

# Станет ли неоадьювантная иммунотерапия новой парадигмой лечения больных раком легкого

**К.К. Лактионов**<sup>1,2</sup>, ORCID: 0000-0003-4469-502X, e-mail: lkoskos@mail.ru  
**В.В. Бредер**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-6244-4294, e-mail: vbreder@yandex.ru  
**Д.И. Юдин**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-0620-2696, e-mail: yudinden@mail.ru  
**К.А. Саранцева**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-7817-8429, e-mail: sarantseva@gmail.com  
**Л.В. Лактионова**<sup>3</sup>, ORCID: 0000-0002-5749-9864, e-mail: laktionova@list.ru  
**М.С. Ардзинба**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-8967-7987, e-mail: merabii@mail.ru  
**Е.В. Реутова**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-2154-3376, e-mail: evreutova@rambler.ru  
**А.В. Егорова**<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

<sup>3</sup> Медицинский центр в Коломенском; 115533, Россия, Москва, ул. Высокая, д. 19, корп. 2

## Резюме

Неоадьювантная иммунотерапия – одно из основных исследовательских направлений в онкологии, которое позволяет продвинуться в понимании механизмов действия и поиске предиктивных факторов эффективности иммунотерапии. В раке легкого этот интерес подкреплен успехами монотерапии иммунологическими препаратами и комбинированной иммунохимиотерапии при метастатических формах. Постулат, что неоадьювантной иммунотерапией достигается девитализация опухоли перед хирургическим вмешательством, подтверждается морфологической оценкой операционного материала с градацией противоопухолевого эффекта. Кроме влияния непосредственно на опухолевый очаг, оказывается воздействие на потенциальные микрометастазы. Морфологическая оценка с градацией противоопухолевого эффекта (MPR – значимый патоморфологический ответ, CPR – полный патоморфологический эффект) дает уникальную возможность выявить предикторы эффективности и скорректировать лечебную тактику. Значимый морфологический ответ (MPR – менее 10% жизнеспособных опухолевых клеток в резецированном образце) ассоциирован с лучшей общей выживаемостью. В настоящий момент имеются данные, что назначение неоадьювантной иммунотерапии в монорежиме позволяет достичь MPR в 18–45%, а применение комбинации иммунопрепаратов с химиотерапией увеличивает данный показатель до 32–92%. Неоадьювантная иммунотерапия или ее комбинация с химиотерапией не откладывает хирургическое лечение, но позволяет надеяться на восстановление собственного иммунологического надзора организма и длительного стойкого противоопухолевого эффекта или даже излечения.

**Ключевые слова:** неоадьювантная иммунотерапия, немелкоклеточный рак легкого, ингибиторы контрольных точек

**Для цитирования:** Лактионов К.К., Бредер В.В., Юдин Д.И., Саранцева К.А., Лактионова Л.В., Ардзинба М.С., Реутова Е.В., Егорова А.В. Станет ли неоадьювантная иммунотерапия новой парадигмой лечения больных раком легкого. *Медицинский совет*. 2019;(19):22–29. doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-22-29.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Will neo-adjuvant immunotherapy become a new paradigm in the treatment of lung cancer patients

**Konstantin K. Laktionov**<sup>1,2</sup>, ORCID: 0000-0003-4469-502X; e-mail: lkoskos@mail.ru  
**Valeriy V. Breder**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-6244-4294, e-mail: vbreder@yandex.ru  
**Denis I. Yudin**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-0620-2696, e-mail: yudinden@mail.ru  
**Kseniya A. Sarantseva**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-7817-8429, e-mail: sarantseva@gmail.com  
**Lyudmila V. Laktionova**<sup>3</sup>, ORCID: 0000-0002-5749-9864, e-mail: laktionova@list.ru  
**Merab S. Ardzinba**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-8967-7987, e-mail: merabii@mail.ru  
**Elena V. Reutova**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-2154-3376, e-mail: evreutova@rambler.ru  
**Angelina V. Egorova**<sup>2</sup>

<sup>1</sup> N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 23, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova Str., Moscow, 117997, Russia

<sup>3</sup> Medical center in Kolomenskoye; bldg. 2, 19, Vysokaya Str., Moscow, 115533, Russia

## Abstract

Nowadays neoadjuvant immunotherapy is one of the main research areas in oncology. This interest is supported by the success of check-point inhibitors in treatment of advanced and metastatic lung cancer. The postulate that neoadjuvant immunotherapy achieves tumor devitalization before surgery is confirmed by a morphological assessment of surgical material with a gradation of the antitumor effect. In addition to affecting directly to the tumor, it also affects at potential micrometastases. A morphological

assessment with a gradation of the antitumor effect (MPR – a major pathomorphological response, CPR – a complete pathomorphological response) provides a unique opportunity to identify predictors of effectiveness and adjust the treatment tactic. A major morphological response (MPR – less than 10% of viable tumor cells in the tumor tissue) is associated with better overall survival. Currently, there is evidence that the appointment of neoadjuvant immunotherapy in mono mode allows you to achieve MPR in 18–45%, and the use of a combination of immunotherapy with chemotherapy increases it to 32–92%. Neoadjuvant immunotherapy or combination with chemotherapy does not postpone surgical treatment but allows us to achieve the better result.

