

ГБУЗ «Санкт-Петербургский  
клинический научно-  
практический центр  
специализированных видов  
медицинской помощи  
(онкологический)  
им. Н.П. Напалкова»  
(Санкт-Петербург, Россия)

ФГБУ «НМИЦ онкологии  
им. Н.Н. Петрова»  
Минздрава России, Научный  
отдел инновационных  
методов терапевтической  
онкологии и реабилитации  
(Санкт-Петербург, Россия)

ФГБОУ ВО «Северо-  
Западный государственный  
медицинский университет  
им. И.И. Мечникова»  
Минздрава России,  
кафедра онкологии  
(Санкт-Петербург, Россия)

# НОВЫЕ РЕЖИМЫ В ТЕРАПИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Ф.В. Моисеенко

## INNOVATIVE REGIMENS IN THE THERAPY OF NSCLC

**Ф.В. Моисеенко**

*Доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделением химиотерапии  
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;  
профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный  
медицинский университет им. И.И. Мечникова»  
Минздрава России.*

197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68, Лит. А.

**F.V. Moiseenko**

*MD, PhD, DSc, Head of the Department of Chemotherapy, St. Petersburg Clinical Scientific  
and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named  
after N.P. Napalkov, Researcher, Scientific Department of Innovative Methods  
of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, NMRC of Oncology named  
after N.N. Petrov of MoH of Russia, Professor of the Department of Oncology,  
I.I. Mechnikov North-West State Medical University.  
197758, Saint Petersburg, Pesochny, Leningradskaya str., 68A, lit. A.*

В течение последних лет представления о возможностях применения противоопухолевых препаратов постоянно расширяются за пределы зарегистрированных показаний. В данном обзоре нам представляется важным обсудить инновационные подходы к дозированию ингибиторов контрольных точек, целесообразность применения комбинаций с цитостатическими режимами, нерегистрируемое в рамках RECIST противоопухолевое действие иммунотерапии, а также возможность последовательного применения препаратов с одной мишенью. Авторам представляется, что накапливаемые на текущем этапе данные лягут в основу не только оптимизации клинического применения лекарственных форм, но также могут способствовать и более глубокому пониманию самого течения опухолевого процесса.

**Ключевые слова:** НМРЛ, лекарственная терапия, иммунотерапия, ингибиторы контрольных точек.

During the last decades our view on registered drugs widen the registration issues. In the article authors want to discuss innovative approaches to checkpoint inhibitors dosing, the rational for combinations of targeted agents with cytotoxic drugs, unregistered in RECIST classification antitumor effect of immunotherapy, and the possibility of drug sequencing. Authors idea is that the data generated during recent period might be of great importance not only for clinical optimization, but also might influence the deeper understanding of tumor process.

**Key words:** NSCLC, drug therapy, immunotherapy, checkpoint inhibitors.

Несмотря на безостановочное развитие лекарственной терапии в течение последних лет и появление новых лекарственных форм и препаратов, этот процесс все же можно охарактеризовать как медленный. К сожалению, ни один из классов ингибиторов контрольных точек, индукторов иммунного ответа, прошедших клиническое изучение не повторил успеха, продемонстрированного ранее при применении анти-CTLA-4 и анти-PD-1/PD-L1. В этой связи авторам представляется интересным обсудить инновационные режимы и комбинации уже зарегистрированных и рутинно используемых лекарственных препаратов, которые были предложены в последнее время: они могут повлиять на дальнейшее развитие этого направления.

