

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

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

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

# РОЛЬ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ И ПРЕДИКТИВНЫХ МАРКЕРОВ В ЛЕЧЕНИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

М.А. Красавина<sup>1</sup>, Ф.В. Моисеенко<sup>1,2</sup>

## THE ROLE OF PROGNOSTIC AND PREDICTIVE MARKERS IN TREATMENT OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER

М.А. Красавина<sup>1</sup>

Врач-онколог, ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова»,  
197758, Санкт-Петербург, Песочный-2, ул. Ленинградская ул., 68А, Лит. А.

Ф.В. Моисеенко<sup>1,2</sup>

Доктор медицинских наук, врач высшей квалификационной категории,  
заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 1  
ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова»; научный сотрудник научного  
отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,  
Научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии  
и реабилитации, доцент кафедры онкологии ГБОУ ВПО  
«СЗГМУ им. Н.И. Мечникова» Минздрава РФ.  
197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а, Лит. А.

М.А. Krasavina<sup>1</sup>

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

F.V. Moiseenko<sup>1,2</sup>

Doctor of Medicine, Associate Professor, Head of the Chemotherapy department,  
«St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care  
(Oncological) named after N.P. Napalkov»; Researcher, Department of Innovative Methods  
of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov National Medical Research Center  
of Oncology Professor of the Department of Oncology, North-Western State Medical  
University named after I.I. Mechnikov.  
197758, St. Petersburg, pos. Pesochniji, Leningradskaya ul., 68A.

Согласно современным клиническим рекомендациям, иммунотерапия показана практически всем пациентам с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), за исключением пациентов с активирующими мутациями. При этом возможные комбинации зарегистрированных препаратов настолько разнообразны, а различия между ними столь неочевидны, что все это затрудняет выбор тактики лечения. На примере других опухолей (рак почки, предстательной железы) можно констатировать, что есть предпосылки для выделения отдельных прогностических групп, а значит, возможно и планирование тактики дальнейшего лечения на основании этого. В статье описываются как уже известные, так и исследуемые в настоящее время прогностические и предиктивные маркеры, которые могут быть полезны в данном контексте.

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак легкого, иммунотерапия, прогностические маркеры, предиктивные маркеры.

According to current guidelines immunotherapy can be used in treatment of almost all patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) except those with activating mutations. At the same time a lot of different drugs combinations are approved in this setting and differences between them are not so obvious, which makes the decision

making process quite difficult. Using the example of other tumors, such as kidney cancer or prostate cancer there are some preconditions for treatment tactics planning based on prognostic groups selection. In this article we describe known and investigated prognostic and predictive factors that can be useful in this context.

**Key words:** *non-small cell lung cancer, immunotherapy, prognostic factors, predictive markers.*

Работа современного врача-онколога, которая у многих прочно ассоциируется с «хождением по стрелочкам», на самом деле сопряжена с необходимостью ежедневно принимать множество решений в условиях неопределенности, когда в огромном количестве постоянно обновляемой информации приходится выбирать, что лучше для пациентов, к тому же учитывая, помимо медицинских, еще и вторичные – хотя и немаловажные, – факторы (к примеру, доступность препаратов и стоимость лечения). Иммунотерапия занимает в этом контексте особое место. С одной стороны, этот инновационный метод лечения, в определенных ситуациях позволяющий добиться крайне высоких результатов в плане выживаемости, применим при многих локализациях и относительно благоприятно переносится пациентами. С другой стороны, в настоящий момент известно уже несколько иммуноонкологических препаратов (и этот список за последние годы активно пополняется), различия между которыми могут быть не совсем очевидны, особенно когда они принадлежат к одному классу, а показания к их применению могут быть очень схожими.

Для такого вида опухолей, как немелкоклеточный рак легкого, вышеописанные трудности особенно актуальны – в настоящий момент в протоколах первой линии лечения метастатического НМРЛ имеется немало вариантов лечения для каждого из возможных сочетаний клинических факторов (аденокарцинома или плоскоклеточный рак; отсутствие, умеренная или высокая экспрессия PD-L1, отсутствие или наличие активирующих мутаций и т. д.), выбор между которыми может быть затруднен, и преимущества одного перед другим в полной мере неизвестны. При этом, согласно современным клиническим рекомендациям, иммунотерапия должна быть имплементирована в первую линию лечения в любом из клинических сценариев, за исключением большинства случаев, когда присутствуют активирующие мутации. Отсюда возникает вопрос: как в условиях огромного количества информации, факторов неопределенности и объективной ограниченности ресурсов здравоохранения подобрать лечение, которое максимально соответствовало бы клинической ситуации, индивидуальным особенностям пациента и принесло бы ему наибольшую пользу в перспективе?

