

Клинический случай длительного применения атезолизумаба и бевацизумаба в первой линии лечения рецидива немелкоклеточного рака легкого

О.А. Розонова✉, ORCID: 0000-0003-4980-0175, e-mail: rozonova.aa@yandex.ru

И.Я. Базаева, e-mail: irinabazaeva@rambler.ru

В.А. Горбунова, ORCID: 0000-0003-0703-2550, e-mail: veragorbounova@mail.ru

Е.В. Артамонова, ORCID: 0000-0001-7728-9533, e-mail: artamonovae@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме

В онкологии рак легкого до сих пор является лидером по уровню заболеваемости и смертности как среди мужчин, так и среди женщин. Пятилетняя выживаемость при раке легкого остается одной из самых низких среди онкологических заболеваний и варьирует в пределах от 5 до 15% в разных странах.

Изучение новых направлений в лечении данной нозологии является чрезвычайно актуальной проблемой. Наиболее частым гистологическим вариантом является немелкоклеточный рак легкого. Наличие драйверных мутаций (*EGFR*, *ALK*, *ROS1*) дает возможность использования у таких пациентов таргетной терапии. Однако при отсутствии драйверных мутаций основой лечения диссеминированного немелкоклеточного рака легкого до настоящего времени остается химиотерапия, которая обладает низкой эффективностью, составляющей в первой линии лечения всего около 30%. Перспективным подходом к лечению данной группы пациентов является применение иммунотерапии, в частности ингибиторов иммунных контрольных точек PD-1 и PD-L1. В крупных рандомизированных международных клинических исследованиях в первой линии лечения показали свою эффективность пембролизумаб и атезолизумаб, во второй линии – ниволумаб. Причем по данным метаанализов по изучению эффективности и безопасности иммунотерапии ингибиторы PD-L1 (атезолизумаб, авелумаб и дурвалумаб) обладают более низким профилем токсичности по сравнению с ингибиторами PD-1 (пембролизумаб и ниволумаб).

В данной работе представлено клиническое наблюдение эффективного лечения пациента с диссеминированным неплазматическим немелкоклеточным раком легкого комбинацией атезолизумаба с бевацизумабом и химиотерапией. Достигнутый у данного пациента частичный эффект лечения сохраняется в течение 3 лет без развития неприемлемой токсичности.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, аденокарцинома легкого, иммунотерапия, атезолизумаб, бевацизумаб

Для цитирования: Розонова О.А., Базаева И.Я., Горбунова В.А., Артамонова Е.В. Клинический случай длительного применения атезолизумаба и бевацизумаба в первой линии лечения рецидива немелкоклеточного рака легкого. *Медицинский совет*. 2020;(9):242–247. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-242-247.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical case of long-term use of atezolizumab and bevacizumab in the first-line treatment of recurrence of non-small cell lung cancer

Olga A. Rozonova✉, ORCID: 0000-0003-4980-0175, e-mail: rozonova.aa@yandex.ru

Irina Y. Bazaeva, e-mail: irinabazaeva@rambler.ru

Vera A. Gorbunova, ORCID: 0000-0003-0703-2550, e-mail: veragorbounova@mail.ru

Elena V. Artamonova, ORCID: 0000-0001-7728-9533, e-mail: artamonovae@mail.ru

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, 115478, Moscow, Russia

Abstract

Lung cancer still holds the leading position in terms of morbidity and mortality, both among men and women. The five-year survival rate for lung cancer is one of the lowest among cancers and varies from 5% to 15% for different countries.

The study of new directions in the treatment of this nosology is an extremely urgent problem at the present time. The most common histological variant is non-small cell lung cancer. The presence of driver mutations (*EGFR*, *ALK*, *ROS1*) makes it possible to use targeted therapy in these patients. However, in the absence of driver mutations, the treatment of disseminated non-small cell lung cancer is still based on chemotherapy, which has a low efficiency, making up only about 30% in the first line of treatment. A promising approach to the treatment of this group of patients is the use of immunotherapy, in particular anti-PD-1 and anti-PD-L1 checkpoint-inhibitors. In large randomized international clinical trials, pembrolizumab and atezolizumab were shown to be effective in the first line of treatment, and nivolumab in the second line of treatment. Moreover, according to meta-analyses on the effectiveness and safety of immunotherapy, PD-L1 inhibitors (atezolizumab, avelumab, and durvalumab) have a lower toxicity profile compared to PD-1 inhibitors (pembrolizumab and nivolumab).