Взглянув на историю противоопухолевой лекарственной терапии, можно предположить, что означенное развитие происходило скачкообразно. Появление нового класса препаратов с инновационным механизмом действия обычно приводит к лавинообразному повышению ожиданий от его использования, которые с накоплением клинических данных чаще всего столь ж быстро снижаются – и начинается период постепенного увеличения эффективности. При этом любопытно, что этапность изучения совершенно различных классов препаратов довольно сходна. Так, на ранних этапах препарат изучается у пациентов, уже получивших стандартное лечение во второй и последующих линиях, далее изучается у нелеченных пациентов и наконец, у больных с потенциально излечимыми стадиями болезни – локализованной или местнораспространенной. Крайне важно обратить внимание на тот факт, что ожидания на каждом из этапов подогреваются продуманным акцентированием при представлении результатов на отдельных, чаще всего выигрышных, особенностях применения терапии в конкретной клинической ситуации. Так, появление таргетной терапии позволило обратить внимание на весьма высокую вероятность достижения объективного ответа и снижения симптомов заболевания в короткие сроки после начала терапии. На примере мутаций EGFR было продемонстрировано, что в течение первых двух-трех недель терапии клиническое улучшение и уменьшение размеров опухоли наблюдается у значимой части пациентов [1]. Для терапии ингибиторами контрольных точек подобным аргументом для активного применения на поздних этапах лечения было достижение длительной выживаемости, измеряемой годами – на примере исследований СНЕСКМАТЕ 057 и 017 видно: в поздних линиях пятилетней выживаемости достигают 13,4% пациентов, получавших иммунотерапию [2]. При переходе в первую линию и в процессе использования у нелеченных пациентов подобный акцент был сделан на стабилизации доли больных без прогрессирования заболевания через определенное время после начала терапии – для примера вспомним: в рамках иссле-

дования KEYNOTE 189 в течение двух лет были живы на 20% больше больных в группе с иммунотерапией – (45,7% против 27,3%) [3]. В настоящий момент мы находимся на этапе интеграции иммунотерапии в периоперационное лечение. Поскольку целью радикального лечения является достижение излечения заболевания у максимального числа пациентов, основным маркером улучшения от добавления нового препарата или применения нового подхода может быть только доля больных, не погибших от заболевания. При всей грандиозности подобной цели ее оценка может быть адекватно проведена только спустя несколько лет наблюдения за больными, принявшими участие в исследовании. В этой связи появляются новые суррогатные маркеры, связанные с потенциальным увеличением вероятности излечения. Для предоперационного лечения НМРЛ таким маркером становится достижение полного патоморфологического регресса, на увеличение доли которого нацелены многие, если не все проводимые в настоящий момент исследования [4].

При этом, не умаляя значение инновационных методов в целом и иммунотерапии в частности, нельзя не обратить внимание на то, что получаемые улучшения чаще всего, конечно, значимы, но в масштабе они не настолько впечатляют, как могло показаться на начальных этапах. Здесь нельзя не вспомнить о результатах долгосрочного наблюдения в исследованиях комбинаций ингибиторов контрольных точек и цитостатической терапии. Например, в KEYNOTE 189 при двукратном увеличении медианы общей продолжительности жизни (с 10,6 до 22,0 месяцев, HR 0,60 (0,50–0,72), увеличение пятилетней выживаемости при применении комбинации составило 8,1% (с 11,3% до 19,4%) [5]. В исследовании СНЕСКМАТЕ 9LA наблюдалась похожая картина: увеличение медианы ОВ с 11 до 15,8 месяцев и увеличение доли пациентов, живых через 5 лет, с 11 до 18% [6]. Подобные результаты позволяют поднять вопрос о том, приведет ли к существенному увеличению доли излеченных пациентов анонсируемое ныне практически десятикратное увеличение вероятности полного патоморфологического регресса, которое демонстрируется в текущих периоперационных исследованиях [7].

Другим «трендом», пока относительно малоиспользуемым среди кандидатов для проведения иммунотерапии, является формирование тактики лечения на основании уточненного прогнозирования течения болезни. Так, спустя двадцать лет изучения таргетной терапии при НМРЛ и невнимания к особенностям этой популяции, на первый план выдвинулась гетерогенность узкой группы с наличием конкретной активирующей мутации. В этом году особое внимание было уделено пациентам с EGFR-ассоциированным НМРЛ. Уже в течение многих лет для этой относительно узкой группы пациентов (в первую очередь, в работах с анализом реальной клинической практики) было показано существование принципиально раз-

личных сценариев течения болезни на фоне одного и того же лекарственного препарата [8–10].

