

<sup>1</sup> ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова» (Санкт-Петербург, Россия)

<sup>2</sup> ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Научный отдел инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации (Москва, Россия)

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, кафедра онкологии (Санкт-Петербург, Россия)

<sup>4</sup> ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

<sup>5</sup> Кафедра онкологии и гематологии ФНМО РУДН (Москва, Россия)

<sup>6</sup> ГБУЗ Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)

<sup>7</sup> ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. Н.И. Мечникова» (Санкт-Петербург, Россия)

# КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕОПЕРАБЕЛЬНЫМ НМРЛ

М.А. Красавина<sup>1</sup>, Е.В. Артемьева<sup>1</sup>, А.С. Жабина<sup>1,2</sup>, С.А. Белухин<sup>1</sup>, М.Л. Макаркина<sup>1</sup>, И.Р. Агранов<sup>1</sup>, Е.О. Елсакова<sup>1</sup>, А.П. Оганесян<sup>1,2,7</sup>, В.А. Хейнштейн<sup>1</sup>, Н.М. Волков<sup>1</sup>, В.В. Егоренков<sup>1</sup>, Ф.В. Моисеенко<sup>1,2,3</sup>, М.Ю. Федянин<sup>4,5,6</sup>, В.М. Моисеенко<sup>1</sup>

## CLINICAL PROGNOSTIC FACTORS FOR THE EFFECTIVENESS OF IMMUNOTHERAPY IN PATIENTS WITH UNRESECTABLE NSCLC

**М.А. Красавина<sup>1</sup>**  
Врач-онколог, ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова», 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а, Лит. А.

**Е.В. Артемьева<sup>1</sup>**  
Врач-онколог, ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова», 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а, Лит. А.

**А.С. Жабина<sup>1,2</sup>**  
Кандидат медицинских наук, врач отделения 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. 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а, Лит. А.

**С.А. Белухин<sup>1</sup>**  
Врач-онколог, ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова», 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а, Лит. А.

**М.Л. Макаркина<sup>1</sup>**  
Кандидат медицинских наук, врач-онколог, ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова», 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а, Лит. А.

**И.Р. Агранов<sup>1</sup>**  
Врач-онколог, ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова», 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а, Лит. А.

**Е.О. Елсакова<sup>1</sup>**  
Врач-онколог, ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова», 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а, Лит. А.

**А.П. Оганесян<sup>1,2,7</sup>**  
Кандидат медицинских наук, врач-онколог, ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова», 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а, Лит. А.

**В.А. Хейнштейн<sup>1</sup>**  
Кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом, ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова», 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а, Лит. А.

**Н.М. Волков<sup>1</sup>**  
Кандидат медицинских наук, начальник отделений химиотерапевтического и радиологического профиля ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова», 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а, Лит. А.

**В.В. Егоренков<sup>1</sup>**  
Кандидат медицинских наук, заместитель директора по медицинской части (по хирургической помощи) ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова», 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а, Лит. А.

**Ф.В. Моисеенко<sup>1,2,3</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, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а, Лит. А.

**М.Ю. Федянин<sup>4,5,6</sup>**

Доктор медицинских наук, руководитель службы химиотерапевтического лечения ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы, 129301, Москва, пос. Коммунарка, ул. Сосенский стан, д. 8, ТиНАО.

**В.М. Моисеенко<sup>1</sup>**

член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».

**М.А. Красавина<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, pos. Pesochny, Leningradskaya str., 68A, lit. A.

**E.V. Artemieva<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, pos. Pesochny, Leningradskaya str., 68A, lit. A.

**A.S. Zhabina<sup>1</sup>**

Candidate of Medicine, Physician of Chemotherapy Department of 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, 197758, Saint Petersburg, pos. Pesochny, Leningradskaya str., 68A, lit. A.

**S.A. Belukhin<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, pos. Pesochny, Leningradskaya str., 68A, lit. A.

**M.L. Makarkina<sup>1</sup>**

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

**I.R. Agranov<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, pos. Pesochny, Leningradskaya str., 68A, lit. A.

**E.O. Elsakova<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, pos. Pesochny, Leningradskaya str., 68A, lit. A.

**A.P. Oganesyan<sup>1,2,7</sup>**

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

**V.A. Kbeinstein<sup>1</sup>**

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

**N.M. Volkov<sup>1</sup>**

Candidate of Medicine, Head of chemotherapy and radiotherapy departments of St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov, 197758, Saint Petersburg, pos. Pesochny, Leningradskaya str., 68A, lit. A.

**V.V. Yegorenkov<sup>1</sup>**

Candidate of Medicine, Deputy Director for Medical Unit of St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov, 197758, Saint Petersburg, pos. Pesochny, Leningradskaya str., 68A, lit. A.

**F.V. Moiseenko<sup>1,2,3</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.

**M.Yu. Fedyanin<sup>4,5,6</sup>**

Doctor of Medicine, Moscow clinical center «Kommunarka», Head of Chemotherapy service Moscow clinical center «Kommunarka». 108820, Moscow, Sosenskoe, Sosenskie countries str., 8.

**V.M. Moiseyenko<sup>1</sup>**

Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov, 197758, Saint Petersburg, pos. Pesochny, Leningradskaya str., 68A, lit. A.

**Цель:** оценка прогностической значимости основных клинических характеристик пациентов с неоперабельным НМРЛ и формирование групп в зависимости от продолжительности жизни. В рамках данного анализа сравнивалась эффективность проводимой терапии с добавлением ингибиторов контрольных точек иммунного ответа и без них в группах пациентов с различным прогнозом болезни.

**Методы:** ретроспективно проанализированы данные 415 пациентов с неоперабельным НМРЛ, которые получали первую линию системной лекарственной терапии в соответствии с отечественными клиническими рекомендациями. С использованием модели пропорциональных рисков Кокса была определена прогностическая значимость отдельных клинических характеристик. На основании индивидуальных показателей, полученных в ходе многофакторного анализа, пациенты были разделены на прогностические группы. Внутри групп с сопоставимым прогнозом было проведено сравнение времени до прогрессирования (ВДП) и общей продолжительности жизни (ОВ) между пациентами, получавшими первую линию с применением ингибиторов контрольных точек и теми, кто получал только цитостатическую терапию.

