. Martini, M.S. Bains, M.E. Burt [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1995. – Vol. 109, № 1. – P. 120-129. – doi: 10.1016/S0022-5223(95)70427-2.
54. KEYNOTE-024 5-year OS update: First-line pembrolizumab vs platinum-based chemotherapy in patients with metastatic NSCLC and PD-L1 tumour proportion score (TPS) $\geq 50\%$ / J.R. Brahmer, D. Rodríguez-Abreu, A.G. Robinson [et al.] // *Ann Oncol.* – 2020. – Vol. 31, № 4. – P. 1181-1182. – doi: doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2284.
55. Kvale, P.A. Lung cancer. Palliative care / P.A. Kvale, M. Simoff, U.B. Prakash // *Chest.* – 2003. – Vol. 123. – P. 284-311. – doi: 10.1378/chest.123.1_suppl.284s.
56. Molecular pathologic substaging in 244 stage I non-small-cell lung cancer patients: clinical implications / D.J. Kwiatkowski, D.H. Harpole Jr, J. Godleski [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol. 16, № 7. – P. 2468-2477. – doi: 10.1200/JCO.1998.16.7.2468.
57. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology / N.I. Lindeman, P.T. Cagle, M.B. Beasley [et al.] // *J. Thorac. Oncol.* – 2013. – Vol. 8, № 7. – P. 823-859. – doi: 10.1097/JTO.0b013e318290868f.

58. Natural innate and adaptive immunity to cancer / M.D. Vesely, M.H. Kershaw, R.D. Schreiber, M.J. Smyth // *Ann. Rev. Immunol.* – 2011. – Vol. 29. – P. 235-271. – doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101324.
59. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) / E.A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2009. – Vol. 45, № 2. – P. 228-247. – doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
60. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation / C. Robert, G.C. Long, B. Brady [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372, № 4. – P. 320-330. – doi: 10.1056/NEJMoa1412082.
61. Nivolumab + ipilimumab + 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy vs 4 cycles chemo as first-line treatment for stage IV/recurrent non-small cell lung cancer: CheckMate 9LA / M. Reck, T.E. Ciuleanu, M.C. Dols [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2020. – Vol. 38, Suppl. – Abstr. 9501.
62. Nivolumab + ipilimumab versus platinum-doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: Three-year update from CheckMate 227 Part 1 / S.S. Ramalingam, T.E. Ciuleanu, A. Pluzanski [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2020. – Vol. 38, Suppl. – Abstr. 9500.
63. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer / H. Borghaei, L. Paz-Ares, L. Horn [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 373, № 17. – P. 1627-1639. – doi: 10.1056/NEJMoa1507643.
64. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer / J. Brahmer, K.L. Reckamp, P. Baas [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 373, № 2. – P. 123-135. – doi: 10.1056/NEJMoa1504627.
65. Optimizing immune-related tumor response assessment: does reducing the number of lesions impact response assessment in melanoma patients treated with ipilimumab? / M. Nishino, M. Gargano, M. Suda [et al.] // *J. Immunother. Cancer.* – 2014. – Vol. 2. – P. 17. – doi: 10.1186/2051-1426-2-17.
66. Outcomes among African-American/non-African-American patients with advanced non-small-cell lung carcinoma: report from the Cancer and Leukemia

- Group B / A.W. Blackstock, J.E. Herndon 2nd, E.D. Paskett [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2002. – Vol. 94, № 4. – P. 284-290. – doi: 10.1093/jnci/94.4.284.
67. Outcomes of adrenalectomy for isolated synchronous versus metachronous adrenal metastases in non-small-cell lung cancer: a systematic review and pooled analysis / T. Tanvetyanon, L.A. Robinson, M.J. Schell [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26, № 7. – P. 1142-1147. – doi: 10.1200/JCO.2007.14.2091.
68. Overall survival and progression free survival results for a randomized phase 2 trial of Ipilimumab and Paclitaxel/ Carboplatin in first-line stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study / T.J. Lynch, I. Bondarenko, A. Luft [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 30, № 17. – P. 2046-2054. – doi: 10.1200/JCO.2011.38.4032.
69. Owonikoko TK, Park K, Govindan R, et al. Nivolumab and Ipilimumab as Maintenance Therapy in Extensive-Disease Small-Cell Lung Cancer: CheckMate 451. *J Clin Oncol* 2021; 39:1349.
70. Palliative chemotherapy beyond three courses conveys no survival or consistent quality-of-life benefits in advanced non-small-cell lung cancer / C. Von Plessen, B. Bergman, O. Andresen [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2006. – Vol. 95, № 8. – P. 966-973. – doi: 10.1038/sj.bjc.6603383.
71. Pardoll, D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy / D.M. Pardoll // *Nat. Rev. Cancer.* – 2012. – Vol. 12. – P. 252-264.
72. Participants in prospective, randomized clinical trials for resected non-small cell lung cancer have improved survival compared with nonparticipants in such trials / S. Davis, P.W. Wright, S.F. Schulman [et al.] // *Cancer.* – 1985. – Vol. 56, № 7. – P. 1710-1718. – doi: 10.1002/1097-0142(19851001)56:7<1710::aid-ncr2820560741>3.0.co;2-t.
73. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer / L. Paz-Ares, A. Luft, D. Vicente [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2018. – Vol. 379. – P. 2040-2051. – doi: 10.1056/NEJMoa1810865.

74. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer / M. Reck, D. Rodríguez-Abreu, A.G. Robinson [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 375. – P. 1823-1833. – doi: 10.1056/NEJMoa1606774.
75. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial / T.S.K. Mok, Y.L. Wu, I. Kudaba [et al.] // *Lancet.* – 2019. – Vol. 393. – P. 1819-1830. – doi: 10.1016/S0140-6736(18)32409-7.
76. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial / R.S. Herbst, P. Baas, D.W. Kim [et al.] // *Lancet.* – 2016. – Vol. 387. – P. 1540-1550. – doi: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7.
77. Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189 / D. Rodríguez-Abreu, S.F. Powell, M.J. Hochmair [et al.] // *Ann Oncol.* – 2021. – Vol. 32, № 7. – P. 881-895. – doi: 10.1016/j.annonc.2021.04.008.
78. Performance status and smoking status are independent favorable prognostic factors for survival in non-small cell lung cancer: a comprehensive analysis of 26,957 patients with NSCLC / T. Kawaguchi, M. Takada, A. Kubo [et al.] // *J. Thorac. Oncol.* – 2010. – Vol. 5, № 5. – P. 620-630. – doi: 10.1097/JTO.0b013e3181d2dcd9.
79. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer / G.V. Scagliotti, P. Parikh, J. von Pawel [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26, № 21. – P. 3543-3551. – doi: 10.1200/JCO.2007.15.0375.
80. Phase III Study of Surgery Versus Definitive Concurrent Chemoradiotherapy Boost in Patients With Resectable Stage IIIA(N2) and Selected IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer After Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy (ESPA-TUE) / W.E. Eberhardt, C. Pöttgen, T.C. Gauler [et al.]

- // J. Clin. Oncol. – 2015. – Vol. 33. – P. 4194-4201. – doi: 10.1200/JCO.2015.62.6812.
81. Postoperative T1 N0 non-small cell lung cancer. Squamous versus nonsquamous recurrences / The Lung Cancer Study Group // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1987. – Vol. 94, № 3. – P. 349-354.
 82. Postsurgical stage I bronchogenic carcinoma: morbid implications of recurrent disease / P.C. Pairolero, D.E. Williams, E.J. Bergstralh [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 1984. – Vol. 38, № 4. – P. 331-338. – doi: 10.1016/s0003-4975(10)62281-3.
 83. Primary analysis from OAK, a randomized phase III study comparing atezolizumab with docetaxel in 2L/3L NSCLC / F. Barlesi, F. Kyung-Soon Park, F. Ciardiello [et al.] // Ann. Oncol. – 2016. – Vol. 27, № 6. – P. 581. – doi: 10.1093/annonc/mdw435.43.
 84. Prognostic factors in patients with resected stage I non-small cell lung cancer. A report from the Lung Cancer Study Group / M.H. Gail, R.T. Eagan, R. Feld [et al.] // Cancer. – 1984. – Vol. 54, № 9. – P. 1802-1813. – doi: 10.1002/1097-0142(19841101)54:9<1802::aid-cnrc2820540908>3.0.co;2-4.
 85. Prognostic factors in surgically resected limited-stage, nonsmall cell carcinoma of the lung / E.H. Lipford 3rd, J.C. Eggleston, K.D. Lillemoe [et al.] // Am. J. Surg. Pathol. – 1984. – Vol. 8, № 5. – P. 357-365. – doi: 10.1097/00000478-198405000-00004.
 86. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy / F.A. Shepherd, J. Dancey, R. Ramlau [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2000. – Vol. 18, № 10. – P. 2095-2103. – doi: 10.1200/JCO.2000.18.10.2095.
 87. Radiologic measurements of tumor response to treatment: practical approaches and limitations / C. Suzuki, H. Jacobsson, T. Hatschek [et al.] // Radiographics. – 2008. – Vol. 28, № 2. – P. 329-344. – doi: 10.1148/rg.282075068.
 88. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) protocol 9633 / G.M. Strauss,