**Keywords:** neoadjuvant immunotherapy, non-small cell lung cancer, checkpoint inhibitors

**For citation:** Laktionov K.K., Breder V.V., YUdin D.I., Sarantseva K.A., Laktionova L.V., Ardzinba M.S., Reutova E.V., Egorova A.V. Will neo-adjuvant immunotherapy become a new paradigm of treatment of lung cancer patients. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(19):22-29. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-22-29.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

У пациентов с ранними стадиями рака легкого, которые получили хирургическое лечение, 5-летняя выживаемость составляет около 50% с последующим развитием отдаленных метастазов. Даже при полностью резецированных опухолях менее 1 см без поражения региональных лимфатических узлов пациенты имеют неоптимальный прогноз: 8% пациентов умирают от заболевания в течение 5 лет и у более 25% пациентов с I стадией опухоль рецидивирует в течение 5 лет [1–3].

В терапии рака легкого неоадьювантные подходы впервые были использованы у пациентов с местно-распространенным НМРЛ с признаками поражения медиастинальных лимфатических узлов. Hilaris et al. и Faber et al. показали, что у большинства пациентов, получавших комплексную терапию (неоадьювантная терапия + хирургия), результаты лечения улучшились по сравнению с группой только хирургического лечения, а в ряде случаев в операционном материале отмечался полный патоморфоз [4, 5]. Рандомизированные исследования Rosell et al., Roth et al., Pisters et al., Felip et al. и Scagliotti et al., сравнивающие неоадьювантную терапию с только хирургическим лечением, продемонстрировали улучшение общей выживаемости при комплексном лечении [6–10]. Метаанализ рандомизированных исследований неоадьювантной терапии показал достоверное улучшение выживаемости со снижением риска смерти на 20%, что приравнивается к преимуществу выживания 5% в течение 5 лет [11]. Полученные результаты подтверждают целесообразность данного подхода в терапии рака легкого.

## УСПЕХИ ИММУНОТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО НМРЛ

В целом лечение рака легкого остается актуальнейшей задачей, а неудовлетворенность результатами заставляет клиницистов двигаться вперед в поиске новых стратегий. Иммуноterapia прочно вошла в онкологическую практику. Успехи в лечении распространенных и метастатических опухолей различной локализации позволяют надеяться на улучшение результатов

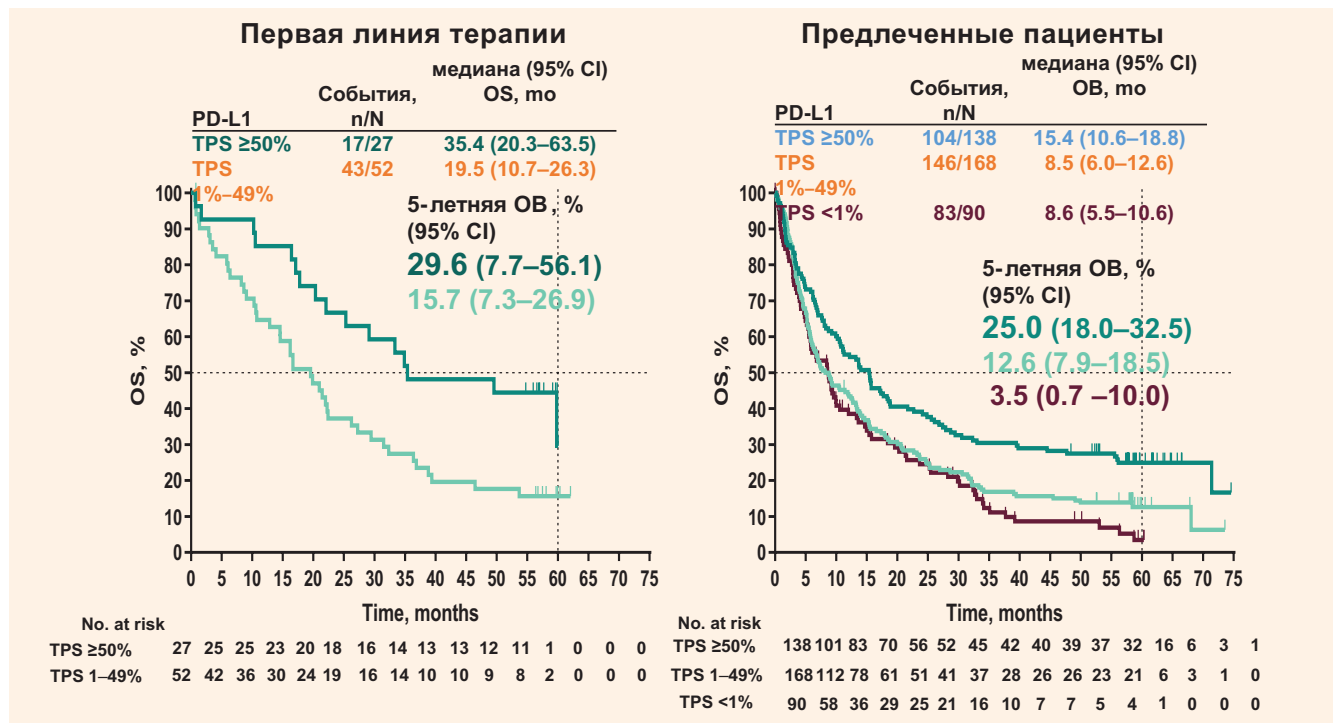
лечения рака в целом. Безусловно, есть много вопросов, которые требуют осмысления и более глубокого изучения. Воздействуя на иммунную систему и опосредованно на опухоль и микроокружение, мы вправе ожидать восстановления иммунологического надзора организма и длительного стойкого эффекта или даже излечения. Вопрос результативности, вероятно, находится в плоскости воздействия на основной действующий механизм у конкретного индивидуума. К сожалению, не все ожидания сегодня оправдались, невысокая эффективность ингибиторов чек-пойнтов (анти-CTLA-4, анти-PD-1, анти-PD-L1), около 30%, заставляет нас искать новые пути и комбинации с традиционными методами (химиотерапия, таргетная терапия, лучевая терапия). Обновленные данные рандомизированного исследования KEYNOTE-001, представленные на ASCO-2019 Edward B. et al. [12], продемонстрировали 5-летнюю общую выживаемость пациентов с распространенным НМРЛ при применении пембролизумаба 29,6% в 1-й линии терапии и 25% – в последующих линиях терапии (рис. 1). Результаты использования ниволумаба у пациентов с НМРЛ во второй линии терапии представлены в отчетах по рандомизированному исследованию CheckMate 017 и 057 Brahmer J. et al. [13]. Четырехлетняя общая выживаемость составила 48% (рис. 2). Результаты исследования I фазы PCD4989 атезолизумаба в терапии НМРЛ Horn L. et al. (2018) показали 3-летнюю выживаемость 28% (рис. 3) [14].