**Результаты:** на основании одномерной регрессионной модели Кокса шесть клинических характеристик (пол, поражение лимфатических узлов, применение химиотерапии в составе первой линии лечения, низкое количество нейтрофилов и соотношение нейтрофилов/лимфоцитов в образце периферической крови) продемонстрировали статистически значимую связь с общей продолжительностью жизни пациентов, что послужило основой для формирования прогностических групп. Данный ретроспективный анализ эффективности первой линии лечения пациентов с неоперабельным или метастатическим НМРЛ показал, что пациенты из группы с неблагоприятным прогнозом могут иметь меньшее преимущество в ОВ при добавлении иммунотерапии (9,4 мес. против 9,8 мес.,  $p=0,256$ ) по сравнению с группой благоприятного прогноза (19,9 мес. против 23,6 мес.,  $p=0,045$ ).

**Вывод:** определение значимых прогностических групп может являться одним из факторов, влияющих на определение целесообразности проведения терапии с применением ингибиторов контрольных точек. Изучение эффективности различных вариантов лечения в зависимости от прогноза заболевания может позволить повысить целесообразность применения современных инновационных препаратов.

**Ключевые слова:** ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, НМРЛ, клинические прогностические факторы.

**Purpose:** assessment of the prognostic significance of the main clinical factors of patients and division into groups depending on life expectancy. This analysis compared the effectiveness of therapy with the addition of immune checkpoint inhibitors in selected prognostic groups.

**Methods:** we retrospectively analyzed data from 415 patients with inoperable NSCLC who received first-line systemic drug therapy in accordance with clinical guidelines. Using the Cox proportional hazards model, the prognostic significance of certain clinical factors was determined. Based on individual indicators obtained during multivariate analysis, patients were divided into groups with different prognosis. The improvements in progression-free time and overall survival achieved with the addition of immunotherapy were then compared within prognosis-matched groups using the log-rank method.

**Results:** based on the univariate Cox regression model, six clinical characteristics showed a statistically significant effect on overall survival: sex, lymph node involvement, use of chemotherapy in the first line of treatment, low neutrophil count and neutrophil/lymphocyte ratio in the peripheral blood sample, which formed the basis for the formation of prognostic groups. This retrospective analysis of the first-line efficacy of patients with unresectable or metastatic NSCLC showed that the poor prognosis group may have a lower OS benefit with the addition of immunotherapy (9.4 months vs 9.8 months,  $p=0.256$ ), compared with group with a favorable prognosis (19.9 months vs 23.6 months,  $p=0.045$ ).

**Conclusions:** definition of prognostic groups can be one of significant factors that could influence necessity of checkpoint inhibitors therapy. Researching of different therapy options efficacy in prognostic groups can lead to more precision usage of novel drugs.

**Keywords:** immune checkpoint inhibitors, NSCLC, clinical prognostic factors.

## Введение

Развитие терапии ингибиторами контрольных точек как вида противоопухолевого лечения в течение последних 10 лет переменяло подходы к лечению пациентов с неоперабельным и метастатическим НМРЛ. В целом ряде крупных клинических работ показано положительное влияние данного вида препаратов на непосредственные и отдаленные показатели у больных НМРЛ. Так, на основании статистически достоверного увеличения ОВ в случае применения иммунотерапевтического метода при сравнении с химиотерапией, продемонстрированно в ходе нескольких крупных проспективных рандо-

мизированных исследований, стало возможным применение моноиммунотерапии у пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1 [4, 8, 9]. Остается важной и роль комбинации ИТ с химиотерапией, которая является более эффективной опцией и предпочтительна для назначения в качестве первой линии системного лекарственного лечения у пациентов с симптомами заболевания, большой опухолевой нагрузкой и отсутствием стажа курения в анамнезе [13–17]. Пациенты с низким уровнем экспрессии PD-L1 или без нее (< 1%) также могут получить пользу от терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. При

наличия курения в анамнезе на фоне низкого или негативного показателя экспрессии PD-L1 целесообразно проведение комбинированной иммунотерапии анти-PD-1 и анти-CTLA-4-препаратами в сочетании с платиновым дуплетом [1, 5, 7]. Таким образом, на сегодняшний день все клинические данные подтверждают целесообразность назначения иммунотерапии практически всем пациентам с неоперабельным и метастатическим НМРЛ в первой линии системной лекарственной терапии.

Данные заключения находят свое подтверждение и в результатах исследований реальной клинической практики, проведенных в течение последнего времени [19]. 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%, монокимиотерапии – 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); монокимиотерапии – не достигнута).

Тем не менее преимущество от назначения иммунотерапии может сильно варьировать между группами пациентов. Например, сравнение в рамках исследования KEYNOTE-189 позволяет увидеть, что в группе с низким уровнем экспрессии PD-L1 (1–49%) применение анти-PD-1/PD-L1-препаратов приводит к клиническому эффекту у значительно меньшего числа больных, чем среди пациентов с высоким (>50%) или тем более ультравысоким (>75%) уровнем маркера. Кроме того, в настоящее время помимо уровня экспрессии PD-L1 исследуются и многие другие клинические характеристики, которые могут обладать предиктивным значением для применения иммунотерапии. Например, статус курения [11], высокий уровень ТМВ, мутация POLE/POLD, маркеры системного воспаления и др. [12, 19]. К сожалению, до сегодняшнего дня, несмотря на все усилия мирового научного сообщества, ни один из них не является достаточно весомым, чтобы достоверно предсказать высокую (или, наоборот, низкую) эффективность иммунотерапии [2]. Вместе с тем увеличение продолжительности жизни и ВВП при использовании ингибиторов контрольных точек иммунного ответа сопряжено с достоверным увеличением стоимости проводимого лечения [19]. Все сказанное подтверждает необходимость определения группы пациентов, наиболее чувствительной к данному варианту системной терапии.

Целью настоящего исследования является более точное, чем с использованием экспрессии PD-L1, выделение группы пациентов, для которых применение

системной противоопухолевой терапии с включением ингибиторов контрольных точек иммунного ответа может стать максимально эффективным и позволит достичь наилучших отдаленных результатов лечения.

## Материалы и методы

Оценка эффективности противоопухолевой лекарственной терапии в комбинации с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа и без них была проведена у пациентов с неоперабельным или метастатическим НМРЛ на базе ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова» с 2018 по 2021 гг. В анализ включены клинические данные 415 больных с морфологически верифицированным неоперабельным НМРЛ, получивших первую линию лекарственной терапии. Большинству пациентов с сохранной функцией внутренних органов и в удовлетворительном состоянии были проведены режимы на основе препаратов платины. Больным с высоким уровнем экспрессии PD-L1 (>50%) и без выраженных клинических проявлений заболевания проводилась монотерапия ингибиторами контрольных точек. Возрастным (>75 лет) и ослабленным (ECOG 2–3) пациентам проводилась монокимиотерапия. Все решения о тактике лечения пациентов определялась решением мультидисциплинарной команды (МДК).