Одним из возможных вариантов ответа может быть попытка ориентироваться на ожидаемый прогноз пациентов. Уже сейчас выбор тактики лечения на основании прогностических характеристик пациента активно используется при других локализациях опухолевого процесса. Хорошо извест-

ный пример этого – применение прогностических моделей MSKCC и критериев IMDC в лечении диссеминированного светлоклеточного рака почки [1, 2]. Если прогноз благоприятен, то в качестве первой линии системной терапии чаще назначается комбинация таргетной терапии с иммунотерапией: например, Акситиниб+Пембролизумаб или Ниволумаб+Кабозантиниб. Также возможно, хоть и субоптимально, использование таргетной терапии в монорежиме [3–5]. При промежуточном или неблагоприятном прогнозе на первый план выступает комбинированная иммунотерапия Ниволумабом и Ипилимумабом [6]. Другой локализацией, при которой активно используется стратификация пациентов на группы прогноза, является рак предстательной железы. Длительное и индолентное биологическое течение этого вида опухолей заставляет учитывать группу прогноза при планировании обследования и лечения. Это дает возможность в группах очень низкого, низкого и благоприятного промежуточного риска использовать стратегию активного наблюдения, что позволяет на долгое время сохранить качество жизни пациентов без ухудшения показателей их выживаемости [7]. В целом, оценивая подобные примеры из других нозологий, можно сделать вывод о том, что стратегия стратификации пациентов на группы прогноза на основании различных клинических факторов и подбора более подходящих опций лечения для каждой конкретной группы может быть довольно успешной. С одной стороны, она поможет уберечь пациентов из более благоприятной группы от чрезмерно агрессивного лечения (как в случае с карциномой предстательной железы), а с другой стороны – позволить пациентам из группы изначально неблагоприятного прогноза получить более терапевтически активное и эффективное лечение (пример – назначение комбинированной иммунотерапии пациентам группы промежуточного и неблагоприятного прогноза при раке почки).

Возникает вопрос – возможен ли в лечении пациентов с НМРЛ такой же подход? В отдельных ситуациях он и сейчас применяется в клинической практике. Например, уже накоплены данные о том, что добавление антиангиогенных препаратов особенно эффективно у платинорефрактерных, быстро прогрессирующих, а также молодых пациентов – то есть при более агрессивном процессе. Сведения об эффективности подобной тактики у пациентов из вышеозначенных групп успешно используются при принятии решений относительно последующих линий терапии [8]. Другой яркий пример – пациенты с олигометастатическим процессом, которых некото-

рые исследователи уже выделяют в отдельный клинический подвид НМРЛ за счет более благоприятного прогноза [9]. Идентифицировать пациентов этой подгруппы важно потому, что она может выигрывать от локальных стратегий лечения (хирургия, ЛТ), тогда как для пациентов с диссеминированным процессом единственно возможным вариантом лечения остается системная лекарственная терапия. Среди всех пациентов с олигометастатическим процессом выделяются пациенты с так называемым олигопрогрессированием и повторяющимся олигопрогрессированием болезни, когда возникает новый единичный метастатический очаг (или таких единичных очагов становится несколько), в то время как первичная опухоль и существующие очаги остаются стабильными или отвечают на проводимое лечение. Такая ситуация чаще наблюдается у пациентов с драйверными мутациями [10]. Уже опубликованы работы, исследующие олигопрогрессирование у пациентов с ALK-мутацией на фоне терапии Кризотинибом или олигопрогрессирование у пациентов с EGFR-мутацией как проявление резистентности отдельных опухолевых клонов к таргетной терапии [11, 12]. При этом применение локальных методов лечения к этим единичным очагам прогрессирования при сохранении текущей системной лекарственной терапии, судя по этим и другим исследованиям, является оправданной и успешной стратегией.

Для того, чтобы попытаться выделить группу пациентов с максимально благоприятными прогнозом, можно обратиться к уже известным прогностическим факторам. В первую очередь, безусловно, к ним относится стадия процесса по системе TNM – продолжительность жизни уменьшается при возрастании степени распространения процесса [13]. Плохой соматический статус также ассоциирован с более низкой продолжительностью жизни у пациентов с опухолями легкого. Взаимосвязана с этим показателем и влияет на выживаемость потеря веса за последние 6 месяцев [14]. Потеря аппетита, как прекурсор снижения массы тела, также имеет негативное влияние на выживаемость [15]. Помимо общих клинических показателей исследуются также и лабораторные тесты. Некоторые маркеры крови, например ЛДГ, также являются значимыми предикторами ухудшения выживаемости [16]. Визуализирующие диагностические методы также иногда могут пролить свет на ожидаемую продолжительность жизни пациентов с НМРЛ. Например, как показано в работе M. Paesmans et al., при выполнении ПЭТ-КТ более высокая степень накопления РФП опухолью (SUV) ассоциирована с худшей выживаемостью у пациентов с I–III стадией процесса [17]. Среди патоморфологических характеристик одним из самых значимых факторов, влияющих на выживаемость, в некоторых моделях являлся гистологический тип опухоли (плоскоклеточный рак против аденокарциномы/смешанного) [18].

Другими патологическими факторами, влияющими на прогноз, могут быть степень дифференцировки, лимфатическая инвазия, occultные метастазы в лимфоузлах [19–21]. Некоторые молекулярные черты опухоли также коррелируют с выживаемостью, что ярко иллюстрирует наличие активирующих мутаций. Например, наличие активирующей мутации в гене EGFR делает таких пациентов крайне чувствительными к терапии тирозинкиназными ингибиторами, и прогноз этих пациентов в настоящее время при применении таргетной терапии значительно лучше, чем у пациентов без данной мутации [22].