Во всех представленных исследованиях обращает на себя внимание длительный эффект терапии у пациентов, переживших два года. Потенциально формируется группа с перспективой на длительный контроль над болезнью или на излечение.

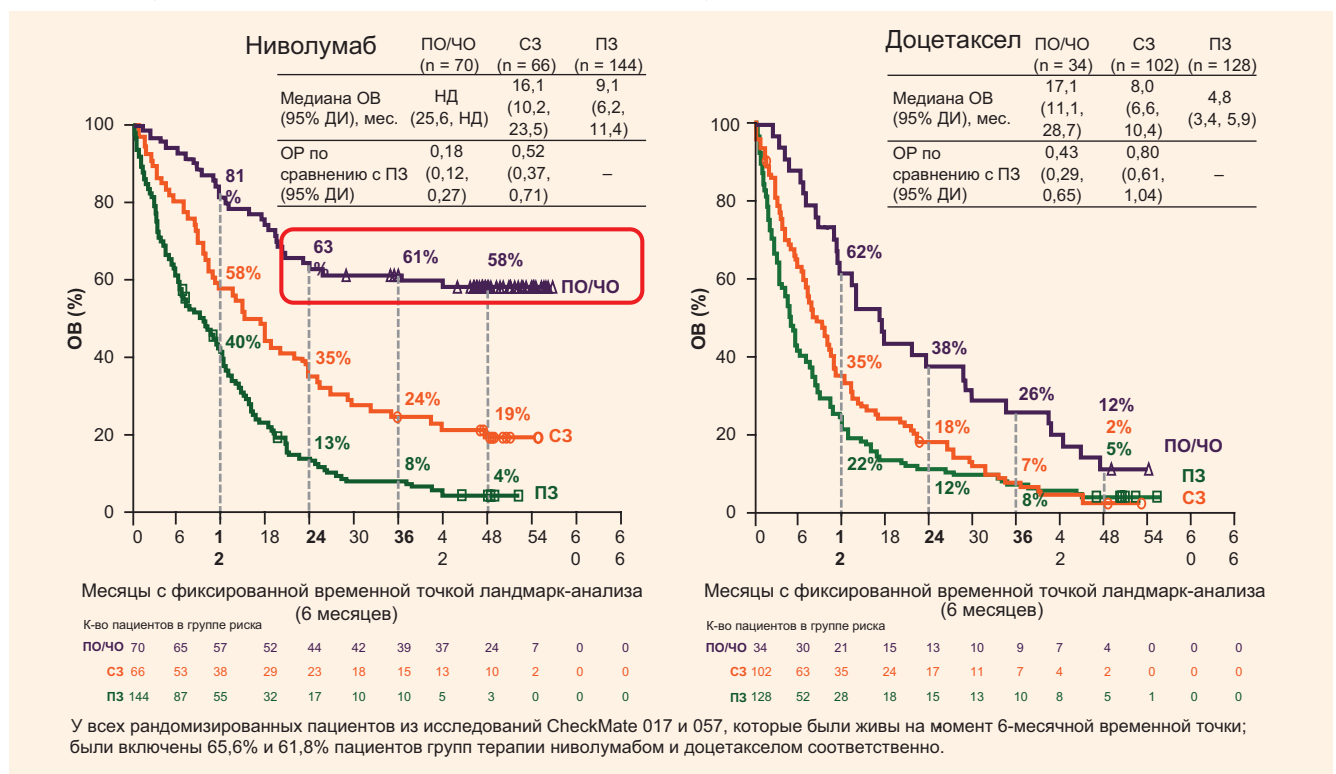
Последние годы углубленно изучаются и позиционируются как приоритетные направления – мультимодальные подходы: иммуноterapia + химиотерапия, иммуноterapia + иммуноterapia, химиотерапия + радиотерапия + иммуноterapia. Но пожалуй, самым многообещающим является неоадьювантное использование иммунотерапии при локализованных и местно-распространенных опухолевых процессах.