В соответствии с рутинной клинической практикой, с 2020 года оценка экспрессии PD-L1 проводилась с использованием клона SP263 (VENTANA). Пациентам с аденокарциномой проводилось дополнительное иммуногистохимическое или молекулярно-генетическое исследование гистологического материала на наличие активирующих мутаций: EGFR, ALK, ROS1, BRAF. При обнаружении той или иной драйверной мутации в качестве первой линии лечения рекомендовалась терапия тирозинкиназными ингибиторами. После окончания процедур стадирования в соответствии с классификацией TNM 8-го издания начиналось лечение. Оценка его эффективности проводилась в соответствии с международными критериями оценки ответа солидных опухолей RECIST 1.1.

Демографические данные пациентов, клинические, молекулярные характеристики и варианты лечения были проанализированы с использованием методов описательной статистики с частотами и процентами для категориальных переменных, среднего/медианы и стандартного отклонения с 95% доверительным интервалом (ДИ), применимым к непрерывным переменным. Выживаемость без прогрессирования определялась как время от первого дня первого цикла лечения до прогрессирования заболевания в соответствии с RECIST 1.1 или смерти по любой причине. Общая выживаемость определялась как время от первого дня первого цикла лечения до смерти по любой причине. Данные о пациентах, которые были

живы или пропали из-под наблюдения, подвергались цензурированию: применялись данные последнего контакта. Сравнительный анализ выживаемости в группах проводился с помощью log-rank теста.

Прогностическая значимость клинических характеристик оценивалась методом log-rank: пол, возраст (>65 и ≤65), курение, стадия TNM, гистологический тип опухоли, статус PD-L1 (менее 1%, 1-49%, >49%), наличие драйверных мутаций и системное воспаление (соотношение нейтрофилов к лимфоцитам: ≥3 против <3). Значение p менее 0,05 считалось статистически значимым. Переменные, оказавшиеся статистически значимыми в одномерном анализе Кокса, затем были включены в многофакторный регрессионный анализ для общей выживаемости. На

основании индивидуальных значений, полученных в ходе многомерного анализа, мы разделили пациентов на 2 группы: хорошего и плохого прогноза. Далее оценивалось влияние добавления иммунотерапии внутри групп с сопоставимым прогнозом на показатели ВВП и ОВ с использованием log-rank теста.

## Результаты

В анализ было включено 415 пациентов, из которых 272 получали химиотерапию, 143 – ингибиторы контрольных точек в монорежиме или в сочетании с химиотерапией. Исходные клинические характеристики представлены в таблице 1. Группы были репрезентативны для популяции больных НМРЛ в Российской Федерации [14]. Так, средний возраст боль-

Таблица 1.

Клинические характеристики пациентов

Характеристика	Вариант лечения		Всего, n (%) n=415
	ХТ, n (%) n=272	ИТ, n (%) n=143	
<b>Пол</b>			
мужской	212 (77,9%)	105 (73,4%)	317 (76,4%)
женский	60 (22,1%)	38 (26,6%)	98 (23,6%)
<b>Возраст</b>			
<65	131 (48,2%)	77 (53,8%)	208 (50,1%)
>65	141 (51,8%)	66 (46,2%)	207 (49,9%)
<b>Гистологический подтип</b>			
аденокарцинома	119 (43,8%)	64 (44,8%)	183 (44,1%)
плоскоклеточный	118 (43,4%)	60 (42,0%)	178 (42,9%)
крупноклеточный	20 (7,4%)	11 (7,7%)	31 (7,5%)
другие	15 (5,5%)	8 (5,6%)	23 (5,5%)
<b>Статус курения</b>			
да	127 (46,7%)	80 (55,9%)	207 (49,9%)
нет	145 (53,3%)	63 (44,1%)	208 (50,1%)
<b>Стадия</b>			
1 или 2	7 (3,0%)	5 (3,5%)	12 (3,1%)
3	74 (27,2%)	43 (30,1%)	117 (28,2%)
4	190 (69,8%)	95 (66,4%)	285 (68,7%)
<b>Уровень PD-L1</b>			
низкий	32 (11,7%)	15 (10,4%)	47 (11,3%)
средний	29 (10,7%)	29 (20,3%)	58 (14,0%)
высокий	6 (2,2%)	29 (20,3%)	35 (8,4%)
не оценен	205 (75,4%)	70 (49,0%)	275 (66,3%)
<b>Метастазы в головном мозге до начала терапии</b>			
да	16 (5,9%)	3 (2,1%)	19 (4,6%)
нет	256 (94,1%)	140 (97,9%)	396 (95,4%)
<b>Соотношение нейтрофилов/лимфоцитов</b>			
низкий	88 (32,3%)	46 (32,2%)	134 (32,2%)
средний	99 (36,4%)	46 (32,2%)	145 (35,0%)
высокий	85 (31,3%)	51 (35,7%)	136 (32,8%)

ных составил 65 лет, большинство (76,4%) пациентов были мужчинами, половина из них – курильщиками. У 44,1% по результатам гистологического заключения была верифицирована аденокарцинома, у 42,9% – плоскоклеточный рак, у большинства больных была установлена IV стадия заболевания; при этом они получали системное лечение. Исходное поражение ЦНС определялось у менее чем 5% (4,6%) больных – вероятно, из-за того, что МРТ в качестве метода скрининга бессимптомного поражения головного мозга исходно использовалась мало. У 30,2% пациентов, получавших первую линию системного лекарственного лечения, была установлена I–III стадия заболевания. Данной группе пациентов не проводилось локальное лечение ввиду наличия противопоказаний, включавших инвазию магистральных сосудов, ECOG 2-3 и сопутствующие заболевания (сердечную и/или легочную патологию). Экспрессия PD-L1 была оценена лишь у 33,7% пациентов, что, вероятнее всего, отражает ранние этапы интеграции данного маркера в определение тактики лекарственной терапии больных НМРЛ. С 2018 г. тестирование гистологического материала проводилось иммуногистохимическим методом с использованием клона SP263 [15]. Пациенты с высоким

статусом PD-L1 преимущественно получали лечение иммуноонкологическими препаратами (20,3% против 2,2%), но могли получить комбинации с ингибиторами контрольных точек и без данных об экспрессии PD-L1 (49%). Если до 2018 года иммунотерапия проводилась лишь немногим пациентам из-за отсутствия препаратов в России, то с 2018 по 2021 гг. данная опция была включена в лечение 33,7% пациентов на основании решений МДК. Медиана наблюдения составила 9,8 мес.