Влиянием на результаты лечения и, в первую очередь, на время эффективного использования препарата обладали и клинические факторы, среди которых как состояние больного, возраст, объем опухолевой массы, так и молекулярно-генетические особенности – например, характер первичной мутации или наличия ко-активирующих мутационных изменений. Подобная гетерогенность эффекта терапии была настолько выраженной, что исследователи, участвующие в лечении данной группы пациентов, обращали на это внимание в течение уже многих лет [11]. Тем не менее попыток оптимизировать лечение для пациентов с негативным прогнозом до недавнего времени не было. И вот, в прошлом году были представлены первые результаты исследования FLAURA 2, в котором было проведено сравнение таргетной терапии осимертинибом у больных с наиболее частыми мутациями EGFR и комбинации осимертиниба и платинового дуплета. В результате было продемонстрировано существенное улучшение показателя ВВП [12]. При этом крайне важным выводом работы стало существенное улучшение именно в группе пациентов с относительно неблагоприятным прогнозом, а именно, с L858R, т. е. с поражением головного мозга. Таким образом, можно предположить, что даже для узких групп уже в ближайшие годы выбор тактики лечения будет учитывать не только молекулярно-генетический профиль опухоли, а и весь спектр клинических признаков.

### Изменение течения заболевания как результат применения инновационных методов

Вне всяких сомнений, предпоследняя волна инновационных методов лечения, представленная ингибиторами контрольных точек, является одним из наиболее значимых достижений онкологической науки последних десятилетий [13]. Как уже отмечалось ранее, среди значимых особенностей этого метода выделяется возможность длительного контроля заболевания, в некоторых ситуациях равнозначного излечению от диссеминированного опухолевого процесса [14]. Переоценить такую возможность для пациентов злокачественными опухолями вообще и НМРЛ в частности, нельзя. Результаты подавляющей части исследований (в том числе и при НМРЛ), удовлетворяют минимальным критериям для регистрации показаний по использованию препаратов у отдельных групп пациентов. Но важно обратить внимание на тот факт, что число онкологических больных, которые проживают годы, на данный момент невелико. Также обращает на себя внимание частота объективных ответов – доля пациентов, у которых уменьшение размеров опухолевых очагов, более или менее удовлетворяющее клиническую необходимость, значима