Однако научные исследования продолжаются, и в настоящий момент идет активный поиск прогностических биомаркеров, способных точнее предугадать ожидаемый прогноз и курс заболевания пациента. В первую очередь поиск идет среди молекулярных маркеров. В качестве примера можно привести работу A. Skakodub et al., в которой изучался молекулярно-генетический портрет НМРЛ с метастазами в ЦНС и проводился анализ как первичной опухоли, так и очагов в головном мозге. При этом обнаружилось, что поломки генов CDKN2A/B чаще прослеживались в интракраниальных очагах, нежели в первичной опухоли (34% vs 13%,  $p=0,003$ ). Данные гены регулируют переход из G1 в S-фазы клеточного цикла, и возможно, в будущем данная поломка будет таргетируемой. При попытке сопоставления молекулярных и клинических характеристик в рамках названной работы выяснилось, что обнаружение таких альтераций в первичной опухоли, как поломки генов TP53, MYC, SMARCA4, RB1, ARID1A и FOXA1 ассоциированы с более частым поражением ЦНС. А лептоменингеальное поражение чаще было сопряжено с наличием в опухолевых очагах довольно редких мутаций гена EGFR – L861Q, G719A/S, A755G, или N771\_H773dup (45% vs 21%,  $p=0,044$ ) [23]. Это не единственное исследование, которое показывает возможность предсказать ход течения заболевания у конкретного пациента с помощью молекулярного портрета опухоли. Есть также совсем недавно опубликованная работа H.B. Lengel et al. по картированию опухолей легкого в зависимости от их тропности к определенным органам при метастазировании. Высокая доля измененного генома (fraction genome alteration – FGA), мутация p53 и EGFR со статистической значимостью были ассоциированы с большим объемом опухолевого поражения. Альтерация гена SMARCA4 была ассоциирована с более ранним метастазированием в кости. Альтерация сигнального каскада Hippo, а также альтерация CDKN2A и STK11 ассоциировались с более ранним метастазированием в ЦНС, а альтерация сигнального каскада Nrf2 – с более ранним метастатическим поражением печени [24]. Что же касается лечения локальных стадий, то молекулярно-генетические методы исследования могут и здесь занять свое место – например, есть работа L. Xi et al., в которой исследователи анализировали



разработанную ими генную панель: она могла быть предиктором поражения лимфоузлов при аденокарциноме легкого [25].

В настоящий момент большую популярность при опухолях многих локализаций также приобретает циркулирующая опухолевая ДНК (цодНК). Этот метод привлекателен своей относительной малоинвазивностью, но в то же время он позволяет получить много информации – это генотипирование и классифицирование опухоли, детекция клональной гетерогенности, активирующих мутаций. Метод также позволяет вести мониторинг в процессе лечения и осуществлять контроль возникновения резистентности [26–28]. Также цодНК пытаются активно имплементировать в лечение локальных стадий НМРЛ, изучая уровни цодНК до и после радикального хирургического лечения [29]. Этот метод обладает рядом ограничений, однако ожидается, что с его помощью удастся выделить пациентов с микрометастазированием, которые могут быть кандидатами на неоадьювантную терапию, а также зафиксировать минимальное резидуальное заболевание после хирургического лечения, что сопряжено с более высоким риском рецидива и худшим прогнозом. В свою очередь, это может позволить деэскалировать терапию у остальных пациентов [30].

Помимо выделения пациентов с благоприятным или неблагоприятным естественным течением болезни на основании совокупности прогностических факторов можно усилить эту модель данными, свидетельствующими о большей чувствительности опухоли к иммунотерапии. Бесспорно, важнейшим предиктором ответа на иммунотерапию, применяемым в принятии решений о назначении этого вида лечения в большинстве локализаций, является экспрессия PD-L1. Однако этот маркер не лишен своих недостатков. Пороговые значения, определяющие положительную или отрицательную экспрессию PD-L1, могут варьировать в зависимости от используемого антитела, тестируемой ткани и типа опухоли [31]. К тому же этот маркер может экспрессироваться гетерогенно, а также обладает большей предиктивной силой в отношении аденокарциномы, чем плоскоклеточного рака [32, 33]. Другим важнейшим и общепринятым предиктивным маркером ответа на иммунотерапию является опухолевая мутационная нагрузка (tumor mutational burden – TMB). Но и этот биомаркер также не лишен недостатков. Например, некоторые опухоли показывают большую эффективность от назначения иммунотерапии, чем можно бы ожидать на основании их значения TMB [34]. Иногда возникает обратная ситуация, когда TMB имеет низкую предиктивную способность относительно ответа на иммунотерапию – например, в случае колоректального рака, гастроэзофагеального рака без микросателлитной нестабильности или глиом [35]. К тому же данный тест остается дорогостоящим и доступ к нему в современных реалиях ограничен.

К счастью, иногда и анамнестические данные могут указывать на ожидаемый эффект от терапии. В контексте иммунотерапии при раке легкого в ряде исследований было показано, что выживаемость после иммунотерапии у пациентов с курением в анамнезе лучше по сравнению с теми, кто никогда не курил [36]. Это, судя по всему, связано с тем, что курение связано с большей мутационной нагрузкой, а это делает опухоли курильщиков более иммуногенными и соответственно, потенциально более чувствительными к иммунотерапии [37]. При этом метаанализ L. Dai et al. демонстрирует, насколько важной характеристикой в принятии решений о назначении иммунотерапии является курение – у пациентов, которые никогда не курили, моноиммунотерапия не показывает преимущества в выживаемости даже при наличии высокого уровня экспрессии PD-L1 [36].