Во-первых, это научно-познавательный интерес, позволяющий глубже понять логику восстановления

- **Рисунок 1.** Результаты применения пембролизумаба у пациентов с распространенным НМРЛ, 5-летняя общая выживаемость, данные исследования Keynote 001 (Edward B. Garon, Abstract LBA9015: Five-year long-term overall survival for patients with advanced NSCLC treated with pembrolizumab: Results from KEYNOTE-001, ASCO-2019)
- **Figure 1.** Results of pembrolizumab application in patients with common NSCLC, 5-year overall survival rate, data from Keynote 001 study (Edward B. Garon, Abstract LBA9015: Five-year long-term overall survival for patients with advanced NSCLC treated with pembrolizumab: Results from KEYNOTE-001, ASCO-2019)

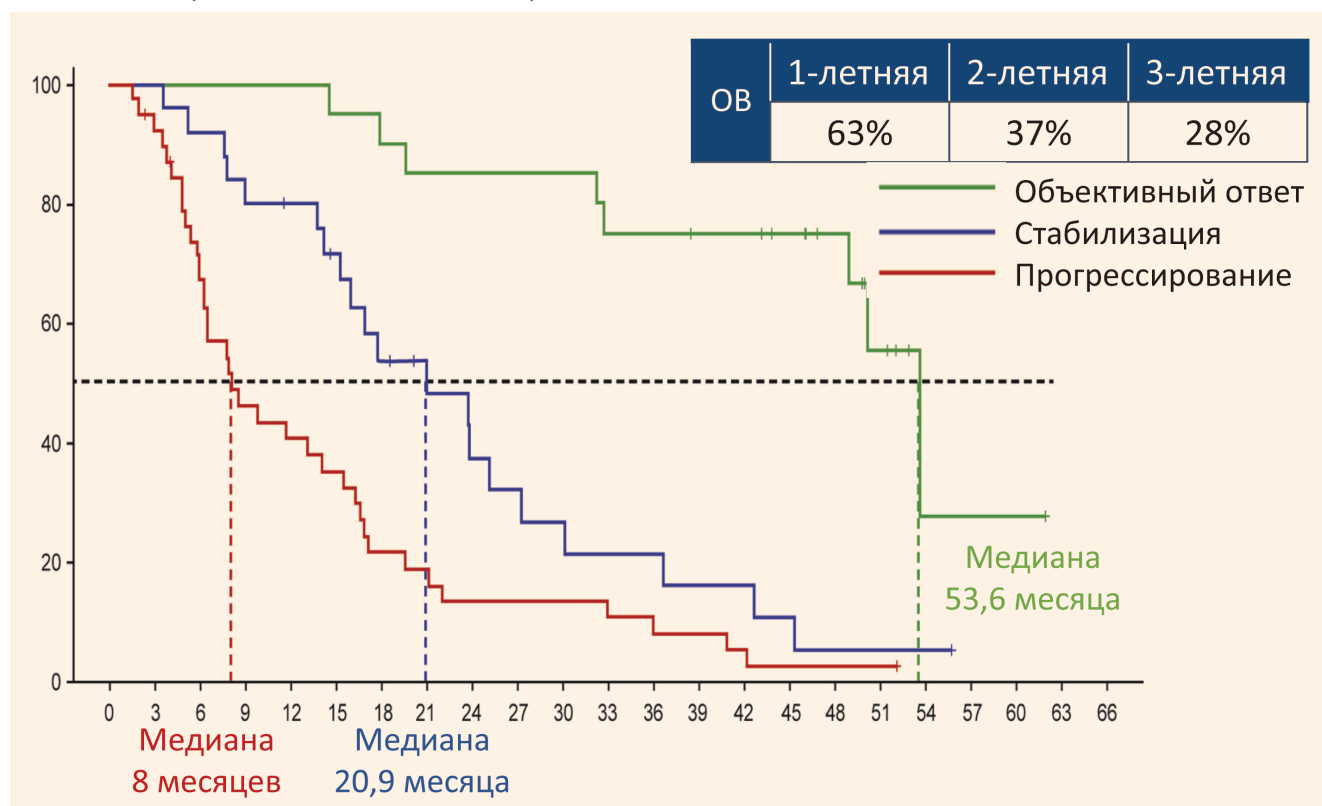


- **Рисунок 2.** Результаты общей выживаемости у пациентов с распространенным НМРЛ при использовании ниволумаба по данным CheckMate 017 и 057 (Brahmer J. et al. Presented at AACR-2019, abstr. CT195)
- **Figure 2.** Results of total survival rate in patients with common NSCLC when using nivolumab according to CheckMate 017 and 057 data (Brahmer J. et al. Presented at AACR-2019, abstr. CT195)



● **Рисунок 3.** Результаты общей выживаемости у пациентов с распространенным НМРЛ на терапии атезолизумабом (исследование I фазы PCD4989; Horn L. et al. European Journal of Cancer 101, 2018)

● **Figure 3.** Results of overall survival rate in patients with common NSCLC in atezolizumab therapy (Phase I study PCD4989; Horn L. et al. European Journal of Cancer 101, 2018)



иммунного контроля на ранних стадиях болезни с минимальными биологическими нарушениями. На сегодняшний день очень много белых пятен в понимании механизмов действия и причин неэффективности иммунотерапии. Иммунная система, как истинная система гомеостаза, имеет множественные механизмы реализации эффектов и их регулирования. Любой процесс осуществляется несколькими путями, которые могут контролировать друг друга конкурентным способом или по обратной связи. Опухоль также имеет различные механизмы ускользания от иммунного ответа: биологические свойства опухоли (мутационная нагрузка, экспрессия ингибирующих молекул, опухолевые инфильтрирующие лимфоциты), взаимодействие иммунных клеток с опухолевыми на всех этапах цикла «иммунитет – опухоль», влияние микроокружения, факторы хемотаксиса и, возможно, еще много аспектов (рис. 4) [15].