- J. Herndon, M.A. Maddaus [et al.] // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. – 2004. – Vol. 23. – P. 621-631.
89. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer / J.P. Van Meerbeeck, G.W. Kramer, P.E. Van Schil [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 2007. – Vol. 99. – P. 442-450. – doi: 10.1093/jnci/djk093.
90. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens / F.V. Fossella, R. DeVore, R.N. Kerr [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2000. – Vol. 18. – P. 2354-2362. – doi: 10.1200/JCO.2000.18.12.2354.
91. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy / N. Hanna, F.A. Shepherd, F.V. Fossella [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2004. – Vol. 22, № 9. – P. 1589-1597. – doi: 10.1200/JCO.2004.08.163.
92. Real-world outcomes of immunotherapy-based regimens in first-line advanced non-small cell lung cancer / D.M. Waterhouse, J. Lam, K.A. Betts [et al.] // Lung Cancer. – 2021. – Vol. 156. – P. 41-49. – doi: 10.1016/j.lungcan.2021.04.007.
93. Real-world outcomes versus clinical trial results of immunotherapy in stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) in the Netherlands / C.M. Cramer-van der Welle, M.V. Verschueren, M. Tonn [et al.] // Sci. Rep. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 6306. – doi: 10.1038/s41598-021-85696-3.
94. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer / S.L. Topalian, F.S. Hodi, J.R. Brahmer [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 366, № 26. – P. 244-254. – doi: 10.1056/NEJMoa1200690.
95. Six versus fewer planned cycles of first-line platinum-based chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data / A. Rossi, P. Chiodini, J.M. Sun [et al.] // Lancet Oncol. – 2014. – Vol. 15, № 11. – P. 1254-1262. – doi: 10.1016/S1470-2045(14)70402-4.

96. Stage I nonsmall cell lung cancer. A multivariate analysis of treatment methods and patterns of recurrence / D.H. Harpole Jr., J.E. Herndon 2nd, W.G. Young Jr [et al.] // *Cancer*. – 1995. – Vol. 76, № 5. – P. 787-796. – doi: 10.1002/1097-0142(19950901)76:5<787::aid-cncr2820760512>3.0.co;2-q.
97. Stanley, K.E. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer / K.E. Stanley // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1980. – Vol. 65, № 1. – P. 25-32.
98. Sara Sommariva, Carlo Genova, Chiara Dellepiane [et al.] / Therapeutic Implications of Tumor Microenvironment in Lung Cancer: Focus on Immune Checkpoint Blockade // *Front. Immunol.* – January 2022 – Sec. Cancer Immunity and Immunotherapy. – 2021. – Vol. 12. – <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.799455>.
99. Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer / J.C. Soria, A. Mauguen, M. Reck [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2013. – Vol. 24, № 1. – P. 20-30. – doi: 10.1093/annonc/mds590.
100. Targeting the PD1/PD-L1 axis in melanoma: biological rationale, clinical challenges and opportunities / B. Merelli, D. Massi, L. Cattaneo, M. Mandalà // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 2014. – Vol. 89, № 1. – P. 140-165. – doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.08.002.
101. The efficacy of EBUS-guided transbronchial needle aspiration for molecular testing in lung adenocarcinoma / J. Jurado, A. Saqi, R. Maxfield [et al.] // *Ann. Thorac Surg.* – 2013. – Vol. 94, № 4. – P. 1196-1202. – doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.05.066.
102. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer / P. Goldstraw, K. Chansky, J. Crowley [et al.] // *J. Thorac. Oncol.* – 2016. – Vol. 11, № 1. – P. 39-51. – doi: 10.1016/j.jtho.2015.09.009.
103. The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th Edition of the TNM

- Classification of Malignant Tumors and the proposals for the 7th Edition / J.P. Sculier, K. Chansky, J.J. Crowley [et al.] // *J. Thorac. Oncol.* – 2008. – Vol. 3, № 5. – P. 457-466. – doi: 10.1097/JTO.0b013e31816de2b8.
104. The potential mechanism, recognition and clinical significance of tumor pseudoprogression after immunotherapy / W. Jia, Q. Gao, A. Han [et al.] // *Cancer Biol Med.* – 2019. – Vol. 16, № 4. – P. 655-670. – doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2019.0144.
105. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies / J. Naidoo, D.B. Page, B.T. Li [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2015. – Vol. 26, № 12. – P. 2375-2391. – doi: 10.1093/annonc/mdv383.
106. Translating clinical trials to clinical practice: outcomes of men with metastatic castration resistant prostate cancer treated with docetaxel and prednisone in and out of clinical trials / A.J. Templeton, F.E. Vera-Badillo, L. Wang [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2013. – Vol. 24, № 12. – P. 2972-2977. – doi: 10.1093/annonc/mdt397.
107. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer / S. Gadgeel, D. Rodríguez-Abreu, G. Speranza [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2020. – Vol. 38, № 14. – P. 1505-1517. – doi: 10.1200/JCO.19.03136.
108. Weber, J.S. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab / J.S. Weber, K.C. Kähler, A. Hauschild // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 30, № 21. – P. 2691-2697. – doi: 10.1200/JCO.2012.41.6750.