На основании анализа литературных источников и актуальных клинических рекомендаций были отобраны клинические и молекулярные характеристики пациентов, которые были включены в одномерную регрессионную модель Кокса. Оценивались следующие факторы: возраст, пол, статус курения, гистологический подтип, стадия TNM в соответствии с 8-м изданием AJCC, уровень экспрессии PD-L1, наличие драйверных мутаций, маркеры системного воспаления (уровень нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов, соотношение нейтрофилов/лимфоцитов). Такие факторы, как пол, поражение лимфатических узлов, использование химиотерапии в первой линии, низкий уровень нейтрофилов и соотношение нейтрофилов/лимфоцитов в образце периферической

Таблица 2.

**Факторы, влияющие на общую выживаемость на основе регрессионной модели Кокса**

Характеристика	Одномерная регрессия Кокса				Многомерная регрессия Кокса		
	n	HR	95% ДИ	p	HR	95% ДИ	p
1	2	3	4	5	6	7	8
<b>Гистологический подтип</b>							
крупноклеточный	38	—	—				
аденокарцинома	222	0,78	0,52–1,18	0,2			
плоскоклеточный	209	1,03	0,69–1,55	0,9			
другой	26	1,12	0,63–1,99	0,7			
<b>T</b>							
1	41	—	—				
2	150	0,95	0,64–1,41	0,8			
3	116	1,16	0,77–1,75	0,5			
4	166	1,53	1,04–2,26	0,029			
<b>N</b>							
0	70	—	—		—	—	
1	106	1,62	1,14–2,29	0,007	1,58	1,09–2,29	0,016
2	212	1,37	1,00–1,89	0,050	1,43	1,02–2,01	0,040
3	76	1,85	1,27–2,69	0,001	2,20	1,42–3,11	<0,001
<b>M</b>							
0	197	—	—				
1	292	1,25	1,02–1,55	0,034			
<b>Стадия</b>							
1–2	12	—	—				

1	2	3	4	5	6	7	8
3	132	0,88	0,44-1,74	0,7			
4	351	0,93	0,48-1,81	0,8			
<b>Пол</b>							
женский	121	—	—		—	—	
мужской	373	1,41	1,11-1,80	0,005	1,46	1,11-1,92	0,007
<b>Возраст</b>							
<65	244	—	—				
>65	251	1,16	0,95-1,43	0,14			
<b>Вторая линия лечения</b>							
ХТ	27	—	—				
ИТ	39	0,73	0,37-1,45	0,4			
ХТ+ИТ	6	0,69	0,20-2,40	0,6			
нет	423	1,68	0,98-2,87	0,058			
<b>ИТ в первой линии</b>							
нет	326	—	—		—	—	
да	169	0,74	0,59-0,93	0,010	0,89	0,69-1,16	0,4
<b>ХТ в первой линии</b>							
нет	45	—	—		—	—	
да	450	1,65	1,08-2,52	0,021	1,64	0,99-2,71	0,054
<b>Статус курения</b>							
нет	131	—	—				
да	165	1,29	0,97-1,71	0,083			
<b>Активирующие мутации</b>							
BRAF	2	—	—				
EGFR	21	1,80	0,24-13,50	0,6			
EML4-ALK	7	2,35	0,26-21,10	0,4			
KRAS	9	1,01	0,12-8,37	>0,9			
Нет	175	2,22	0,31-15,90	0,4			
<b>Уровень PD-L1</b>							
высокий	41	—	—				
средний	66	0,98	0,60-1,60	>0,9			
низкий	55	1,22	0,74-2,00	0,4			
<b>Уровень нейтрофилов</b>							
высокий	151	—	—		—	—	
средний	153	0,73	0,57-0,95	0,017	0,95	0,72-1,26	0,7
низкий	153	0,51	0,39-0,66	<0,001	0,71	0,51-0,98	0,040
<b>Уровень лимфоцитов</b>							
высокий	150	—	—				
средний	154	1,04	0,79-1,36	0,8			
низкий	153	1,38	1,07-1,79	0,014			
<b>Соотношение нейтрофилы/лимфоциты</b>							
высокий	152	—	—		—	—	
средний	153	0,69	0,53-0,89	0,004	0,75	0,57-0,98	0,038
низкий	152	0,50	0,39-0,65	<0,001	0,60	0,44-0,83	0,002

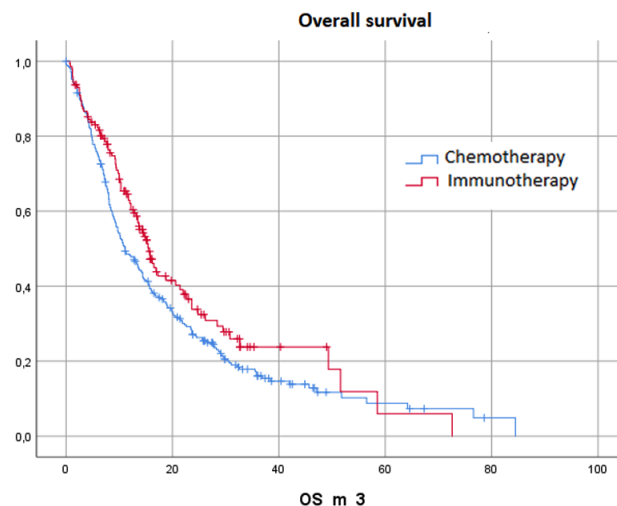
крови, продемонстрировали статистически значимое влияние на общую выживаемость и были включены в многомерную регрессионную модель Кокса. Результаты одномерной и многомерной регрессии Кокса представлены в таблице 2.

**«Псевдорандомизация» (Propensity score matching)**

Для подтверждения достоверности собранных данных и точности сформированной когорты нами было проведено сопоставление показателей склонности. Кривые выживаемости для двух аналогичных искусственно созданных групп пациентов подтвердили пользу от добавления ИТ. Этот факт также подтверждают данные клинических исследований с медианой общей продолжительности жизни 11,0 мес. в группе химиотерапии против 15,5 мес. в группе иммунотерапии (рис. 1).