При раке легкого есть также некоторые молекулярные характеристики, которые могут указывать на ожидаемый эффект от иммунотерапии. Общеизвестно, что при наличии драйверных мутаций даже в случае высокого уровня экспрессии PD-L1 иммунотерапия не демонстрирует своей эффективности. Это актуально для классических мутаций EGFR (а также в 20 экзоне), мутаций HER2, ALK/ROS1/RET/NTRK-фузий [38]. Например, в случае мутации EGFR это происходит за счет иммуносупрессивного микроокружения, а также нарушения презентации антигена – необходимого иницилирующего события в реализации противоопухолевого иммунного ответа [39, 40]. Однако некоторые пациенты с драйверными мутациями все же могут стать кандидатами на успешное применение иммунотерапии. Например, мутация KRAS G12C ассоциирована с курением и высокой мутационной нагрузкой, поэтому некоторые работы (например, ретроспективный анализ A. Jeanson et al.), демонстрируют, что такие пациенты как раз отвечают на иммунотерапию – в отличие от больных с другими активирующими мутациями [41, 42]. На эффективность иммунотерапии влияет и такая молекулярная особенность опухоли, как мутация POLE/POLD1. Эти гены играют определенную роль в репликации и репарации ДНК, а при их мутации данная функция теряется. В результате появляется ультравысокая мутационная нагрузка в опухоли, что потенциально повышает чувствительность к иммунотерапии [43]. В некоторых публикациях описаны весьма впечатляющие эффекты от иммунотерапии при наличии мутации POLE, – например, в опубликованном клиническом случае Y. Fu et al [44].

Активно изучаются и новые предикторы ответа на иммунотерапию, в том числе сочетания различных молекулярных маркеров. Выше уже отмечалось, что наличие мутации KRAS может способствовать благоприятному исходу при назначении иммунотерапии, но здесь тоже есть свои нюансы. Например, если у больного обнаружена ко-мутация KRAS G12C/

TP53, это предполагает весьма благоприятный прогноз на фоне моноиммунотерапии [45]. С другой стороны, при наличии ко-мутаций STK11 и KEAP у подгруппы пациентов с KRAS-мутированным НМРЛ ответы на иммунотерапию, как правило, гораздо хуже [46]. Потенциальный эффект от иммунотерапии оценивают и с помощью вышеупомянутой цодНК: этому посвящено уже несколько работ. Например, В. Besse et al. показали, что с помощью опухолевой фракции цодНК можно выделять пациентов в группе риска раннего прогрессирования на фоне моноиммунотерапии и, соответственно, рекомендовать в таком случае проведение химиоиммунотерапии [47]. Но это не единственный вариант, при котором цодНК может быть использована в качестве предиктора ответа на лечение. Опубликовано также исследование В. Ricciuti et al., посвященное тому, как ранние изменения цодНК в процессе лечения предсказывают ответ на Пембролизумаб в первой линии лечения [48].

Помимо этого нельзя забывать, что огромное значение для эффективности иммунотерапии также имеет опухолевое микроокружение: лимфоцит должен быть активирован и должен провзаимодействовать с клеткой, а на это влияет большое количество различных показателей – вплоть до pH, количества глюкозы в межклеточной среде, соседних клеточных элементов и т.д. [49]. В настоящее время специалисты активно ищут наиболее успешные способы изучить микроокружение – например, известно исследование G. Mazzaschi et al. Чтобы предсказать эффективность иммунотерапии, в нем для анализа опухолевого микроокружения на основании его радиоиммунологических черт применялись одновременно радио-

логические и морфологические методы, а также исследования периферической крови.

Таким образом, современные научные работы показывают нам многообразие факторов, влияющих на прогноз пациента и эффективность иммунотерапии. Тем не менее молекулярные маркеры пока не могут дать четкие ответы на вопросы клиницистов и помочь им принять решения относительно конкретного пациента. Формально иммунотерапия в том или ином виде, согласно клиническим рекомендациям, может назначаться практически любому пациенту с НМРЛ, но все еще не существует идеального «рецепта», как выбрать наиболее подходящий вариант лечения, учитывая все индивидуальные особенности больного, да еще и так, чтобы эффект от этого лечения был гарантированным и достаточным. Это создает предпосылки для дальнейших исследований в области прогностических и предиктивных моделей, способных более точно предопределять естественную биологию заболевания и ожидаемую эффективность лечения, учитывая все многообразие факторов, влияющих на эти процессы. Здесь стоит обратить внимание на большой потенциал исследований клинических и лабораторных показателей в качестве маркеров прогноза заболевания, поскольку такие испытания достаточно просты с организационной точки зрения, а также есть возможность имплементировать их результаты в рутинную практику в любом лечебном учреждении без значимого ущерба для системы здравоохранения. Впоследствии это может помочь выделять группы пациентов с разным течением болезни, определять для них наиболее подходящую стратегию терапии, а также оптимизировать расходы государства на лечение.