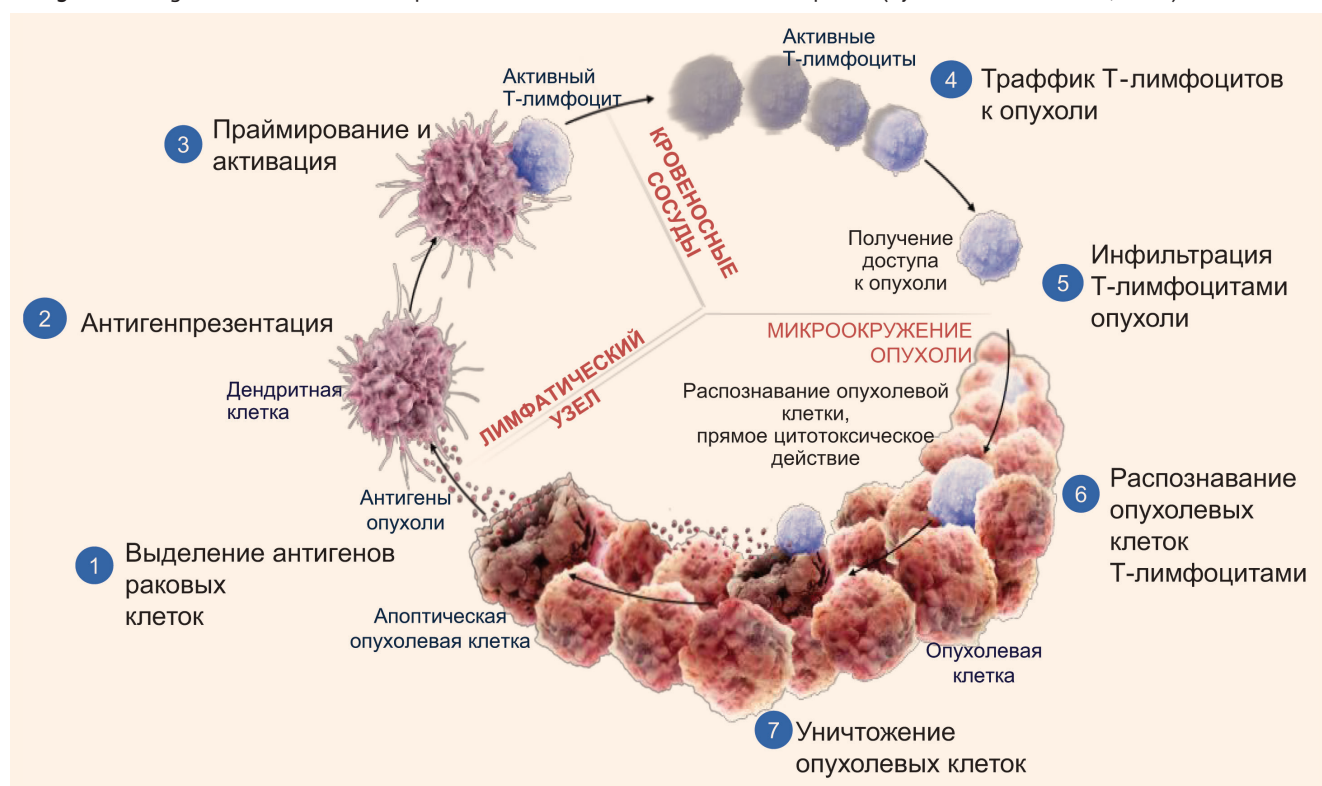
Назначая комбинацию разных препаратов, мы преследуем различные цели (увеличить антигенность опухоли под действием цитотоксических препаратов, повысить радиочувствительность опухолевых клеток с помощью химио- и иммунотерапии и т.д.) или стараемся перекрыть максимум существующих у конкретного индивидуума механизмов иммунологического контроля. Однако такие эмпирические подходы хоть и хороши, но не всегда максимально эффективны.

### НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ НМРЛ

Неоадьювантная иммунотерапия даст реальную возможность обогатить наши знания по механизмам действия и индивидуальным особенностям опухоли. Сравнение дооперационного и операционного материала даст возможность проанализировать пути реализации эффекта иммунотерапии с учетом исходных характеристик опухоли. Кроме того, изучение операционного материала позволит оценить оставшийся жизнеспособный клон клеток опухоли с оценкой механизмов резистентности: собственные генетические нарушения и анализ микроокружения, а также позволит выработать новые стратегии лечения с учетом резистентности. Например, комбинация лекарственных воздействий на Т-клеточное звено (адаптивный иммунитет) и НК-клетки (врожденный иммунитет) представляется перспективной.

Во-вторых, морфологическая оценка с градацией противоопухолевого эффекта (MPR – значимый патоморфологический ответ, CPR – полный патоморфологический эффект) дает уникальную возможность выявить предикторы эффективности и скорректировать лечебную тактику. Значимый морфологический ответ (MPR – менее 10% жизнеспособных опухолевых клеток в резецированном образце) ассоциирован с лучшей общей выживаемостью, однако стандартизация определения MPR в рутинной практике не достигнута.