**Многофакторный регрессионный анализ**

В соответствии со значениями многомерной регрессионной модели, полученными для каждого случая, мы ранжировали всех пациентов от самого высокого значения, связанного с наихудшим прогнозом, до наименьшего значения, связанного с лучшим прогнозом (диапазон значений 2,64–0,30), а затем



*Рис. 1. Моделирование ОВ методом Каплана-Мейера для сбалансированных по прогностическим факторам групп на фоне применения в первой линии химиотерапии (синяя линия) и иммунотерапии (красная линия)*

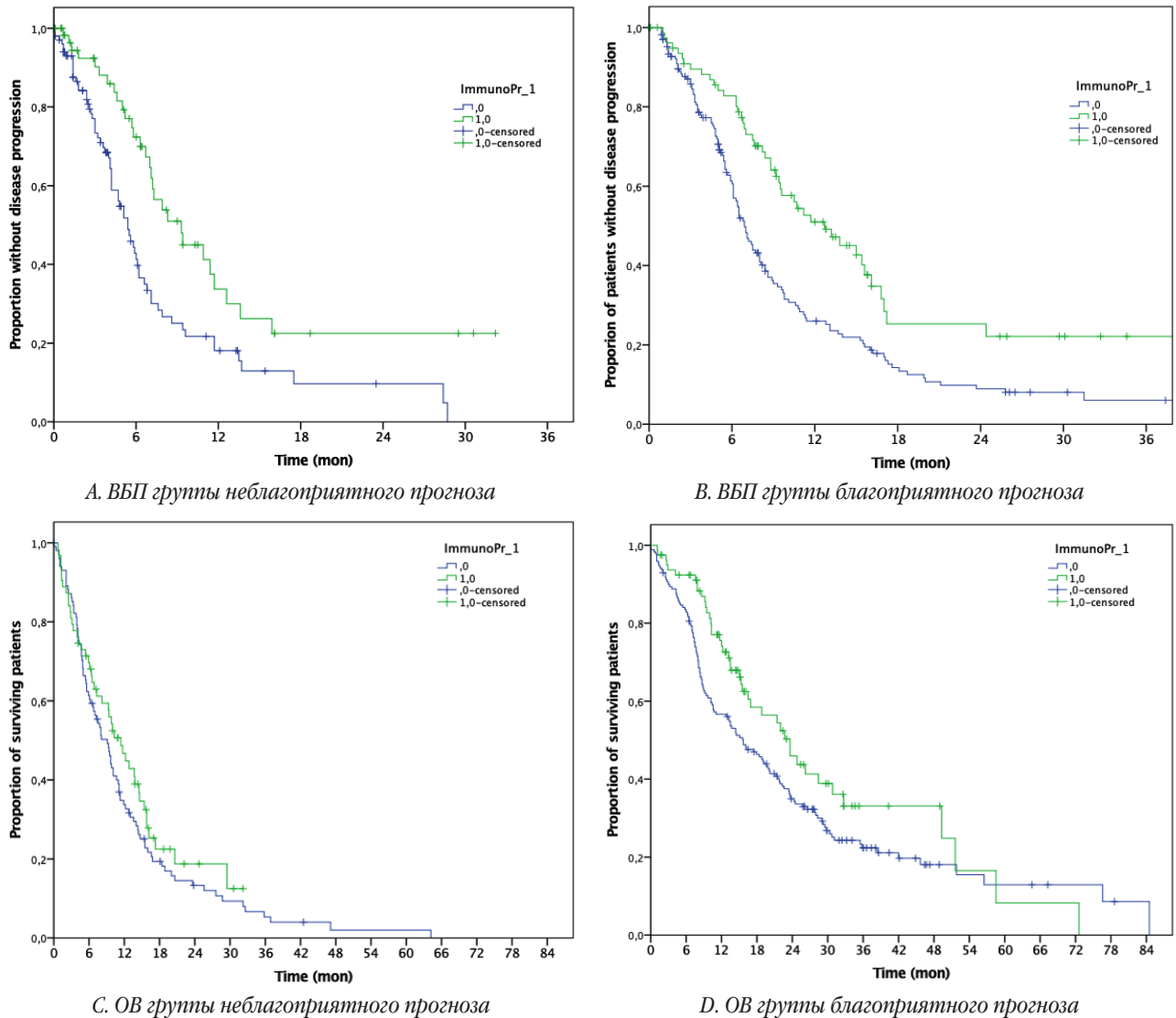
разделили всех пациентов на две группы (неблагоприятная группа 2,64–1,17, благоприятная (1,16–0,30). Демографические и клинические характеристики пациентов каждой группы представлены в таблице 3.

Анализ ВВП продемонстрировал статистически значимое увеличение в группе ИТ независимо от

Таблица 3.

*Клинические характеристики пациентов после выделения прогностических групп*

Характеристика пациентов		Неблагоприятный прогноз	Благоприятный прогноз	Всего
Средний возраст		63,1	64,9	64,2
		n (%)	n (%)	n (%)
Пол	мужской	158 (95,8%)	160 (63,7%)	318 (76,4%)
	женский	7 (4,2%)	91 (36,3%)	98 (23,6%)
Гистологический подтип	аденокарцинома	59 (35,8%)	124 (49,4%)	183 (44,0%)
	плоскоклеточный	85 (51,5%)	94 (37,5%)	179 (43,0%)
	крупноклеточный	14 (8,5%)	17 (6,8%)	31 (7,5%)
	другой	7 (4,2%)	16 (6,4%)	23 (5,5%)
Статус курения	нет	55 (33,3%)	154 (61,4%)	209 (50,2%)
	да	110 (66,7%)	97 (38,6%)	207 (49,8%)
Уровень PD-L1	высокий	23 (35,9%)	24 (31,6%)	47 (33,6%)
	средний	24 (37,5%)	34 (44,7%)	58 (41,4%)
	низкий	17 (26,6%)	18 (23,7%)	35 (25,0%)
Соотношение нейтрофилов/лимфоцитов	высокий	6 (3,6%)	128 (51,0%)	134 (32,2%)
	средний	56 (33,9%)	90 (35,9%)	146 (35,1%)
	низкий	103 (62,4%)	33 (13,1%)	136 (32,7%)
Стадия	1–2	1 (0,6%)	11 (4,4%)	12 (2,9%)
	3	45 (27,3%)	73 (29,1%)	118 (28,4%)
	4	119 (72,1%)	166 (66,1%)	285 (68,5%)
Вариант лечения	ХТ	153 (92,7%)	230 (91,6%)	383 (92,1%)
	ИТ	10 (6,1%)	11 (4,4%)	21 (5,0%)
	ХТ+ИТ	2 (1,2%)	10 (4,0%)	12 (2,9%)



**Рис. 2.** Результаты моделирования ВВП и ОВ на фоне применений комбинаций с иммунотерапией и цитостатической терапии в различных прогностических группах (А и С – группа неблагоприятного прогноза, В и D – группа благоприятного прогноза; ИТ – синяя линия, ИТ+ХТ – зеленая линия)