## Список литературы

1. Rosiello G., et al. Head-to-head comparison of all the prognostic models recommended by the European Association of Urology Guidelines to predict oncologic outcomes in patients with renal cell carcinoma // *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. – Elsevier, 2022. – Vol. 40, № 6. – P. 271. e19-271. e27.
2. Heng D.Y.C., et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor–targeted agents: results from a large, multicenter study // *Journal of clinical oncology*. – 2009. – Vol. 27, № 34. – P. 5794–5799.
3. Rini B.I., et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma // *New England Journal of Medicine*. – 2019. – Vol. 380, № 12. – P. 1116–1127.
4. Choueiri T.K., et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma // *New England Journal of Medicine*. – 2021. – Vol. 384, № 9. – C. 829–841.
5. Motzer R.J., et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma // *New England Journal of Medicine*. – 2007. – Vol. 356, № 2. – P. 115–124.
6. Motzer R.J., et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma // *New England Journal of Medicine*. – 2018. – Vol. 378, № 14. – P. 1277–1290.
7. Wilt T.J., et al. Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer // *New England Journal of Medicine*. – 2017. – Vol. 377, № 2. – P. 132–142.
8. Remon J., et al. ANtiangiogenic Second-line Lung cancer Meta-Analysis on individual patient data in non-small cell lung cancer: ANSELMA // *European Journal of Cancer*. – 2022. – Vol. 166. – P. 112–125.
9. Chen Y.H., Ho U.C., Kuo L.T. Oligometastatic Disease in Non-Small-Cell Lung Cancer: An Update // *Cancers*. – 2022. – Vol. 14, № 5. – P. 1350.

10. *Blumenthaler A.N., Antonoff M.B.* Classifying oligometastatic non-small cell lung cancer // *Cancers*. – 2021. – Vol. 13, № 19. – P. 4822.
11. *Gan G.N., et al.* Stereotactic radiation therapy can safely and durably control sites of extra-central nervous system oligoprogressive disease in anaplastic lymphoma kinase-positive lung cancer patients receiving crizotinib // *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. – 2014. – Vol. 88, № 4. – P. 892–898.
12. *Helena A.Y., et al.* Local therapy with continued EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy as a treatment strategy in EGFR-mutant advanced lung cancers that have developed acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors // *Journal of Thoracic Oncology*. – 2013. – Vol. 8, № 3. – P. 346–351.
13. *Goldstraw P., et al.* 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 // *Journal of Thoracic Oncology*. – 2016. – Vol. 11, № 1. – P. 39–51.
14. *Stanley K.E.* Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer // *Journal of the National Cancer Institute*. – 1980. – Vol. 65, № 1. – P. 25–32.
15. *Hoang T., et al.* 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 // *Journal of Clinical Oncology*. – 2005. – Vol. 23, № 1. – P. 175–183.
16. *van Zandwijk N., Mooi W.J., Rodenbusch S.* Prognostic factors in NSCLC. Recent experiences // *Lung cancer*. – 1995. – Vol. 12. – P. S27–S33.
17. *Paesmans M., et al.* Primary tumour standardised uptake value is prognostic in non-small cell lung cancer: a multivariate pooled analysis of individual data // *European Respiratory Journal*. – 2015. – Vol. 46, № 6. – P. 1751–1761.
18. *Gail M.H., et al.* Prognostic factors in patients with resected stage I non-small cell lung cancer. A report from the Lung Cancer Study Group // *Cancer*. – 1984. – Vol. 54, № 9. – P. 1802–1813.
19. *Takise A., et al.* Histopathologic prognostic factors in adenocarcinomas of the peripheral lung less than 2 cm in diameter // *Cancer*. – 1988. – Vol. 61, № 10. – P. 2083–2088.
20. *Cagini L., et al.* Biological prognostic factors for early stage completely resected non-small cell lung cancer // *Journal of surgical oncology*. – 2000. – Vol. 74, № 1. – P. 53–60.
21. *Rusch V.W., et al.* Occult metastases in lymph nodes predict survival in resectable non-small-cell lung cancer: report of the ACOSOG Z0040 trial // *Journal of clinical oncology*. – 2011. – Vol. 29, № 32. – P. 4313.
22. *D'Angelo S.P., et al.* Distinct clinical course of EGFR-mutant resected lung cancers: results of testing of 1118 surgical specimens and effects of adjuvant gefitinib and erlotinib // *Journal of Thoracic Oncology*. – 2012. – Vol. 7, № 12. – P. 1815–1822.
23. *Skakodub A., et al.* Genomic analysis and clinical correlations of non-small cell lung cancer brain metastasis // *Nature Communications*. – 2023. – Vol. 14, № 1. – P. 4980.
24. *Lengel H.B., et al.* Genomic mapping of metastatic organotropism in lung adenocarcinoma // *Cancer Cell*. – 2023. – Vol. 41, № 5. – P. 970–985. e3.
25. *Xi L., et al.* Prediction of lymph node metastasis by analysis of gene expression profiles in primary lung adenocarcinomas // *Clinical Cancer Research*. – 2005. – Vol. 11, № 11. – P. 4128–4135.
26. *Lam V.K., et al.* Genotype-specific differences in circulating tumor DNA levels in advanced NSCLC // *Journal of Thoracic Oncology*. – 2021. – Vol. 16, № 4. – P. 601–609.
27. *Abbosh C., et al.* Tracking early lung cancer metastatic dissemination in TRACERx using ctDNA // *Nature*. – 2023. – Vol. 616, № 7957. – P. 553–562.
28. *Passiglia F., et al.* The diagnostic accuracy of circulating tumor DNA for the detection of EGFR-T790M mutation in NSCLC: a systematic review and meta-analysis // *Scientific reports*. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 13379.
29. *Pellini B., Chaudhuri A.A.* Circulating tumor DNA minimal residual disease detection of non-small-cell lung cancer treated with curative intent // *Journal of Clinical Oncology*. – 2022. – Vol. 40, № 6. – P. 567.
30. *Verzè M., et al.* Role of ctDNA for the detection of minimal residual disease in resected non-small cell lung cancer: a systematic review // *Translational Lung Cancer Research*. – 2022. – Vol. 11, № 12. – P. 2588.
31. *Teixidó C., et al.* PD-L1 expression testing in non-small cell lung cancer // *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. – 2018. – Vol. 10. – P. 1758835918763493.
32. *Kolb T., et al.* Heterogeneous expression of predictive biomarkers PD-L1 and TIGIT in non-mucinous lung adenocarcinoma and corresponding lymph node metastasis: A challenge for clinical biomarker testing // *Neoplasia*. – 2023. – Vol. 38. – P. 100884.
33. *Bodor J.N., Bumber Y., Borghaei H.* Biomarkers for immune checkpoint inhibition in non-small cell lung cancer (NSCLC) // *Cancer*. – 2020. – Vol. 126, № 2. – P. 260–270.
34. *Yarchoan M., Hopkins A., Jaffee E.M.* Tumor mutational burden and response rate to PD-1 inhibition // *New England Journal of Medicine*. – 2017. – Vol. 377, № 25. – P. 2500–2501.
35. *Duvivier H.L., et al.* Pembrolizumab in patients with tumors with high tumor mutational burden: results from the targeted agent and profiling utilization registry study // *Journal of Clinical Oncology*. – 2023. – Vol. 41, № 33. – P. 5140–5150.
36. *Dai L., et al.* The effect of smoking status on efficacy of immune checkpoint inhibitors in metastatic non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis // *EClinicalMedicine*. – 2021. – Vol. 38.