только для опухолей с высокой чувствительностью (например, меланомы), или опухолей, ассоциированных с MMR-d. В остальных же ситуациях (как при НМРЛ) доля таких пациентов не превышает долю тех, кто лечился методом моноклональной терапии – 10–20%. В равной степени это относится и к увеличению продолжительности медианы времени без прогрессирования, увеличение которого на круг не столь значительно: KEYNOTE 024 – 10,3 месяца против 6 для цитостатической терапии в группе с высоким уровнем экспрессии PD-L1, CHECKMATE 227 – 5,1 против 4,2 месяца для пациентов с позитивной экспрессией PD-L1 [15]. Все вышеизложенное позволяет предположить, что объективные и отдаленные критерии эффективности противоопухолевого лечения, разработанные в эпоху цитостатической терапии и нашедшие применение при использовании таргетных препаратов, могут не учитывать всей клинической пользы, которую получают пациенты. В этой связи весьма интересно обратить внимание на работу итальянских коллег, оценивших влияние моноклональной терапии на изменение скорости роста опухолевых очагов у пациентов с НМРЛ, получавших ее во второй и последующих линиях лечения [16]. В рамках этой работы была проведена оценка изменения размеров между тремя точками: за 8–12 недель до начала лечения, непосредственно перед введением в рамках планового рестадирования, а также через 8–12 недель после начала иммунотерапии. Процент изменения размеров между первым и вторым исследованиями (TGR1) сравнивался с процентом между вторым и третьим (TGR2). В случае прогрессирования и  $TGR2 < TGR1$  ситуация характеризовалась как снижение скорости роста (LvPD – Lower velocity PD), а в случае  $TGR2 \geq TGR1$  – как увеличение скорости (Higher velocity PD). Из 61 включенного в исследование пациента у 18 прогрессирование было классифицировано как HvPD, у 22 – как LvPD, а у 21 была зафиксирована стабилизация заболевания. При оценке общей продолжительности жизни в группе повышения агрессивности течения показатели были достоверно ниже, чем в группе со снижением (4,4 месяца против 7,1 месяца,  $p=0,024$ ). Из полученных результатов авторы сделали вывод о том, что существующие критерии оценки пользы от проведения иммунотерапии, даже при применении современных рентгенологических систем классификации ответа (таких, как например, iRECIST), не позволяют полностью учесть всех пациентов, получивших пользу. Для подтверждения специфичности наблюдаемого феномена для группы пациентов, получавших иммунотерапию, авторы в качестве контроля оценили аналогичные показатели на фоне химиотерапии и не выявили различий в общей выживаемости между группами с повышением и снижением агрессивности опухолевого роста. Кроме того, в данной работе не было выявлено связи ОВ на фоне иммунотерапии и TGR1, что идет вразрез с представленными ранее данными о большей продолжительности жизни в

рамках исследований СНЕСКМАТЕ 91А и СНАСКМАТЕ 227 у больных с меньшей скоростью роста опухоли. В свою очередь, сказанное выше может поставить под сомнение обоснованность текущей концепции о большей целесообразности использования ингибиторов контрольных точек у пациентов с более индолентным течением заболевания [13].

Таким образом, пример увеличения общей продолжительности жизни у части пациентов в группе прогрессирования как максимального эффекта на фоне иммунотерапии позволяет предположить, что потенциал противоопухолевого действия иммунотерапии в настоящий момент раскрыт еще до конца.

### **Использование на всем протяжении жизни препарата/подхода результатов, полученных на ранних этапах его изучения**

Принципы изучения лекарственных препаратов, лежащие в основе доказательной медицины и активно используемые в настоящее время, были сформулированы в ходе изучения потенциально токсичных веществ на заре цитотоксической терапии [17]. Тогда активно шел скрининг веществ, потенциально подходящих для создания лекарственных препаратов, и было необходимо отобрать вещества с оптимальным соотношением токсичности и противоопухолевой активности. Развитие ингибиторов контрольных точек происходило по похожему сценарию. В связи с тем, что практически ни в одном исследовании максимальная переносимая доза не была достигнута, изучение оптимального соотношения дозы, режима введения и эффекта не проводилось. При этом уже на ранних этапах лечения было показано, что необходимое блокирование мишени продолжается значительно дольше и достигается на значительно более низких концентрациях, чем на тех, что вошли в клинические рекомендации [18]. При этом уже на этапе клинической апробации препаратов было подтверждено, что различие в дозах не отражается на их клинической эффективности. В качестве примера можно привести исследование II фазы по применению ниволумаба у больных метастатическим раком почки [19]. В работу были включены 168 пациентов, которые распределялись в 3 группы с различными дозами ингибитора PD-1: 0,3, 2 и 10 мг/кг. В результате было показано, что различий в ВЛП (2,7, 4,0 и 4,2 месяца,  $p=0,9$ ), а также ОВ (18,2, 25,5 и 24,7 месяцев) выявлено не было. Подобный подход был изучен и в модельном эксперименте, поставившем вопрос о связи дозы атезолизумаба и его эффективности, проведенной К.М. Morrissey и коллегами [20]. Исследование подтвердило, что в случае достижения концентрации, которая более чем в 3 раза ниже, чем при стандартном дозировании – 40 мкг/мл, – эффективность препарата должна сохраняться в полном объеме.