прогностической группы (группа неблагоприятного прогноза: 5,4 мес. (95% ДИ 4,36–6,44) по сравнению с 9,3 мес. (95% ДИ 6,46–12,15),  $p=0,001$ ) и группа благоприятного прогноза: 6,9 мес. (95% ДИ 6,11–7,69) против 12,7 мес. (95% ДИ 8,62–16,78),  $p<0,001$ , рис. 3 А, В). Однако при анализе ОВ преимущество от дополнения терапии ингибиторами контрольных точек сохранилось только в группе с благоприятным прогнозом – 19,9 мес. (95% ДИ 15,5–24,3) против 23,6 мес. (95% ДИ 3,7–43,4),  $p=0,045$ ), тогда как у группы неблагоприятного прогноза значимого преобладания не было достигнуто (9,4 мес. (95% ДИ 7,8–11) против 9,8 мес. (95% ДИ 0,0–24,6),  $p=0,256$ , рис. 3 С, D).

### Обсуждение

Данный ретроспективный анализ эффективности первой линии лечения пациентов с неоперабельным или метастатическим НМРЛ в условиях реальной клинической практики показал, что пациенты с не-

благоприятным прогнозом могут иметь меньшее преимущество в ОВ при добавлении ИТ (9,4 мес. против 9,8 мес.,  $p=0,256$ ) по сравнению с группой благоприятного прогноза (19,9 мес. против 23,6 мес.,  $p=0,045$ ).

Наши данные основываются на анализе сопоставления показателей склонности и не противоречат опубликованным ранее результатам крупных рандомизированных исследований, демонстрирующих пользу от использования различных схем и комбинаций ИТ и ХТ, но поднимают важный вопрос о критериях отбора, используемых для определения пациентов, наиболее чувствительных к терапии иммуноонкологическими препаратами [1–4, 13, 15–17]. К сожалению, современные биомаркеры (экспрессия PD-L1, ТМВ, статус курения и такие менее интегрированные в клиническую практику характеристики, как редкие молекулярно-генетические нарушения или системное воспаление), не позволяют отбирать пациентов, для которых иммунотерапия окажется

эффективной опцией лечения. Оттого клинические исследования и руководства включают в себя самый широкий спектр характеристик: это позволяет отобрать группу пациентов, которые достигают статистически значимой пользы в любой из конечных точек исследования вместо того, чтобы определить группу пациентов с наибольшей клинической пользой от проведения данного варианта лечения [10]. Такой подход может иметь несколько последствий. Во-первых, пациенты могут столкнуться с неоправданной токсичностью ИТ, а во-вторых, финансовое бремя неэффективного лечения может превысить ресурсы здравоохранения. Хотя иммуноонкологические препараты и демонстрируют невиданную эффективность при многих типах опухолей (в частности, при НМРЛ), степень выраженности непосредственного эффекта данного варианта лечения может варьировать даже у пациентов с одинаковым профилем прогностических маркеров, выделенных на сегодня [3, 12].

Чаще всего в клинической практике используется такой биомаркер, как экспрессия PD-L1. Именно он в когорте со сверхэкспрессией демонстрирует наибольшую эффективность ИТ у пациентов в отличие от пациентов с отсутствием экспрессии PD-L1 [2, 21]. Еще один подход, который на данный момент используется недостаточно, – это оценка агрессивности опухоли [12]. Наконец, для оценки эффективности применения различных вариантов лекарственной терапии можно использовать и анализ характера клинического течения болезни. Одним из примеров такой возможности как раз и являются результаты нашей работы, продемонстрировавшей различное по выраженности влияние терапии ингибиторами контрольных точек на общую продолжительность жизни пациентов с НМРЛ. Подобный же подход использовался, например, для выделения клинических показаний и формирования группы с наибольшей

пользой для низкомолекулярного ингибитора ангиогенеза – Нинтенданиба, который тем не менее до сих пор не внедрен в клиническую практику [6]. Интересно, что короткое время до прогрессирования или отсутствие контроля заболевания во время первой линии терапии – то есть критерии, используемые М. Reck et al., могут рассматриваться как суррогатные маркеры неблагоприятного прогноза [20].

Ограничениями настоящего исследования являются его ретроспективный дизайн и относительно небольшое количество пациентов, получавших лечение в рамках одного медицинского учреждения. В дальнейшем мы планируем проведение многоцентрового исследования с бóльшим количеством пациентов. Методология его уже подготовлена данным анализом, который позволил нам проводить стратификацию пациентов на группы прогноза и разработать модель определения клинической пользы для каждой из групп в зависимости от применения различных вариантов системной лекарственной терапии – в частности, иммунотерапии. Данная модель основывается на региональных результатах лечения пациентов с НМРЛ и позволяет проводить стратификацию пациентов на группы прогноза.

## Заключение

Эффективность иммунотерапии может существенно различаться между пациентами в сходных по набору прогностических факторов группах. Разработанная нами математическая прогностическая модель, основанная на клинических характеристиках, продемонстрировавших прогностическую роль в конкретной группе пациентов, позволила выделить наиболее чувствительных к данному виду лечения пациентов. В то же время данная модель позволяет оптимизировать финансовую нагрузку на систему здравоохранения в условиях ограниченных ресурсов.

## Список литературы

1. Reck M., Rodriguez-Abreu D., Robinson A. G., Hui R., Csozsi T., Fulop A., Gottfried M., Peled N., Tafreshi A., Cuffe S., O'Brien M., Rao S., Hotta K., Leiby M. A., Lubiniecki G. M., Shentu Y., Ranguwala R., Brahmer J. R., Investigators K. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer // *N Engl J Med.* – 2016. – Nov 10. – Vol. 375, № 19. – P. 1823–1833.
2. Jassem J., de Marinis F., Giaccone G., Vergnenegre A., Barrios C.H., Morise M., Felip E., Oprean C., Kim Y.C., Andric Z., Mocchi S., Enquist I., Komatsubara K., McClelland M., Kuriki H., Villalobos M., Phan S., Spigel D.R., Herbst R.S. Updated Overall Survival Analysis From IMpower110: Atezolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy in Treatment-Naive Programmed Death-Ligand 1-Selected NSCLC // *J Thorac Oncol.* – 2021. – Nov. – Vol. 16, № 11. – P. 1872–1882.
3. Sezer A., Kilickap S., Gumus M., Bondarenko I., Ozguroglu M., Gogishvili M., Turk H.M., Cicin I., Bentsion D., Gladkov O., Clingan P., Sriuranpong V., Rizvi N., Gao B., Li S., Lee S., McGuire K., Chen C.I., Makbaradze T., Paydas S., Nechaeva M., Seebach F., Weinreich D.M., Yancopoulos G.D., Gullo G., Lowy I., Rietschel P. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial // *Lancet.* – 2021. – Feb 13. – Vol. 397, № 10274. – P. 592–604.
4. Paz-Ares L., Ciuleanu T.E., Cobo M., Schenker M., Zurawski B., Menezes J., Richardet E., Bennouna J., Felip E., Juan-Vidal O., Alexandru A., Sakai H., Lingua A., Salman P., Souquet P.J., De Marchi P., Martin C., Perol M., Scherpereel A., Lu S., John T., Carbone D.P., Meadows-Shropshire S., Agrawal S., Oukessou A., Yan J., Reck M. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* – 2021. – Feb. – Vol. 22, № 2. – P. 198–211.