● **Рисунок 4.** Этапы формирования и реализации иммунного противоопухолевого ответа (по Chen and Mellman, 2013)  
 ● **Figure 4.** Stages of formation and implementation of immune antitumor response (by Chen and Mellman, 2013)



Как видно из данных, представленных в *таблице*, назначение неоадьювантной иммунотерапии в монорежиме позволяет достичь MPR в 18–45%, а применение комбинации иммунопрепаратов с химиотерапией увеличивает данный показатель до 32–2%.

В несравнительном открытом многоцентровом исследовании второй фазы по оценке эффективности сочетания химиотерапии и иммунотерапии в неоадьювантном режиме у пациентов с операбельным НМРЛ IIIA ст. M. Provencio et al. показали, что MPR и CPR составили 82,9

и 70,5% соответственно [20]. Надо обратить внимание, что частичные и полные клинические ответы по RECIST в этой группе пациентов были достигнуты в 72 и 6,5%, а стабилизация – в 17,5%, что свидетельствует о низкой специфичности рентгенологической оценки. Перспективным представляется использование ПЭТ для контроля за эффективностью, что является в настоящий момент предметом исследований.

В случае если выраженность патоморфологического ответа будет доказана как прогностический фактор,

● **Таблица.** Анализ эффективности применения неоадьювантной иммунотерапии у больных раком легкого  
 ● **Table.** Analysis of the efficacy of neoadjuvant immunotherapy in patients with lung cancer

Исследование	Число прооперированных пациентов	Стадия	Иммунопрепарат	Количество введений	MPR	RESIST ORR
LCVC3 [16]	84	IB-III B	атезолизумаб	2	18% (10–28%)	7%
NEOSTAR [17]						
Arm A	23	IA-III A	ниволумаб	3	17 (5–39%)	22%
Arm B	21	IA-III A	ниволумаб + ипилимуаб	3	33 (15–57%)	19%
Forde et al. [18]	20	IB-III A	ниволумаб	2	45 (23–68%)	10%
<b>Исторический контроль</b>						
Chat et al. [19]	41	IB-III A	цисплатин + доцетаксел + бевацизумаб	4	27 (15–43%)	45%
<b>Иммуноterapia + химиотерапия</b>						
NADIM [20]	30	III A	ниволумаб + карбоплатин + паклитаксел	3	80 (61–92%)	70%
Shu et al. [21]	11	IB-III A	атезолизумаб + карбоплатин + НАБ-паклитаксел	2	64% (32–88%)	73%

MPR – значимый патоморфологический ответ; RECIST ORR – объективный ответ по системе оценки RECIST.



сроки внедрения результатов клинических исследований в практику сократятся в два раза по сравнению с адъювантными исследованиями, что чрезвычайно важно в условиях потребности в новых эффективных лечебных подходах.

В-третьих, неоадъювантные режимы и доступность морфологического материала открывают дополнительные возможности по изучению биомаркеров, внедрение которых в практику позволит повысить результативность иммунотерапии с распределением пациентов по ожидаемой эффективности и рискам развития иммуноопосредованных осложнений. Поиск и внедрение предикторов – актуальнейшая задача клинической онкологии с учетом стоимости лечения и широты применения практически во всех когортах пациентов.

Очевидным влиятельным фактором является то, что неоадъювантной иммунотерапией достигается девитализация опухоли перед хирургическим вмешательством. Кроме влияния непосредственно на опухолевый очаг с его уменьшением и переводом неоперабельного состояния в операбельное, оказывается воздействие на потенциальные микрометастазы.

Надо отметить, что в ряде случаев неоадъювантная терапия позволит уменьшить объем резекции легочной паренхимы, что значимо для переносимости хирургического вмешательства и последующих длительности и качества жизни.

Неоадъювантная терапия дает время для реализации субклинических метастазов (при их наличии) и в ряде случаев избавляет пациента от ненужного хирургического вмешательства.

Важный иммунологический аспект: применение иммунотерапии в неоадъювантном режиме может быть эффективнее адъюванта у пациентов с резектабельными опухолями, т. к. операция сопровождается систематической медиастинальной лимфодиссекцией и исключает в дальнейшем участие дренирующих непораженных лимфоузлов в формировании локального иммунного ответа.

В свете актуальной постановки вопроса о качестве жизни онкологических пациентов надо отметить, что переносимость неоадъювантной терапии лучше, чем адъювантной, тем более что в некоторых случаях адъювантная терапия непереносима совсем. Особенно это важно пациентам старших возрастов, которые имеют несколько коморбидных заболеваний, в т. ч. сердечно-сосудистые и бронхолегочные. Период неоадъювантной терапии позволяет выявить скрытую сопутствующую патологию, компенсировать ее, тем самым снизив риски операции и послеоперационного периода.

Необходимо отметить, что эффективная неоадъювантная терапия повышает приверженность пациента к адъювантному лечению. Для российских пациентов, имеющих низкий приоритет здоровья и зачастую немотивированных на финансовые, физические и эмоциональные затраты на лечение, это является особенно актуальным фактором. Кроме того, пациенты с плоскоклеточным раком легкого имеют длительный стаж курения и интервал


отказа от курения при неоадъювантном лечении до хирургического вмешательства является функционально значимым для них и улучшает течение послеоперационного периода.