Данные наблюдения могут иметь довольно важные последствия в отношении подбора оптимального режима дозирования и интервала введения, а также снижения фармакоэкономического и организационного влияния этого относительно нового класса препаратов.

### **Взаимозаменяемость препаратов одного класса – связь эффективности, токсичности и вынужденной необходимости**

Отдельного обсуждения требует вопрос о целесообразности и возможности последовательного применения препаратов одного класса у одного пациента. Кроме организационной стороны данного вопроса, далеко не последнее значение может иметь и его биологический аспект. Проводя аналогию с таргетными препаратами – в частности, ингибиторами EGFR, среди которых практически одновременно появилось несколько препаратов одного класса (гефитиниб, эрлотиниб, икотиниб), – можно констатировать, что подобное разнообразие позволяло переключаться между средствами в случае длительного приема и хронической токсичности одного из препаратов, а также при необходимости реинтродукции таргетной терапии для достижения противоопухолевого ответа после этапа лечения цитостатиками. Вернемся к ингибиторам контрольных точек. На данный момент сведений о перекрестной резистентности к данному классу препаратов нет. В самой крупной серии исследований пациентов с НМРЛ, которым после прогрессирования на одном из ингибиторов был произведен переход на другой препарат, из 17 пациентов объективный ответ был зарегистрирован у одного (5,9%), а стабилизация заболевания у 9 (52,9%), что подтверждает клиническую рациональность данного подхода и для ингибиторов контрольных точек [21].

В рамках парадигмы лекарственной терапии, принятой на сегодняшний день, развитие резистентности к препарату одного класса (например таксанам, антрациклинам или ингибиторам PD-1/L1) предопределяет нецелесообразность продолжения применения этого класса. Тем не менее вопрос о переходе на другой препарат до достижения прогрессирования обсужден в литературе все еще недостаточно. Так, в одной из работ у пациента с меланомой кожи после длительного предшествовавшего этапа лечения была продемонстрирована возможность достижения противоопухолевого эффекта и уменьшение нежелательных явлений, возникших на фоне терапии ниволумабом, за счет перехода на пембролизумаб. В данном случае замена ниволумаба на пембролизумаб не привела к изменению профиля токсичности. Авторы объясняют подобное наблюдение большим сродством и различным характером сайтов связывания с PD-1 [22]. К сожалению, даже по незначительным имеющимся

данным, так происходит не всегда. Исследователи из Китая в своем клиническом наблюдении провели попытку реинтродукции иммунотерапии ингибитором PD-L1 атезолизумабом после прогрессирования на фоне PD-1-ингибитора ниволумаба. В течение 40 дней после перехода у больного развился фульминантный миокардит, приведший к смерти. Интенсивное трансляционное исследование, проведенное на мышинной модели, позволило выявить очаги миокардита у животных, которым проводилась терапия анти-PD-1 и анти-PD-L1 вместе либо отдельно.

С учетом расширения арсенала препаратов данного класса за счет вновь синтезированных антител с другими, возможно более широкими зонами связывания с эпитопом рецептора (как, например, это было показано для пролголимаба), вопрос о перекрестной резистентности может быть использован для улучшения результатов лечения уже имеющимися лекарственными средствами. Так, в работе, проведенной коллективом отечественных авторов, на группе из 92 пациентов с метастатической меланомой кожи

было показано, что переход на другой ингибитор контрольных точек не приводил к повышению вероятности прогрессирования в течение 3 месяцев. Данные результаты можно назвать предварительными, а наблюдение за пациентами и расширение группы препаратов продолжается.