37. Kim J.H., Kim H.S., Kim B.J. Prognostic value of smoking status in non-small-cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, № 54. – P. 93149.
38. Vokes N.I., Pan K., Le X. Efficacy of immunotherapy in oncogene-driven non-small-cell lung cancer // *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. – 2023. – Vol. 15. – P. 17588359231161409.
39. Madeddu C., et al. EGFR-mutated non-small cell lung cancer and resistance to immunotherapy: role of the tumor microenvironment // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23, № 12. – P. 6489.
40. Qi Y.A., et al. Alterations in HLA class I-presented immunopeptidome and class I-interactome upon Osimertinib resistance in EGFR mutant lung adenocarcinoma // *Cancers*. – 2021. – Vol. 13, № 19. – P. 4977.
41. Sciortino C., et al. Response to immunotherapy in KRAS G12C mutated NSCLC: A single-centre retrospective observational study // *Oncotarget*. – 2022. – Vol. 13. – P. 686.
42. Jeanson A., et al. Efficacy of immune checkpoint inhibitors in KRAS-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC) // *Journal of Thoracic Oncology*. – 2019. – Vol. 14, № 6. – P. 1095–1101.
43. Ma X., et al. POLE/POLD1 mutation and tumor immunotherapy // *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. – 2022. – Vol. 41, № 1. – P. 216.
44. Fu Y., et al. Immunotherapy for a POLE mutation advanced non-small-cell lung cancer patient // *Frontiers in Pharmacology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 817265.
45. Bischoff P., et al. Outcome of First-Line Treatment With Pembrolizumab According to KRAS/TP53 Mutational Status for Nonsquamous Programmed Death-Ligand 1–High ( $\geq 50\%$ ) NSCLC in the German National Network Genomic Medicine Lung Cancer // *Journal of Thoracic Oncology*. – 2023.
46. Ricciuti B., et al. Diminished efficacy of programmed death-(ligand) 1 inhibition in STK11-and KEAP1-mutant lung adenocarcinoma is affected by KRAS mutation status // *Journal of Thoracic Oncology*. – 2022. – Vol. 17, № 3. – P. 399–410.
47. Besse B., et al. CtDNA shed as a tool to select immune checkpoint inhibitors (ICPI) with or without chemotherapy for patients (pts) with advanced non–small cell lung cancer (aNSCLC). – 2022.
48. Ricciuti B., et al. Early plasma circulating tumor DNA (ctDNA) changes predict response to first-line pembrolizumab-based therapy in non-small cell lung cancer (NSCLC) // *Journal for immunotherapy of cancer*. – 2021. – Vol. 9, № 3.
49. Zhang J., et al. Non-immune cell components in tumor microenvironment influencing lung cancer Immunotherapy // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2023. – Vol. 166. – P. 115336.
50. Mazzaschi G., et al. 1061P Static and dynamic tracking of radiomic and immunophenotypic features predicts the benefit of immune checkpoint inhibitors in advanced NSCLC // *Annals of Oncology*. – 2022. – Vol. 33. – P. S1039.