This article presents a clinical observation of effective treatment of a patient with disseminated non-squamous non-small cell lung cancer with a combination of atezolizumab with bevacizumab and chemotherapy. The partial effect of treatment achieved in this patient is maintained for 3 years without the unacceptable toxicity.

Keywords: non-small cell lung cancer, adenocarcinoma of the lung, immunotherapy, atezolizumab, bevacizumab

For citation: Rozonova O.A., Bazaeva I.Y., Gorbunova V.A., Artamonova E.V. Clinical case of long-term use of atezolizumab and bevacizumab in the first-line treatment of recurrence of non-small cell lung cancer. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(9):242–247. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-242-247.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В России, по данным на 2018 г., рак трахеи, бронхов и легкого занимает 1-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди мужского населения (16,9%) и 10-е место среди женского населения (4,0%) [1]. Кроме того, рак легкого остается одной из основных причин смертности от онкологических заболеваний. Существенной проблемой является позднее выявление заболевания в связи с бессимптомным течением болезни на ранних стадиях. Большинство случаев ранней диагностики рака легкого являются случайной находкой при обследовании [2]. В 41% случаев на момент диагностики пациенты имеют уже IV стадию заболевания, а летальность в течение первого года составляет около 49% [1]. Пятилетняя выживаемость также является одной из самых низких среди онкологических заболеваний, составляя от 5 до 15% в разных странах [3].

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) встречается примерно в 80% случаев и представляет собой морфологически неоднородную группу: аденокарцинома и плоскоклеточный рак составляют 85%, редкие формы – 15%. При этом в возрастной группе до 59 лет основным гистологическим вариантом является аденокарцинома, а у лиц старше 60 лет превалирует плоскоклеточный рак [2, 4]. Основой тактики лечения метастатического НМРЛ при отсутствии драйверных мутаций (*EGFR*, *ALK*, *ROS1*) остается химиотерапия. При этом эффективность первой линии химиотерапии при НМРЛ составляет примерно 30%, а медиана общей выживаемости не превышает 10–12 мес. [5, 6].

Определенный прорыв в лечении рака легкого связан с появлением иммуноонкологических препаратов, в частности ингибиторов иммунных контрольных точек PD-1 и PD-L1.

В исследовании II/III фазы KEYNOTE-010 ($n = 1034$) проводилась оценка эффективности и безопасности пембролизумаба в двух дозовых режимах 2 и 10 мг/кг в сравнении с доцетакселом у пациентов с положительной экспрессией PD-L1 во второй линии терапии. Пембролизумаб показал преимущество в медиане общей выживаемости. Она составила 10,4 мес. для пембролизумаба в дозе 2 мг/кг, 12,7 мес. – для пациентов, получивших пембролизумаб в дозе 10 мг/кг, 8,5 мес. – для доцетаксела [7].

Преимущество пембролизумаба по сравнению с химиотерапией в первой линии лечения было продемонстрировано в двух исследованиях KEYNOTE-024 и KEYNOTE-042, по результатам которых медиана общей выживаемости в группе пациентов с высокой экспрессией PD-L1 составила 26,3 и 20 мес. в группе пембролизумаба по сравнению с 14,2 и 12,2 мес. в группе химиотерапии соответственно. Частота объективного ответа для этой категории пациентов составила 44,8 и 39,5% в группе пембролизумаба и 27,8 и 32% в группах химиотерапии в исследованиях KEYNOTE-024 и 042 соответственно [8, 9].

Ниволумаб в проведенных исследованиях не улучшил результаты в первой линии по сравнению с химиотерапией. В исследовании CheckMate 026 не подтверждено пре-

имущество ниволумаба перед химиотерапией в первой линии лечения больных НМРЛ даже в рамках подгруппового анализа в зависимости от уровня экспрессии PD-L1. Медиана общей выживаемости пациентов с экспрессией PD-L1 >5% в группе ниволумаба составила 14,4 мес. против 13,2 мес. в группе химиотерапии. Объективный ответ в этой популяции больных наблюдался у 26% в группе ниволумаба и у 33% в группе химиотерапии [10].