Таким образом, некоторое замедление в появлении новых лекарственных препаратов, а также ощущение завышенности ожиданий от самого последнего из предложенных классов противоопухолевых средств – конъюгатов, ставит задачи по оптимизации и дополнительному изучению альтернативных режимов и новых комбинаций уже зарегистрированных и активно используемых препаратов. Принимая во внимание, что подобный подход, скорее всего, не приведет к прорывам в эффективности, расширение и углубление наших представлений об истинном месте иммунотерапевтических препаратов в борьбе со злокачественными опухолями представляется крайне важным, в том числе и для последующих этапов их совершенствования и обновления.

## Список литературы:

1. Ramalingam S., Cheng Y., Zhou C., Ohe Y., Imamura F., Cho B., Lin M.-C., Majem M., Shah R., Rukazenzov Y., Todd A., Markovets A., Barrett J., Chmielecki J., Gray J. LBA50 Mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib: Preliminary data from the phase III FLAURA study // *Annals of Oncology*. – 2018. – 10/01. – Vol. 29.
2. Borghaei H., Gettinger S., Vokes E.E., Chow L.Q.M., Burgio M.A., de Castro Carpeno J., Pluzanski A., Arrieta O., Frontera O.A., Chiari R., Butts C., Wojcik-Tomaszewska J., Coudert B., Garassino M.C., Ready N., Felip E., Garcia M.A., Waterhouse D., Domine M., Barlesi F., Antonia S., Wobller M., Gerber D.E., Czyzewicz G., Spigel D.R., Crino L., Eberhardt W.E.E., Li A., Marimuthu S., Brahmer J. Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase III Trials CheckMate 017 and 057: Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer // *J Clin Oncol*. – 2021. – Mar 1. – Vol. 39, № 7. – P. 723–733.
3. Rodriguez-Abreu D., Powell S.F., Hochmair M.J., Gadgeel S., Esteban E., Felip E., Speranza G., De Angelis F., Domine M., Cheng S.Y., Bischoff H.G., Peled N., Reck M., Hui R., Garon E.B., Boyer M., Kurata T., Yang J., Pietanza M.C., Souza F., Garassino M.C. Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189 // *Ann Oncol*. – 2021. – Jul. – Vol. 32, № 7. – P. 881–895.
4. Rosner S., Liu C., Forde P.M., Hu C. Association of Pathologic Complete Response and Long-Term Survival Outcomes Among Patients Treated With Neoadjuvant Chemotherapy or Chemoradiotherapy for NSCLC: A Meta-Analysis // *JTO Clin Res Rep*. – 2022. – Sep. – Vol. 3, № 9. – P. 100384.
5. Garassino M.C., Gadgeel S., Speranza G., Felip E., Esteban E., Domine M., Hochmair M.J., Powell S.F., Bischoff H.G., Peled N., Grossi F., Jemms R.R., Reck M., Hui R., Garon E.B., Kurata T., Gray J.E., Schwarzenberger P., Jensen E., Pietanza M.C., Rodriguez-Abreu D. Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study // *J Clin Oncol*. – 2023. – Apr 10. – Vol. 41, № 11. – P. 1992–1998.
6. Klein O., Kee D., Markman B., Michael M., Underbill C., Carlino M. S., Jakkett L., Lum C., Scott C., Nagrial A., Behren A., So J. Y., Palmer J., Cebon J. Immunotherapy of Ipilimumab and Nivolumab in Patients with Advanced Neuroendocrine Tumors: A Subgroup Analysis of the CA209-538 Clinical Trial for Rare Cancers // *Clin Cancer Res*. – 2020. – Sep 1. – Vol. 26, № 17. – P. 4454–4459.
7. Forde P.M., Spicer J., Lu S., Provencio M., Mitsudomi T., Awad M.M., Felip E., Broderick S.R., Brahmer J.R., Swanson S.J., Kerr K., Wang C., Ciuleanu T.E., Saylor G.B., Tanaka F., Ito H., Chen K.N., Liberman M., Vokes E.E., Taube J.M., Dorange C., Ai J., Fiore J., Jarkowski A., Balli D., Sausen M., Pandya D., Calvet C.Y., Girard N., CheckMate I. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer // *N Engl J Med*. – 2022. – May 26. – Vol. 386, № 21. – P. 1973–1985.
8. Yoshimura A., Yamada T., Okuma Y., Fukuda A., Watanabe S., Nishioka N., Takeda T., Chihara Y., Takemoto S., Harada T., Hiranuma O., Shirai Y., Nishiyama A., Yano S., Goto Y., Shiotsu S., Kunimasa K., Morimoto Y., Iwasaku M., Kaneko Y., Uchino J., Kenmotsu H., Takahashi T., Takayama K. Impact of tumor programmed death ligand-1 expression on osimertinib efficacy in untreated EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer: a prospective observational study // *Transl Lung Cancer Res*. – 2021. – Aug. – Vol. 10, № 8. – P. 3582–3593.