5. Hellmann M.D., Paz-Ares L., Bernabe Caro R., Zurawski B., Kim S.W., Carcereny Costa E., Park K., Alexandru A., Lupinacci L., de la Mora Jimenez E., Sakai H., Albert I., Vergnenegre A., Peters S., Syrigos K., Barlesi F., Reck M., Borghaei H., Brahmer J.R., O'Byrne K.J., Geese W.J., Bbagavatbeeswaran P., Rabindran S.K., Kasinathan R.S., Nathán F.E., Ramalingam S.S. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer // *N Engl J Med.* – 2019. – Nov 21. – Vol. 381, № 21. – P. 2020–2031.
6. Johnson M.L., Cho B.C., Luft A., Alatorre-Alexander J., Geater S.L., Laktionov K., Kim S.W., Ursol G., Hussein M., Lim F.L., Yang C.T., Araujo L.H., Saito H., Reinmuth N., Shi X., Poole L., Peters S., Garon E.B., Mok T., investigators P. Durvalumab With or without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study // *J Clin Oncol.* – 2023. – Feb 20. – Vol. 41, № 6. – P. 1213–1227.
7. Zhao W., Jiang W., Wang H., He J., Su C., Yu Q. Impact of Smoking History on Response to Immunotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Front Oncol.* – 2021. – Vol. 11. – P. 703143.
8. Hong L., Aminu M., Li S., Lu X., Petranovic M., Saad M.B., Chen P., Qin K., Varghese S., Rinsurongkawong W., Rinsurongkawong V., Spelman A., Elamin Y. Y., Negrao M.V., Skoulidis F., Gay C.M., Cascone T., Gandbi S.J., Lin S.H., Lee P.P., Carter B.W., Wu C.C., Antonoff M.B., Sepesi B., Lewis J., Gibbons D.L., Vaporciyan A.A., Le X., Jack Lee J., Roy-Chowdhuri S., Roubort M.J., Gainor J.F., Heymach J.V., Lou Y., Wu J., Zhang J., Vokes N.I. Efficacy and clinicogenomic correlates of response to immune checkpoint inhibitors alone or with chemotherapy in non-small cell lung cancer // *Nat Commun.* – 2023. – Feb 8. – Vol. 14, № 1. – P. 695.
9. Tannock I.F., Amir E., Booth C.M., Niraula S., Ocana A., Seruga B., Templeton A.J., Vera-Badillo F. Relevance of randomised controlled trials in oncology // *Lancet Oncol.* – 2016. – Dec. – Vol. 17, № 12. – P. e560–e567.
10. Huang R.S.P., Carbone D.P., Li G., Schrock A., Graf R.P., Zhang L., Murugesan K., Ross J.S., Tolba K., Sands J., Oxnard G.R., Spigel D. Durable responders in advanced NSCLC with elevated TMB and treated with 1L immune checkpoint inhibitor: a real-world outcomes analysis // *J Immunother Cancer.* – 2023. – Jan. – Vol. 11, № 1.
11. Zhou S., Yang H. Immunotherapy resistance in non-small-cell lung cancer: From mechanism to clinical strategies // *Front Immunol.* – 2023. – Vol. 14. – P. 1129465.
12. Knetki-Wroblewska M., Tabor S., Piorek A., Pluzanski A., Winiarczyk K., Zaborowska-Szmit M., Zajda K., Kowalski D.M., Krzakowski M. Nivolumab or Atezolizumab in the Second-Line Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer? A Prognostic Index Based on Data from Daily Practice // *J Clin Med.* – 2023. – Mar 21. – Vol. 12, № 6.
13. Leena Gandbi, Delvys Rodriguez-Abreu, Shirish Gadgeel, Emilio Esteban, Enriqueta Felip, Flávia De Angelis, Manuel Domine, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer // *N Engl J Med.* – 2018. – May 31. – Vol. 378, № 22. – P. 2078–2092.
14. Luis Paz-Ares, Alexander Luft, David Vicente, Ali Tafreshi, Mahmut Gümiş, Julien Mazières, Barbara Hermes, M.D., et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer // *N Engl J Med.* – 2018. – September 25. – Vol. 379, P. 2040–2051.
15. Shun Lu 1, Jie Wang 2, Yan Yu 3, Xinmin Yu 4, Yanping Hu, et al. Tislelizumab Plus Chemotherapy as First-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous NSCLC (RATIONALE 304): A Randomized Phase 3 Trial // *Thorac Oncol.* – 2021. – Sep. – Vol. 16, № 9. – P. 1512–1522.
16. Mark A Socinski 1, Robert M Jotte 1, Federico Cappuzzo 1, Francisco Orlandi 1, Daniil Stroyakovskiy, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC // *N Engl J Med.* – 2018. – Jun 14. – Vol. 378, № 24. – P. 2288–2301.
17. Miranda Gogishvili, Tamar Melkadze, Tamta Makbaradze, Davit Giorgadze, Mikhail Dvorkin, et al. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial // *Nat Med.* – 2022. – Nov. – Vol. 28, № 11. – P. 2374–2380.
18. Biagio Ricciuti, Xinan Wang, Joao V. Alessi, Hira Rizvi, Navin Mahadevan, et al. Association of High Tumor Mutation Burden in Non-Small Cell Lung Cancers With Increased Immune Infiltration and Improved Clinical Outcomes of PD-L1 Blockade Across PD-L1 Expression Levels // *JAMA Oncol.* – 2022. – Aug 1. – Vol. 8, № 8. – P. 1160–1168.
19. Мoiseенко Ф.В., Волков Н.М., Абдулова Н.Х., Левченко Н.В., Чубенко В.А., и др. Результаты применения иммунотерапевтических препаратов при мелкоклеточном раке легкого в реальной клинической практике // *Злокачественные опухоли.* – 2020. – Вып. 10, № 1. – P. 5–20.
20. Martin Reck, Delvys Rodriguez-Abreu, Andrew G. Robinson, Rina Hui, Tibor Csöszsi. Pembrolizumab versus Chemo-therapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer // *N Engl J Med.* – 2016. – Nov 10. – Vol. 375, № 19. – P. 1823–1833.
21. Gilberto de Castro Jr., Iveta Kudaba, Yi-Long Wu., Gilberto Lopes, Dariusz M Kowalski. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy as First-Line Therapy in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer and Programmed Death Ligand-1 Tumor Proportion Score  $\geq 1\%$  in the KEYNOTE-042 Study // *J Clin Oncol.* – 2023. – Apr 10. – Vol. 41, № 11. – P. 1986–1991.