Успех исследований неоадъювантных режимов иммунотерапии во многом зависит от мультидисциплинарного подхода, и особенно от привлечения к сбору и анализу данных торакальных хирургов и морфологов. Неоадъювантная химиотерапия при ранней стадии рака легкого улучшает безрецидивную и общую выживаемость в той же степени, что и адъювантная химиотерапия. Сегодня клиницистам нужны дополнительные данные, чтобы определить, могут ли критерии патологического ответа, такие как MPR или pCR, служить конечной точкой исследования. Для получения данных и стандартизации методов медицинскому сообществу необходимо использовать определение MPR и pCR во всех текущих и запланированных неоадъювантных исследованиях иммунотерапии, таргетной терапии и комбинированной терапии. Стоит задача выявления взаимосвязи MPR и pCR с клиническими критериями: безрецидивной и общей выживаемостью, которую можно решить только метаанализом. Важным аспектом является изучение остаточного клона опухолевых клеток в послеоперационном материале, чтобы выявить причины сохранения жизнеспособности клеток и механизмы резистентности, которые помогут модифицировать последующие адъювантные подходы.

Включение хирургического этапа представляется крайне важным для элиминации жизнеспособных, а главное, резистентных к терапии опухолевых клеток, которые являются потенциальным источником будущей прогрессии. Такой комплексный подход, безусловно, отразится на отдаленных результатах лечения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сегодня неоадъювантная иммунотерапия является основным исследовательским направлением по проблеме рака легкого, которое может дать максимум информации о биологических механизмах развития опухоли, взаимодействии с иммунной системой и микроокружением, понимании механизмов резистентности и путей их преодоления. Изучение дооперационного и операционного материала с использованием секвенирования и других биологических тестов позволит выявить новые биомаркеры, определяющие эффективность терапии и селекцию пациентов в разные группы лечения. Этот подход определит научные разработки в онкологии на ближайшую перспективу.

Главные цели неоадъювантных исследований – помочь большему числу пациентов выявить эффективные биомаркеры, которые могут улучшить результаты после радикальной операции, и ускорить внедрение в клиническую практику новых лекарственных препаратов. 

Поступила / Received 13.10.2019  
Отрецензирована / Review 29.10.2019  
Принята в печать / Accepted 05.11.2019

## Список литературы / References

- Eberhardt W.E., Mitchell A., Crowley J., Kondo H., Kim Y.T., Turrisi A. 3rd, Goldstraw P., Rami-Porta R. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the M descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2015;10(11):1515–22. doi: 10.1097/JTO.0000000000000673.
- Asamura H., Chansky K., Crowley J., Goldstraw P., Rusch V.W., Vansteenkiste J., et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming 8th edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2015;10(10):1675–1684. doi: 10.1097/JTO.0000000000000678.
- Rami-Porta R., Bolejack V., Crowley J., Ball D., Kim J., Lyons G., et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revisions of the T descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2015;10(10):990–1003. doi: 10.1097/JTO.0000000000000559.
- Hilaris B.S., Gomez J., Nori D., Anderson L.L., Martini N. Combined surgery, intraoperative brachytherapy, and postoperative external radiation in stage III non-small cell lung cancer. *Cancer.* 1985;55(5):1226–1231. doi: 10.1002/1097-0142(19850315)55:5<1226::aid-cncr2820550614>3.0.co;2-6.
- Faber L.P., Kittle C.F., Warren W.H., Bonomi P.D., Taylor S.G. 4th, Reddy S., Lee M.S. Preoperative chemotherapy and irradiation for stage III non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1989;47(6):669–675; discussion 676–667. doi: 10.1016/0003-4975(89)90115-x.
- Rosell R., Gomez-Codina J., Camps C., Maestre J., Padille J., Cantó A., et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 1994;330(1):153–158. doi: 10.1056/NEJM199401203300301.
- Roth J.A., Fossella F., Komaki R., Ryan M.B., Putnam J.B. Jr., Lee J.S., et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86(6):673–680. doi: 10.1093/jnci/86.9.673.
- Pisters K.M., Vallieres E., Crowley J.J., Franklin W.A., Bunn P.A. Jr., Ginsberg R.J., Putnam J.B. Jr., Chansky K., Gandara D. Surgery with or without preoperative paclitaxel and carboplatin in early-stage non-small-cell lung cancer: Southwest Oncology Group Trial S9900, an intergroup, randomized, phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(18):1843–1849. doi: 10.1200/JCO.2009.26.1685.
- Felip E., Rosell R., Maestre J.A., Rodríguez-Paniagua J.M., Morán T., Astudillo J., Alonso G. et al. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(18):3138–3145. doi: 10.1200/JCO.2009.27.6204.
- Scagliotti G.V., Pastorino U., Vansteenkiste J.F., Spaggiari L., Facciolo F., Orlovski T.M., et al. Randomized phase III study of surgery alone or surgery plus preoperative cisplatin and gemcitabine in stages IB to IIIA non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(1):172–178. doi: 10.1200/JCO.2010.33.7089.
- Burdett S., Stewart L., Auferin A., Pignon J.P. Chemotherapy in non-small-cell lung cancer: an update of an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2005;23(9):924–925. author reply 925–926. doi: 10.1200/JCO.2008.17.7162.
- Garon E.B., Hellmann M.D., Costa E.C., et al. Five-year long-term overall survival for patients with advanced NSCLC treated with pembrolizumab: Results from KEYNOTE-001. *J Clin Oncol.* 2019 (suppl; abstr LBA9015). doi: 10.1200/JCO.2019.37.18\_suppl.LBA9015.
- Brahmer J., Borghaei H., Ramalingam S.S., Horn L., Holgado E., Pluzanski A., Burgioet M. et al. Abstract CT195: Long-term survival outcomes with nivolumab (NIVO) in pts with previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Impact of early disease control and response. *Conference: Proceedings: AACR Annual Meeting. 2019; March 29-April 3, 2019; Atlanta, GA.* doi: 10.1158/1538-7445.AM2019-CT195.
- Horn L., Gettinger S., Gordon M., Herbst R., Gandhi L., Felip E. et al. Safety and clinical activity of atezolizumab monotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer: final results from a phase I study. *European Journal of Cancer.* 2018;101(1):201–209. doi: 10.1016/j.ejca.2018.06.031.
- Chen D.S., Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity.* 2013;39(1):1–10. doi: 10.1016/j.immuni.2013.07.012.
- Rusch V., Chaff J., Johnson B., Wistuba I., Kris M., Lee J. et al. Neoadjuvant atezolizumab in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): Initial results from a multicenter study (LCMC3). *Journal of Clinical Oncology.* 2018;36(15\_suppl):8541–8541. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.8541.
- Cascone T., William W.N., Weissferdt A., Leung C.H., Federico L., Haymaker C. et al. Neoadjuvant nivolumab (N) or nivolumab plus ipilimumab (NI) for resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): Clinical and correlative results from the NEOSTAR study. *J Clin Oncol.* 2019;37(37):ASCO#8504. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.8504.
- Forde P.M., Chaff J.E., Smith K.N., Anagnostou V., Cottrell T., Hellmann M., Zahurak M., Yang S. et al. Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(21):1976–1986. doi: 10.1056/NEJMoa1716078.
- Chaff J.E., Rusch V., Ginsberg M.S., Paik P.K., Finley D.J., Kris M.G., et al. Phase II trial of neoadjuvant bevacizumab plus chemotherapy and adjuvant bevacizumab in patients with resectable nonsquamous non-small-cell lung cancers. *J Thorac Oncol.* 2013;8(8):1084–1090. doi: 10.1097/JTO.0b013e31829923ec.
- Provencio M., Nadal E., Insa A., García Campelo R., Huidobro G., Domine M. et al. WCLC 2018 Abstract OA01.05. Available at: <https://advisin-sight.springer.com/trials/700281155>.
- Shu C., Grigg C., Chiuzan C., Garofano R., Patel V., Hernandezet S. et al. Neoadjuvant atezolizumab + chemotherapy in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology.* 2018;36(15\_suppl):8532–8532. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.8532.