9. Chen C.H., Chou D.W., Chung K.M., Chang H.Y. EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Efficacy in Older Adult Patients with Advanced EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis and Systematic Review // *Medicina* (Kaunas). – 2022. – Nov 15. – Vol. 58, № 11.
10. Chibara Y., Takeda T., Goto Y., Nakamura Y., Tsuchiya-Kawano Y., Nakao A., Onoi K., Hibino M., Fukuda M., Honda R., Yamada T., Taniguchi R., Sakamoto S., Date K., Nagashima S., Tanzawa S., Minato K., Nakatani K., Izumi M., Shimose T., Kishimoto J., Uchino J., Takayama K. A Phase II Trial on Osimertinib as a First-Line Treatment for EGFR Mutation-Positive Advanced NSCLC in Elderly Patients: The SPIRAL-0 Study // *Oncologist*. – 2022. – Nov 3. – Vol. 27, № 11. – P. 903–e834.
11. Lee J.K., Shin J.Y., Kim S., Lee S., Park C., Kim J.Y., Koh Y., Keam B., Min H.S., Kim T.M., Jeon Y.K., Kim D.W., Chung D.H., Heo D.S., Lee S.H., Kim J.I. Primary resistance to epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in patients with non-small-cell lung cancer harboring TKI-sensitive EGFR mutations: an exploratory study // *Ann Oncol*. – 2013. – Aug. – Vol. 24, № 8. – P. 2080-7.
12. Planchard D., Janne P.A., Cheng Y., Yang J.C., Yanagitani N., Kim S.W., Sugawara S., Yu Y., Fan Y., Geater S.L., Laktionov K., Lee C.K., Valdiviezo N., Ahmed S., Maurel J.M., Andrasina I., Goldman J., Gbiorgbiu D., Rukazenkov Y., Todd A., Kobayashi K., Investigators F. Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC // *N Engl J Med*. – 2023. – Nov 23. – Vol. 389, № 21. – P. 1935–1948.
13. He X., Xu C. Immune checkpoint signaling and cancer immunotherapy // *Cell Res*. – 2020. – Aug. – Vol. 30, № 8. – P. 660–669.
14. Yoneda T., Sone T., Koba H., Shibata K., Suzuki J., Tani M., Nishitsuji M., Nishi K., Kobayashi T., Shirasaki H., Araya T., Kita T., Kase K., Yamamura K., Terada N., Nishikawa S., Tambo Y., Kimura H., Kasahara K. Long-Term Survival of Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Monotherapy in Real-World Settings // *Clin Lung Cancer*. – 2022. – Sep. – Vol. 23, № 6. – P. 467–476.
15. Paz-Ares L.G., Ramalingam S.S., Ciuleanu T.E., Lee J.S., Urban L., Caro R.B., Park K., Sakai H., Obe Y., Nishio M., Audigier-Valette C., Burgers J.A., Pluzanski A., Sangha R., Gallardo C., Takeda M., Linardou H., Lupinacci L., Lee K.H., Caserta C., Provencio M., Carcereny E., Otterson G.A., Schenker M., Zurawski B., Alexandru A., Vergnenegre A., Raimbourg J., Feeney K., Kim S.W., Borghaei H., O'Byrne K.J., Hellmann M.D., Memaj A., Nathan F.E., Bushong J., Tran P., Brahmer J.R., Reck M. First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab in Advanced NSCLC: 4-Year Outcomes From the Randomized, Open-Label, Phase 3 CheckMate 227 Part 1 Trial // *J Thorac Oncol*. – 2022. – Feb. – Vol. 17, № 2. – P. 289–308.