Эффективность ниволумаба во второй линии терапии НМРЛ изучали в двух исследованиях III фазы – CheckMate 017 и CheckMate 057. В качестве препарата сравнения, как и в исследовании KEYNOTE-010, использовали доцетаксел. Ниволумаб показал преимущество в медиане общей выживаемости как при плоскоклеточном (9,2 мес. vs 6 мес. соответственно в группе ниволумаба и доцетаксела), так и при неплюскоклеточном (12,2 мес. vs 9,5 мес.) НМРЛ [11, 12].

Если точкой приложения пембролизумаба и ниволумаба является рецептор PD-1 на мембране цитотоксического Т-лимфоцита, то атезолизумаб относится к ингибиторам лиганда этого рецептора – ингибиторам PD-L1. По данным метаанализа 125 исследований, ингибиторы PD-1 (пембролизумаб и ниволумаб) на 58% чаще приводили к развитию нежелательных явлений 3–4-й степени тяжести по сравнению с ингибиторами PD-L1 (атезолизумабом, авелумабом и дурвалумабом). Метаанализ исследований эффективности и безопасности иммунотерапии у пациентов с НМРЛ показал, что применение ингибиторов PD-1 сопровождалось более высокой частотой иммуноопосредованных пневмонитов по сравнению с применением ингибиторов PD-L1 [13, 14].

Атезолизумаб изучался в международном исследовании 3-й фазы OAK, куда было включено 1225 пациентов с НМРЛ, которые ранее получали платиносодержащие дуплеты. Препаратом сравнения был доцетаксел. Медиана общей выживаемости составила 13,3 мес. у пациентов, получавших атезолизумаб, по сравнению с 9,7 мес. для тех, кто получал доцетаксел. Кроме того, было показано, что атезолизумаб оказался наиболее эффективным у больных с высокой экспрессией PD-L1, тем не менее у пациентов с отрицательной экспрессией также наблюдалось преимущество по сравнению с доцетакселом в общей выживаемости: медиана 11,8 мес. vs 8,9 мес. соответственно [15].

Первым исследованием по оценке эффективности атезолизумаба в первой линии НМРЛ было исследование IMpower150, в которое включались больные метастатическим неплюскоклеточным раком легкого независимо от уровня экспрессии PD-L1, в том числе с драйверными мутациями *EGFR* и *ALK* ($n = 1200$). Больные были рандомизированы в три группы комбинированной терапии: атезолизумаб и карбоплатин/паклитаксел, атезолизумаб с бевацизумабом и карбоплатин/паклитаксел и контрольная группа терапии бевацизумабом и карбоплатином/паклитакселом. Медиана времени до прогрессирования в группе атезолизумаба и бевацизумаба составила 8,3 мес., в группе бевацизумаба – 6,8 мес. Добавление атезолизумаба к комбинации бевацизумаба и химиотерапии привело к улучшению общей выживаемости, медиана кото-

рой составила 19,8 мес. по сравнению с 14,9 мес. в контрольной группе, и к увеличению частоты объективного ответа: 56,4% в группе атезолизумаба, бевацизумаба и химиотерапии и 40,2% в группе бевацизумаба и химиотерапии [16].

В дальнейшем атезолизумаб показал преимущество по сравнению с химиотерапией в первой линии лечения пациентов с НМРЛ с высокой экспрессией PD-L1: достоверно увеличил продолжительность времени до прогрессирования и общую выживаемость как у больных с плоскоклеточным раком, так и с аденокарциномой [17].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Мы представляем случай из собственной клинической практики, доказывающий эффективность добавления атезолизумаба к комбинации бевацизумаба и химиотерапии у пациента с диссеминированным непластическим НМРЛ.

У пациента К. 70 лет в сентябре 2015 г. при профилактическом осмотре по месту жительства (флюорография) было выявлено образование в левом легком.

В онкологическом учреждении по месту жительства после дообследования был установлен диагноз: периферический рак верхней доли левого легкого cT2bN0M0, IIA стадия. По данным цитологического исследования мазков из дистальных отделов бронха C1-2 левого легкого – низкодифференцированный аденогенный рак. На момент установки диагноза пациент не предъявлял никаких жалоб. Соматический статус: ECOG 0. Сопутствующие заболевания: ИБС, фибрилляция предсердий, постоянная форма, тахисистолический вариант; атрофический гастрит вне обострения; остеохондроз, сколиоз. Из анамнеза: пациент более 30 лет является курильщиком, ½ пачки сигарет в день.