## Информация об авторах:

**Лактионов Константин Константинович**, д.м.н., профессор, заведующий отделением химиотерапии №1 торако-абдоминального отдела, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; e-mail: lkoskos@mail.ru

**Бредер Валерий Владимирович**, д.м.н., ведущий научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; e-mail: vbredr@yandex.ru

**Юдин Денис Иванович**, к.м.н., старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; e-mail: yudinden@mail.ru

**Саранцева Ксения Андреевна**, к.м.н., врач-онколог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; e-mail: sarantsevaka@gmail.com

**Лактионова Людмила Валентиновна**, д.м.н., профессор кафедры восстановительной медицины, Федеральное медико-биологическое агентство России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, 30; заместитель генерального директора по медицинской части, ЗАО «Медицинский центр в Коломенском»; 115533, Россия, Москва, ул. Высокая, д. 19, корп. 2; e-mail: laktionova@list.ru

**Ардинба Мераб Сергеевич**, к.м.н., врач, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; e-mail: merabii@mail.ru

**Реутова Елена Валерьевна**, к.м.н., старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; e-mail: evreutova@rambler.ru

**Егорова Ангелина Владимировна**, к.м.н., доцент, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

#### **Information about the authors:**

**Konstantin K. Laktionov**, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Chemotherapy No.1 of the Thoraco-Abdominal Department, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia; e-mail: lkoskos@mail.ru

**Valeriy V. Breder**, Dr. of Sci. (Med), Leading Researcher, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia; e-mail: vbreder@yandex.ru

**Denis I. Yudin**, Cand. of Sci. (Med), Senior Researcher, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia; e-mail: yudinden@mail.ru

**Kseniya A. Sarantseva**, Cand. of Sci. (Med), Oncologist, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia; e-mail: sarantsevaka@gmail.com

**Lyudmila V. Laktionova**, Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Restorative Medicine, Federal Medical and Biological Agency of Russia; 30, Volokolamskoe shosse, Moscow, 123182, Russia; Deputy General Director for Medical Affairs, CJSC «Medical center in Kolomenskoye»; bldg. 2, 19, Vysokaya Str., Moscow, 115533, Russia; e-mail: laktionova@list.ru

**Merab S. Ardzinba**, Cand. of Sci. (Med), Oncologist, Oncological Department of Medicinal Methods of Treatment No. 17 (chemotherapeutic), Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia; e-mail: merabii@mail.ru

**Elena V. Reutova**, Cand. of Sci. (Med), Senior Researcher, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia; e-mail: evreutova@rambler.ru

**Angelina V. Egorova**, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor, Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy of the Medical Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova Str., Moscow, 117997, Russia