## References

1. Rosiello G., et al. Head-to-head comparison of all the prognostic models recommended by the European Association of Urology Guidelines to predict oncologic outcomes in patients with renal cell carcinoma. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2022; 40(6): 271. e19–271.e27. Doi: 10.1016/j.urolonc.2021.12.010.
2. Heng D.Y.C., et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009; 27(34): 5794–5799. Doi: 10.1200/JCO.2008.21.4809.
3. Rini B.I., et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2019; 380(12): 1116–1127. Doi: 10.1056/nejmoa1816714.
4. Choueiri T.K., et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2021; 384(9): 829–841. Doi: 10.1056/nejmoa2026982.
5. Motzer R.J., et al. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2007; 356(2): 115–124. Doi: 10.1056/nejmoa065044.
6. Motzer R.J., et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2018; 378(14): 1277–1290. Doi: 10.1056/nejmoa1712126.
7. Wilt T.J., et al. Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2017; 377(2): 132–142. Doi: 10.1056/nejmoa1615869.
8. Remon J., et al. Antiangiogenic Second-line Lung cancer Meta-Analysis on individual patient data in non-small cell lung cancer: ANSELMA. *European Journal of Cancer*. 2022; 166: 112–125. Doi: 10.1016/j.ejca.2022.02.002.
9. Chen Y.H., Ho U.C., Kuo L.T. Oligometastatic Disease in Non-Small-Cell Lung Cancer: An Update. *Cancers*. 2022; 14(5): 1350. Doi: 10.3390/cancers14051350.
10. Blumenthaler A.N., Antonoff M.B. Classifying Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers*. 2021; 13(19): 4822. Doi: 10.3390/cancers13194822.
11. Gan G.N., et al. Stereotactic radiation therapy can safely and durably control sites of extra-central nervous system oligoprogressive disease in anaplastic lymphoma kinase-positive lung cancer patients receiving crizotinib. Published online March 15, 2014; 88(4): 892–898. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.11.010.
12. Helena A.Y., et al. Local Therapy with Continued EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy as a Treatment Strategy in EGFR-Mutant Advanced Lung Cancers That Have Developed Acquired Resistance to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors. *Journal of Thoracic Oncology*. 2013; 8(3): 346–351. Doi: 10.1097/jto.0b013e31827e1f83.

13. Goldstraw P., et al. 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. *Journal of Thoracic Oncology*. 2016; 11(1): 39-51. Doi: 10.1016/j.jtho.2015.09.009.
14. Stanley K.E. Prognostic Factors for Survival in Patients With Inoperable Lung Cancer2. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. Published online July 1980. Doi: 10.1093/jnci/65.1.25.
15. Hoang T., et al. 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. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005; 23(1): 175-183. Doi: 10.1200/JCO.2005.04.177.
16. van Zandwijk N., Mooi W.J., Rodenbusch S. Prognostic factors in NSCLC. Recent experiences. *Lung cancer*. 1995; 12: S27-S33. Doi: 10.1016/0169-5002(95)00418-z.
17. Paesmans M., et al. Primary tumour standardised uptake value is prognostic in nonsmall cell lung cancer: a multivariate pooled analysis of individual data. *European Respiratory Journal*. 2015; 46(6): 1751-1761. Doi: 10.1183/13993003.00099-2015.
18. Gail M.H., et al. Prognostic factors in patients with resected stage I non-small cell lung cancer. A report from the Lung Cancer Study Group. 1984; 54(9): 1802-1813. Doi: 10.1002/1097-0142(19841101)54:9%3C1802::aid-cnrcr2820540908%3E3.0.co;2-4.
19. Takise A., et al. Histopathologic prognostic factors in adenocarcinomas of the peripheral lung less than 2 CM in diameter. *Cancer*. 1988; 61(10): 2083-2088. Doi: 10.1002/1097-0142(19880515)61:10%3C2083::aid-cnrcr2820611025%3E3.0.co;2-u.
20. Cagini L., et al. Biological prognostic factors for early stage completely resected non-small cell lung cancer. *Journal of Surgical Oncology*. 2000; 74(1): 53-60. Doi: 10.1002/1096-9098(200005)74:1%3C53::aid-jso13%3E3.0.co;2-d.
21. Rusch V.W., et al. Occult Metastases in Lymph Nodes Predict Survival in Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer: Report of the ACOSOG Z0040 Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29(32): 4313-4319. Doi: 10.1200/jco.2011.35.2500.
22. D'Angelo S.P., et al. Distinct Clinical Course of EGFR -Mutant Resected Lung Cancers: Results of Testing of 1118 Surgical Specimens and Effects of Adjuvant Gefitinib and Erlotinib. *Journal of Thoracic Oncology*. 2012; 7(12): 1815-1822. Doi: 10.1097/jto.0b013e31826bb7b2.
23. Skakodub A., et al. Genomic analysis and clinical correlations of non-small cell lung cancer brain metastasis. *Nature Communications*. 2023; 14(1): 4980. Doi: 10.1038/s41467-023-40793-x.
24. Lengel H.B., et al. Genomic mapping of metastatic organotropism in lung adenocarcinoma. *Cancer cell*. 2023; 41(5): 970-985.e3. Doi: 10.1016/j.ccell.2023.03.018.
25. Xi L., et al. Prediction of Lymph Node Metastasis by Analysis of Gene Expression Profiles in Primary Lung Adenocarcinomas. *Clinical Cancer Research*. 2005; 11(11): 4128-4135. Doi: 10.1158/1078-0432.ccr-04-2525.
26. Lam V.K., et al. Genotype-Specific Differences in Circulating Tumor DNA Levels in Advanced NSCLC. *Journal of thoracic oncology*. 2021; 16(4): 601-609. Doi: 10.1016/j.jtho.2020.12.011.
27. Abbosh C., et al. Tracking early lung cancer metastatic dissemination in TRACERx using ctDNA. *Nature*. Published online April 13, 2023; 1-10. Doi: 10.1038/s41586-023-05776-4.
28. Passiglia F., et al. The diagnostic accuracy of circulating tumor DNA for the detection of EGFR-T790M mutation in NSCLC: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2018; 8(1). Doi: 10.1038/s41598-018-30780-4.
29. Pellini B., Chaudhuri A.A. Circulating Tumor DNA Minimal Residual Disease Detection of Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Curative Intent. *Journal of Clinical Oncology*. Published online January 5, 2022. Doi: 10.1200/jco.21.01929.
30. Verzè M., et al. Role of ctDNA for the detection of minimal residual disease in resected non-small cell lung cancer: a systematic review. *Translational Lung Cancer Research*. 2022; 11(12): 2588-2600. Doi: 10.21037/tlcr-22-390.
31. Teixido C., et al. PD-L1 expression testing in non-small cell lung cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2018; 10: 175883591876349. Doi: 10.1177/1758835918763493.
32. Kolb T., et al. Heterogeneous expression of predictive biomarkers PD-L1 and TIGIT in non-mucinous lung adenocarcinoma and corresponding lymph node metastasis: A challenge for clinical biomarker testing. *Neoplasia*. 2023; 38: 100884-100884. Doi: 10.1016/j.neo.2023.100884.
33. Bodor J.N., Bumber Y., Borghaei H. Biomarkers for immune checkpoint inhibition in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Cancer*. 2019; 126(2): 260-270. Doi: 10.1002/cnrcr.32468.
34. Yarchoan M., Hopkins A., Jaffee E.M. Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition. *New England Journal of Medicine*. 2017; 377(25): 2500-2501. Doi: 10.1056/NEJMc1713444.
35. Duviols H.L., et al. Pembrolizumab in Patients With Tumors With High Tumor Mutational Burden: Results From the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2023; 41(33): 5140-5150. Doi: 10.1200/jco.23.00702.
36. Dai L., et al. The effect of smoking status on efficacy of immune checkpoint inhibitors in metastatic non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021; 38: 100990. Doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100990.
37. Kim J.H., Kim H.S., Kim B.J. Prognostic value of smoking status in non-small-cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8(54): 93149-93155. Doi: 10.18632/oncotarget.18703.