13.11.2015 пациенту было проведено хирургическое лечение в объеме расширенной верхней лобэктомии слева, медиастинальной лимфаденэктомии. По данным гистологического исследования операционного материала: в ткани легкого рост умеренно дифференцированной аденокарциномы с участками солидного строения, очагами некроза, периваскулярным и перибронхиальным ростом, врастанием в стенку сегментарного бронха на всю толщу, краевой деструкцией хрящей. Выраженное фиброзирование плевры в зоне верхушки с отложением солей кальция. В крае резекции верхнедолевого бронха в его просвете слизь, в которой определяются опухолевые комплексы без инвазии в бронх. В краях резекции по сосудам – без опухолевого роста. В исследованных лимфатических узлах (бифуркационных, субаортальных, клетчатки переднего средостения) – гистиоцитоз синусов, без метастазов.

Таким образом, у пациента подтвердился диагноз: периферический рак верхней доли левого легкого pT2bN0M0, IIA стадия. Далее пациенту было рекомендовано динамическое наблюдение.

При контрольном обследовании в июне 2016 г. (через 7 месяцев после хирургического лечения) выявлено про-

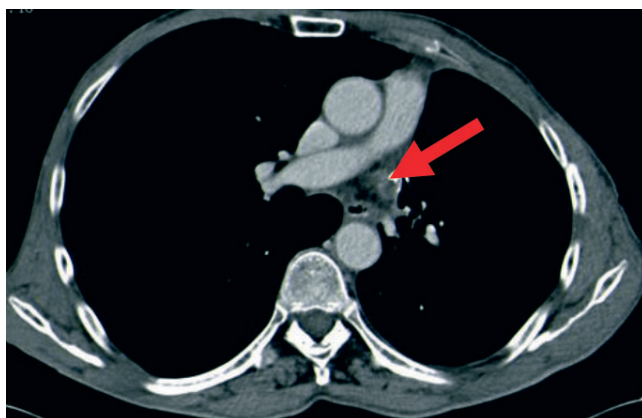
грессирование заболевания в виде появления метастазов в правом легком, в обоих надпочечниках, в теле поджелудочной железы, левостороннего гидроторакса.

Самостоятельно обратился в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Выполнен пересмотр готовых микропрепаратов операционного материала – фрагменты ткани легкого с разрастаниями инвазивной аденокарциномы смешанного типа – 50% солидный субтип, 30% – папиллярный субтип и 20% – ацинарный субтип) с фокусами плоскоклеточной дифференцировки, с прорастанием в висцеральную плевру. В краях резекции и пяти лимфатических узлах элементов опухолевого роста не определяется. По данным иммуногистохимического исследования в опухолевых клетках экспрессия ALK не обнаружена. Выполнено молекулярно-генетическое исследование (ПЦР) – не выявлено ни одной из 29 активирующих мутаций в 18, 19, 20 и 21-м экзонах гена EGFR. На момент выявления прогрессирования заболевания пациент предъявлял жалобы на одышку при физической нагрузке, периодические боли в спине. Соматический статус: ECOG 1.

По данным КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза и головного мозга с в/в контрастированием от 16.08.2016 выявлены следующие изменения: в корне в области послеоперационных скрепок над левым нижнедолевым бронхом определяется участок уплотнения с нечеткими неровными контурами 1,8×1,3 см (таргетный очаг №1) (рис. 1). В левой плевральной полости выявляется ограниченное скопление жидкости (нетаргетный очаг №1). В правом легком определяются единичные очаги от 0,2 до 0,8 см (нетаргетные очаги №2): наиболее крупный – в S2 (до 0,8×0,6 см), в S10 – пониженной плотности до 0,6 см. В теле поджелудочной железы определяется узловое образование мягкой тканной плотности неоднородной структуры за счет участка пониженной плотности в центре, накапливающее контрастное вещество преимущественно по периферии, размерами 3,6×2,4 см (таргетный очаг №2) (рис. 2А). В правом надпочечнике определяется узловое образование 2,4×1,5 см,

● **Рисунок 1.** КТ органов грудной клетки от 16.08.2016 (до начала лечения), таргетный очаг №1

● **Figure 1.** Chest CT scan of August 16, 2016 (before treatment), target lesion N1



● **Рисунок 2.** КТ органов брюшной полости от 16.08.2016 (до начала лечения). А – таргетный очаг №2, В – таргетный очаг №3, С – таргетный очаг №4

● **Figure 2.** Abdominal CT scan of August 16, 2016 (before treatment). A – target lesion N2, B – target lesion N3, C – target lesion N4



накапливающее контрастный препарат преимущественно по периферии (таргетный очаг №3) (рис. 2В). В левом надпочечнике также определяется узловое образование до 1,1×1,2 см, пониженной плотности, накапливающее контрастное вещество в венозную фазу (таргетный очаг №4) (рис. 2С).