16. Dall'Olivo F.G., Parisi C., Marcolin L., Brocchi S., Caramella C., Conci N., Carpani G., Gelsomino F., Ardizzoni S., Marchese P.V., Paccapelo A., Grilli G., Golfieri R., Besse B., Ardizzoni A. Monitoring tumor growth rate to predict immune checkpoint inhibitors' treatment outcome in advanced NSCLC // *Ther Adv Med Oncol*. – 2022. – Vol. 14. – P. 17588359211058391.
17. Patel A., Goldstein D.A., Tannock I.F. Improving access to immunotherapy in low- and middle-income countries // *Ann Oncol*. – 2022. – Apr. – Vol. 33, № 4. – P. 360–361.
18. Powles T., Eder J.P., Fine G.D., Braiteh F.S., Lortot Y., Cruz C., Bellmunt J., Burris H.A., Petrylak D.P., Teng S.L., Shen X., Boyd Z., Hegde P.S., Chen D.S., Vogelzang N.J. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer // *Nature*. – 2014. – Nov 27. – Vol. 515, № 7528. – P. 558–62.
19. Motzer R.J., Rini B.I., McDermott D.F., Redman B.G., Kuzel T.M., Harrison M.R., Vaishampayan U.N., Drabkin H.A., George S., Logan T.F., Margolin K.A., Plimack E.R., Lambert A.M., Waxman I.M., Hammers H.J. Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial // *J Clin Oncol*. – 2015. – May 1. – Vol. 33, № 13. – P. 1430-7.
20. Morrissey K.M., Marchand M., Patel H., Zhang R., Wu B., Phyllis Chan H., Mecke A., Girish S., Jin J.Y., Winter H.R., Bruno R. Alternative dosing regimens for atezolizumab: an example of model-informed drug development in the postmarketing setting // *Cancer Chemother Pharmacol*. – 2019. – Dec. – Vol. 84, № 6. – P. 1257–1267.
21. Kitagawa S., Hakoizaki T., Kitadai R., Hosomi Y. Switching administration of anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies as immune checkpoint inhibitor rechallenge in individuals with advanced non-small cell lung cancer: Case series and literature review // *Thorac Cancer*. – 2020. – Jul. – Vol. 11, № 7. – P. 1927–1933.
22. Xu Q., Liu H., Meng S., Jiang T., Li X., Liang S., Ren S., Zhou C. First-line continual EGFR-TKI plus local ablative therapy demonstrated survival benefit in EGFR-mutant NSCLC patients with oligoprogressive disease // *J Cancer*. – 2019. – Vol. 10, № 2. – P. 522–529.

## References

1. Ramalingam S., Cheng Y., Zhou C., Obe Y., Imamura F., Cho B., et al. LBA50 Mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib: Preliminary data from the phase III FLAURA study. *Annals of Oncology*. 2018; 29.
2. Borghaei H., Gettinger S., Vokes E.E., Chow L.Q.M., Burgio M.A., de Castro Carpeno J., et al. Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase III Trials CheckMate 017 and 057: Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2021; 39(7): 723-33.
3. Rodriguez-Abreu D., Powell S.F., Hochmair M.J., Gadgeel S., Esteban E., Felip E., et al. Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189. *Ann Oncol*. 2021; 32(7): 881-95.