## References

1. Reck M., Rodriguez-Abreu D., Robinson A. G., Hui R., Csoszi T., Fulop A., et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(19): 1823–33.
2. J Jassem J., de Marinis F., Giaccone G., Vergnenegre A., Barrios C.H., Morise M., et al. Updated Overall Survival Analysis From IMpower110: Atezolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy in Treatment-Naive Programmed Death-Ligand 1-Selected NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2021; 16(11): 1872–82.

3. Sezer A., Kilickap S., Gumus M., Bondarenko I., Ozguroglu M., Gogishvili M., et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2021; 397(10274): 592-604.
4. Paz-Ares L., Ciuleanu T.E., Cobo M., Schenker M., Zurawski B., Menezes J., et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021; 22(2): 198-211.
5. Hellmann M.D., Paz-Ares L., Bernabe Caro R., Zurawski B., Kim S.W., Carcereny Costa E., et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2019; 381(21): 2020-31.
6. Johnson M.L., Cho B.C., Luft A., Alatorre-Alexander J., Geater S.L., Laktionov K., et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. *J Clin Oncol*. 2023; 41(6): 1213-27.
7. Zhao W., Jiang W., Wang H., He J., Su C., Yu Q. Impact of Smoking History on Response to Immunotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2021; 11: 703143.
8. Hong L., Aminu M., Li S., Lu X., Petranovic M., Saad M.B., et al. Efficacy and clinicogenomic correlates of response to immune checkpoint inhibitors alone or with chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Nat Commun*. 2023; 14(1): 695.
9. Tannock I.F., Amir E., Booth C.M., Niraula S., Ocana A., Seruga B., et al. Relevance of randomised controlled trials in oncology. *Lancet Oncol*. 2016; 17(12): e560-e7.
10. Huang R.S.P., Carbone D.P., Li G., Schrock A., Graf R.P., Zhang L., et al. Durable responders in advanced NSCLC with elevated TMB and treated with 1L immune checkpoint inhibitor: a real-world outcomes analysis. *J Immunother Cancer*. 2023; 11(1).
11. Zhou S., Yang H. Immunotherapy resistance in non-small-cell lung cancer: From mechanism to clinical strategies. *Front Immunol*. 2023; 14: 1129465.
12. K Knetki-Wroblewska M., Tabor S., Piorek A., Pluzanski A., Winiarczyk K., Zaborowska-Szmit M., et al. Nivolumab or Atezolizumab in the Second-Line Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer? A Prognostic Index Based on Data from Daily Practice. *J Clin Med*. 2023; 12(6).
13. Leena Gandhi, Delvys Rodriguez-Abreu, Shirish Gadgeel, Emilio Esteban, Enriqueta Felip, Flávia De Angelis, Manuel Domine, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 May 31; 378(22): 2078-2092. Doi: 10.1056/NEJMoa1801005.
14. Luis Paz-Ares, Alexander Luft, David Vicente, Ali Tafreshi, Mahmut Gümüş, Julien Mazières, Barbara Hermes, M.D., et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018 September 25; 379: 2040-2051. Doi: 10.1056/NEJMoa1810865.
15. Shun Lu 1, Jie Wang 2, Yan Yu 3, Xinmin Yu 4, Yanping Hu, et al. Tislelizumab Plus Chemotherapy as First-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous NSCLC (RATIONALE 304): A Randomized Phase 3 Trial. *Thorac Oncol*. 2021 Sep; 16(9): 1512-1522. Doi: 10.1016/j.jtho.2021.05.005.
16. Mark A. Socinski 1, Robert M. Jotte 1, Federico Cappuzzo 1, Francisco Orlandi 1, Daniil Stroyakovskiy, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018 Jun 14; 378(24): 2288-2301. Doi: 10.1056/NEJMoa1716948.
17. Miranda Gogishvili, Tamar Melkadze, Tamta Makbaradze, Davit Giorgadze, Mikbail Dvorkin, et al. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. *Nat Med*. 2022 Nov; 28(11): 2374-2380. Doi: 10.1038/s41591-022-01977-y.
18. Biagio Ricciuti, Xinan Wang, Joao V Alessi, Hira Rizvi, Navin Mahadevan, et al. Association of High Tumor Mutation Burden in Non-Small Cell Lung Cancers With Increased Immune Infiltration and Improved Clinical Outcomes of PD-L1 Blockade Across PD-L1 Expression Levels. *JAMA Oncol*. 2022 Aug 1; 8(8): 1160-1168. Doi: 10.1001/jamaoncol.2022.1981.
19. [Moiseenko F.V., Volkov N.M., Abduloeva N.H., Levchenko N.V., Chubenko V.A., i dr. Rezul'taty primeneniya immunoterapevticheskikh preparatov pri nemelkokletochnom rake legkogo v real'noj klinicheskoy praktike. *Zlokachestvennyye opuholi*. 2020; 10(1)5-20 (In Russ.)]. Doi:10.18027/2224-5057-2020-10-1-5-20.
20. Martin Reck, Delvys Rodriguez-Abreu, Andrew G Robinson, Rina Hui, Tibor Csösz. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10; 375(19): 1823-1833. Doi: 10.1056/NEJMoa1606774.
21. Gilberto de Castro Jr., Iveta Kudaba, Yi-Long Wu., Gilberto Lopes, Dariusz M Kowalski. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy as First-Line Therapy in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer and Programmed Death Ligand-1 Tumor Proportion Score  $\geq 1\%$  in the KEYNOTE-042 Study. *J Clin Oncol*. 2023 Apr 10; 41(11): 1986-1991. Doi: 10.1200/JCO.21.02885.