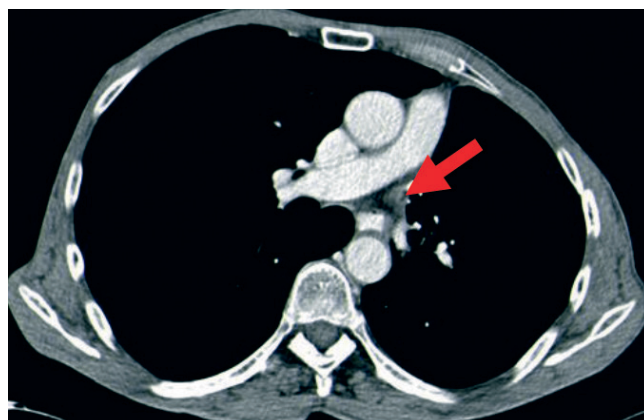
В рамках международного протокола с 23.08.2016 по 19.12.2016 пациенту проведено 6 циклов лекарственного лечения по схеме: паклитаксел 200 мг/м² + карбоплатин АУС6 + бевацизумаб 15 мг/кг + атезолизумаб 1200 мг в 1 день в/в капельно. Продолжительность цикла – 21 день. При контрольном обследовании после двух курсов лечения отмечена положительная динамика в рамках стабилизации заболевания (уменьшение суммы таргетных очагов на 22% по RECIST1.1). После четырех курсов зафиксирован частичный эффект (уменьшение суммы таргетных очагов на 93% по RECIST1.1) – уменьшение таргетного очага №1 (в корне левого легкого) до 0,6×0,5 см (рис. 3), таргетные очаги №2 (в поджелудочной железе) (рис. 4А), №3 (в правом надпочечнике) (рис. 4В), №4 (в левом надпочечнике) (рис. 4С) перестали определяться.

В процессе проведения лечения развились следующие нежелательные явления:

- тошнота 2-й ст. и рвота 1-й ст., вероятно, связанные с введением паклитаксела и карбоплатина;
- артралгии и оссалгии 2-й ст., связанные с введением паклитаксела;

● **Рисунок 3.** КТ органов грудной клетки от 21.11.2016 (после четырех курсов лечения), таргетный очаг №1

● **Figure 3.** Chest CT scan of November 21, 2016 (after 4 cycles of treatment), target lesion N1



- нейтропения 3-й ст., связанная с введением паклитаксела и карбоплатина;
- сенсорная токсическая полинейропатия 2-й ст., связанная с введением паклитаксела;
- тромбоцитопения 1-й ст., связанная с введением паклитаксела и карбоплатина.

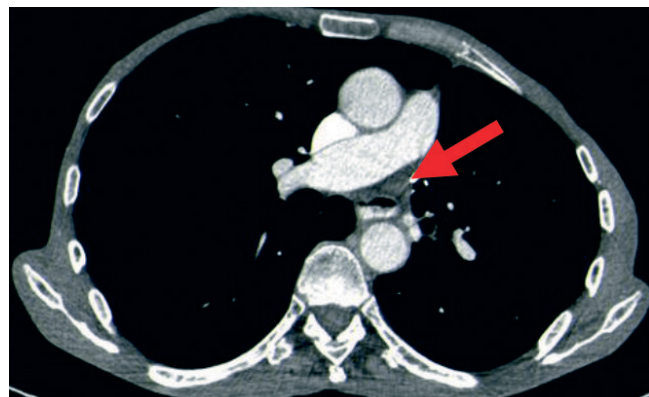
Нежелательных явлений, связанных с введением бевацизумаба и атезолизумаба, отмечено не было.