38. Vokes N.I., Pan K., Le X. Efficacy of immunotherapy in oncogene-driven non-small-cell lung cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2023; 15: 17588359231161409. Doi: 10.1177/17588359231161409.
39. Madeddu C., et al. EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer and Resistance to Immunotherapy: Role of the Tumor Microenvironment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(12): 6489. Doi: 10.3390/ijms23126489.
40. Qi Y.A., et al. Alterations in HLA Class I-Presented Immunopeptidome and Class I-Interactome upon Osimertinib Resistance in EGFR Mutant Lung Adenocarcinoma. *Cancers*. 2021; 13(19): 4977. Doi: 10.3390/cancers13194977.
41. Sciortino C., et al. Response to immunotherapy in KRAS G12C mutated NSCLC: a single-centre retrospective observational study. *Oncotarget*. 2022; 13(1): 686-693. Doi: 10.18632/oncotarget.28230.
42. Jeanson A., et al. Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in KRAS-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Journal of Thoracic Oncology*. 2019; 14(6): 1095-1101. Doi: 10.1016/j.jtho.2019.01.011.
43. Ma X., et al. POLE/POLD1 mutation and tumor immunotherapy. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2022; 41(1). Doi: 10.1186/s13046-022-02422-1.
44. Fu Y., et al. Immunotherapy for a POLE Mutation Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patient. *Frontiers in pharmacology*. 2022; 13. Doi: 10.3389/fphar.2022.817265.
45. Bischoff P., et al. Outcome of first-line treatment with pembrolizumab according to KRAS/TP53 mutational status for non-squamous PD-L1 high ( $\geq 50\%$ ) NSCLC in the German National Network Genomic Medicine Lung Cancer (nNGM). *Journal of thoracic oncology*. Published online December 1, 2023. Doi: 10.1016/j.jtho.2023.12.015.
46. Ricciuti B., et al. Diminished Efficacy of Programmed Death-(Ligand)1 Inhibition in STK11- and KEAP1-Mutant Lung Adenocarcinoma Is Affected by KRAS Mutation Status. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2022; 17(3): 399-410. Doi: 10.1016/j.jtho.2021.10.013.
47. Besse B., et al. CtDNA shed as a tool to select immune checkpoint inhibitors (ICPI) with or without chemotherapy for patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC). *Journal of clinical oncology*. 2022; 40(16 suppl): 9045-9045. Doi: 10.1200/jco.2022.40.16\_suppl.9045.
48. Ricciuti B., et al. Early plasma circulating tumor DNA (ctDNA) changes predict response to first-line pembrolizumab-based therapy in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2021; 9(3): e001504. Doi: 10.1136/jitc-2020-001504.
49. Zhang J., et al. Non-immune cell components in tumor microenvironment influencing lung cancer Immunotherapy. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2023; 166: 115336-115336. Doi: 10.1016/j.biopha.2023.115336.
50. Mazzaschi G., et al. 1061P Static and dynamic tracking of radiomic and immunophenotypic features predicts the benefit of immune checkpoint inhibitors in advanced NSCLC. *Annals of oncology*. 2022; 33: S1039-S1039. Doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.1187.