● **Рисунок 4.** КТ органов брюшной полости от 21.11.2016 (после четырех курсов лечения). А – таргетный очаг №2, В – таргетный очаг №3, С – таргетный очаг №4

● **Figure 4.** Abdominal CT scan of November 21, 2016 (after 4 cycles of treatment). A – target lesion N2, B – target lesion N3, C – target lesion N4



- **Рисунок 5.** КТ органов грудной клетки от 25.12.2019 (после 55 курсов лечения), таргетный очаг №1
- **Figure 5.** Chest CT scan of December 25, 2019 (after 55 cycles of treatment), target lesion N1



После шести курсов лечения (химиотерапия + таргетная терапия + иммунотерапия) пациент перешел на поддерживающую терапию в режиме бевацизумаб 15 мг/кг + атезолизумаб 1200 мг в 1 день в/в капельно. Продолжительность цикла – 21 день. С 13.01.2017 по настоящее время пациент получил 51 курс поддерживающей терапии. По данным последнего контрольного обследования (КТ от 25.12.2019) у пациента сохраняется частичная регрессия: таргетный очаг №1 (в корне легкого) остается без динамики размерами 0,6×0,5 см (рис. 5), таргетные очаги №2 (в поджелудочной железе), №3 (в правом надпочечнике), №4 (в левом надпочечнике) по-прежнему не определяются.

В процессе проведения поддерживающей терапии у пациента сохранялась сенсорная токсическая полиней-

ропатия 1-й ст., не наблюдалось гематологических и гастроинтестинальных нежелательных явлений, однако появились общая слабость 2-й ст. и снижение аппетита 1-й ст., которые могут быть связаны с введением бевацизумаба и атезолизумаба.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение подтверждает эффективность атезолизумаба в лечении аденокарциномы легкого. У пациента с диссеминированным неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого достигнутый ранее частичный эффект лечения на фоне поддерживающей терапии атезолизумабом и бевацизумабом сохраняется уже в течение трех лет без развития неприемлемой токсичности.

На основании результатов исследования 3-й фазы IMpower150 в марте 2019 г. ЕМА одобрило атезолизумаб в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином в первой линии терапии больных метастатическим неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого¹. После одобрения в РФ с 2018 г. данная комбинация была включена в рекомендации Ассоциации онкологов России².

Поступила / Received 10.02.2020
Поступила после рецензирования / Revised 28.02.2020
Принята в печать / Accepted 03.03.2020

¹ European Commission approves Roche's Tecentriq in combination with Avastin and chemotherapy for the initial treatment of people with a specific type of metastatic lung cancer. Available at: <https://www.roche.com/de/media/releases/med-cor-2019-03-08.htm>.

² Клинические рекомендации. Рак легкого. 2018. Режим доступа: https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_adults%20-%20projects2018/rak_legkogo_pr2018.pdf.

Список литературы

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.) *Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019. 250 с. Режим доступа: <https://nnood.ru/wp-content/uploads/2019/04/Statisticheskijj-ezhgodnik-Gercena-2018.pdf>.
- Лактионов К.К., Саранцева К.А., Бредер В.В., Окружнова М.А., Перегудова М.В. Место иммуноонкологии в лечении немелкоклеточного рака легкого. *Злокачественные опухоли*. 2016;(3):17–24. doi: 10.18027/2224-5057-2016-3-17-24.
- Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359–E386. doi: 10.1002/ijc.29210.
- Косенок В.К., Бельская Л.В., Массард Ж., Завьялов А.А. Статистические закономерности заболеваемости раком легкого в Омской области. *Сибирский онкологический журнал*. 2016;15(4):21–25. doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-4-21-25.
- Лактионов К.К., Юдин Д.И., Саранцева К.А., Лактионов К.П., Бредер В.В., Реутова Е.В. Клинический случай 3-летнего полного эффекта терапии пембролизумабом метастатической аденокарциномы легкого. *Медицинский совет*. 2018;(10):9–10. doi: 10.21518/2079-701X-2018-10-9-10.
- Bonomi P.D. Implications of key trials in advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. 2010;116(5):1155–1164. doi: 10.1002/cncr.24815.
- Herbst R., Baas P., Kim D.-W., Felip E., Pérez-Gracia J.L., Han J.-Y. et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1540–1550. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7.
- Reck M., Rodríguez-Abreu D., Robinson A.G., Hui R., Csőszi T., Fülöp A. et al. OA14.01 KEYNOTE-024 3-Year Survival Update: Pembrolizumab vs Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2019;14(10):S243. doi: 10.1016/j.jtho.2019.08.483.
- Mok T.S.K., Wu Y.L., Kudaba I., Kowalski D.M., Byoung Chul Cho, Turna H.Z. et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10183):1819–1830. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32409-7.
- Carbone D.P., Reck M., Paz-Ares L., Creelan B., Horn L., Steins M. et al. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;376(25):2415–2426. doi: 10.1056/NEJMoa1613493.
- Borghaei H., Brahmer J.R., Horn L., Ready N., Stein M., Felip E. et al. Nivolumab (nivo) vs docetaxel (doc) in patients (pts) with advanced NSCLC: CheckMate 017/057 2-y update and exploratory cytokine profile analyses. *J Clin Oncol*. 2016;34(15):9025. doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.9025.
- Borghaei H., Brahmer J.R., Horn L., Ready N., Stein M., Felip E. et al. Nivolumab (nivo) vs docetaxel (doc) in patients (pts) with advanced NSCLC: CheckMate 017/057 2-y update and exploratory cytokine profile analyses. *J Clin Oncol*. 2016;34(15):9025. doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.9025.
- Wang Y., Zhou S., Yang F., Qi X., Wang X., Guan X. et al. Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2019;5(7):1008–1019. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.0393.
- Pillai R.N., Behera M., Owonikoko T.K., Kamphorst A.O., Pakkala S., Belani C.P. et al. Comparison of the toxicity profile of PD-1 versus PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: A systematic analysis of the literature. *Cancer*. 2018;124(2):271–277. doi: 10.1002/cncr.31043.

15. Fehrenbacher L, von Pawel J, Park K, Rittmeyer A, Gandara D.R., Aix S.P. et al. Updated Efficacy Analysis Including Secondary Population Results for OAK: A Randomized Phase III Study of Atezolizumab versus Docetaxel in Patients with Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2018;13(8):1156–1170. doi: 10.1016/j.jtho.2018.04.039.
 16. Reck M., Mok T.S.K., Nishio M., Jotte R.M., Capuzzo F., Orlandi F. et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2019;7(5):387–401. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30084-0.
 17. Spigel D., de Marinis F., Giaccone G., Reinmuth N., Vernenegré A., Barrios C.H. et al. IMpower110: Interim overall survival (OS) Analysis of a Phase III Study of Atezolizumab (atezo) vs Platinum-Based Chemotherapy (chemo) as first-line (1L) Treatment (tx) in PD-L1-selected NSCLC. *Ann Oncol.* 2019;30(suppl_5):v851–v934. doi: 10.1093/annonc/mdz394.
-
- ## References
1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (eds). *Cancer statistics in Russia in 2018*. Moscow: Gertsen P.A. Moscow Cancer Research Institute – filial of TSYB Medical Radiological Research Center of the Ministry of Health of Russia; 2019. 250 p. (In Russ.) Available at: <https://nnood.ru/wp-content/uploads/2019/04/Staticheskij-ezhgodnik-Gercena-2018.pdf>.
 2. Laktionov K.K., Sarantseva K.A., Breder V.V., Okruzhnova M.A., Peregodova M.V. Immunotherapy for non-small cell lung cancer treatment. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant tumors.* 2016;3(3):17–24. (In Russ.) doi: 10.18027/2224-5057-2016-3-17-24.
 3. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136(5):E359–E386. doi: 10.1002/ijc.29210.
 4. Kosenok V.K., Belskaya L.V., Massard Z., Zavyalov A.A. Lung cancer incidence in Omsk region. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian journal of Oncology.* 2016;15(4):21–25. (In Russ.) doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-4-21-25.
 5. Laktionov K.K., Yudin D.I., Sarantseva K.A., Laktionov K.P., Breder V.V., Reutova E.V. Clinical case of 3-year highly effective pembrolizumab therapy for metastatic lung adenocarcinoma. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2018;10(9):9–10. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-10-9-10.
 6. Bonomi P.D. Implications of key trials in advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer.* 2010;116(5):1155–1164. doi: 10.1002/cncr.24815.
 7. Herbst R., Baas P., Kim D.-W., Felip E., Pérez-Gracia J.L., Han J.-Y. et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10027):1540–1550. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7.
 8. Reck M., Rodríguez-Abreu D., Robinson A.G., Hui R., Csösz T., Fülöp A. et al. OA14.01 KEYNOTE-024 3-Year Survival Update: Pembrolizumab vs Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology.* 2019;14(10):S243. doi: 10.1016/j.jtho.2019.08.483.
 9. Mok T.S.K., Wu Y.L., Kudaba I., Kowalski D.M., Byoung Chul Cho, Turna H.Z. et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;393(10183):1819–1830. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32409-7.
 10. Carbone D.P., Reck M., Paz-Ares L., Creelan B., Horn L., Steins M. et al. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2017;376(25):2415–2426. doi: 10.1056/NEJMoa1613493.
 11. Borghaei H., Brahmer J.R., Horn L., Ready N., Stein M., Felip E. et al. Nivolumab (nivo) vs docetaxel (doc) in patients (pts) with advanced NSCLC: CheckMate 017/057 2-y update and exploratory cytokine profile analyses. *J Clin Oncol.* 2016;34(15):9025. doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.9025.
 12. Borghaei H., Brahmer J.R., Horn L., Ready N., Stein M., Felip E. et al. Nivolumab (nivo) vs docetaxel (doc) in patients (pts) with advanced NSCLC: CheckMate 017/057 2-y update and exploratory cytokine profile analyses. *J Clin Oncol.* 2016;34(15):9025. doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.9025.
 13. Wang Y., Zhou S., Yang F., Qi X., Wang X., Guan X. et al. Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2019;5(7):1008–1019. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.0393.
 14. Pillai R.N., Behera M., Owonikoko T.K., Kamphorst A.O., Pakkala S., Belani C.P. et al. Comparison of the toxicity profile of PD-1 versus PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: A systematic analysis of the literature. *Cancer.* 2018;124(2):271–277. doi: 10.1002/cncr.31043.
 15. Fehrenbacher L., von Pawel J., Park K., Rittmeyer A., Gandara D.R., Aix S.P. et al. Updated Efficacy Analysis Including Secondary Population Results for OAK: A Randomized Phase III Study of Atezolizumab versus Docetaxel in Patients with Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2018;13(8):1156–1170. doi: 10.1016/j.jtho.2018.04.039.
 16. Reck M., Mok T.S.K., Nishio M., Jotte R.M., Capuzzo F., Orlandi F. et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2019;7(5):387–401. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30084-0.
 17. Spigel D., de Marinis F., Giaccone G., Reinmuth N., Vernenegré A., Barrios C.H. et al. IMpower110: Interim overall survival (OS) Analysis of a Phase III Study of Atezolizumab (atezo) vs Platinum-Based Chemotherapy (chemo) as first-line (1L) Treatment (tx) in PD-L1-selected NSCLC. *Ann Oncol.* 2019;30(suppl_5):v851–v934. doi: 10.1093/annonc/mdz394.

Информация об авторах:

Розонова Ольга Андреевна, аспирантка, врач-онколог, онкологическое отделение лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое №1), Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: rozonova.ou@yandex.ru

Базаева Ирина Яковлевна, к.м.н., врач-онколог, онкологическое отделение лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое №1), Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24, e-mail: irinabazaeva@rambler.ru

Горбунова Вера Андреевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, онкологическое отделение лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое №1), Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: veragorbounova@mail.ru

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., заведующая онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое №1), Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: artamonovae@mail.ru

Information about the authors:

Olga A. Rozonova, Ph.D. student, oncologist, the Oncology Department of Drug Methods of Treatment (Chemotherapeutic No. 1), Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, 115478, Moscow, Russia; e-mail: rozonova.ou@yandex.ru

Irina Y. Bazaeva, Cand. Of Sci. (Med.), oncologist, the Oncology Department of Drug Methods of Treatment (Chemotherapeutic No. 1), Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, 115478, Moscow, Russia; e-mail: irinabazaeva@rambler.ru

Vera A. Gorbunova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Principal Reseacher, the Oncology Department of Drug Methods of Treatment (Chemotherapeutic No. 1), Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, 115478, Moscow, Russia; e-mail: veragorbounova@mail.ru

Elena V. Artamonova, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Oncology Department of Drug Methods of Treatment (Chemotherapeutic No. 1), Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, 115478, Moscow, Russia; e-mail: artamonovae@mail.ru