

# Пятилетние результаты применения ниволумаба у больных с метастатическим немелкоклеточным раком легкого в реальной клинической практике ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ

Д.И. Юдин<sup>1</sup>✉, yudinden@mail.ru, К.К. Лактионов<sup>1,2</sup>, К.А. Саранцева<sup>1</sup>, В.В. Бредер<sup>1</sup>, М.С. Ардзинба<sup>1</sup>, Е.В. Реутова<sup>1</sup>, О.И. Борисова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

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

## Резюме

**Введение.** Рак легкого остается одним из наиболее распространенных и смертельных онкологических заболеваний в мире. Долгое время химиотерапия оставалась единственной возможностью по лечению метастатического рака легкого. В настоящий момент иммунотерапия является одной из предпочтительных опций в лечении данной патологии.

**Целью** данной работы было оценить отдаленные результаты применения PD-1-ингибитора ниволумаба в реальной клинической практике.

**Материалы и методы.** В данном нерандомизированном наблюдательном исследовании были проанализированы результаты лечения 108 пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого, получивших ранее платиносодержащую химиотерапию. Были оценены общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования, объективный ответ, некоторые клинические особенности. Медиана времени наблюдения составила 54,5 мес.

**Результаты.** Медиана общей выживаемости в анализируемой группе пациентов составила 8,8 мес. (6,74–10,65, ДИ 95%). Пятилетняя общая выживаемость составила 19,4%. Медиана выживаемости без прогрессирования – 3,9 мес. (2,95–4,84, ДИ 95%). Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 7,7%. Частота объективного ответа была 18%. У пациентов с объективным ответом медиана общей выживаемости не была достигнута. Продолжение иммунотерапии после прогрессирования заболевания положительно повлияло на общую выживаемость пациентов. Клинически значимые иммуноопосредованные нежелательные явления развились у 21% пациентов, но лишь у 7,3% отмечено развитие нежелательных явлений 3–4-й степени, потребовавших отмены иммунотерапии. К редким нежелательным явлениям, которые нам встретились, можно отнести случай энцефалопатии 3-й степени, при этом отмечается длительный полный ответ, несмотря на остановку иммунотерапии.

**Выводы.** Полученные данные о выживаемости, эффективности и безопасности могут помочь в принятии решений о лечении пациентов с метастатическим НМРЛ в реальных условиях.

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

**Для цитирования:** Юдин Д.И., Лактионов К.К., Саранцева К.А., Бредер В.В., Ардзинба М.С., Реутова Е.В., Борисова О.И. Пятилетние результаты применения ниволумаба у больных с метастатическим немелкоклеточным раком легкого в реальной клинической практике ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ. *Медицинский совет.* 2021;(9):18–24. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-18-24>.

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

## Five-year results of nivolumab for the treatment of non-small cell lung cancer in clinical practice of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center

Denis I. Yudin<sup>1</sup>✉, yudinden@mail.ru, Konstantin K. Laktionov<sup>1,2</sup>, Ksenia A. Sarantseva<sup>1</sup>, Valeriy V. Breder<sup>1</sup>, Merab S. Ardzinba<sup>1</sup>, Elena V. Reutova<sup>1</sup>, Olga I. Borisova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

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

## Abstract

**Introduction.** Lung cancer remains the one of the most common and fatal cancers in the world. For a long time, chemotherapy was the only treatment option for metastatic lung cancer. Currently, immunotherapy became the one of the preferred options of treatment. **The purpose** of our work was to evaluate the long-term results of using the PD-1 inhibitor nivolumab in real-world settings.

**Materials and methods.** 108 pretreated patients with metastatic NSCLC were included in this non-randomized, observational study. The median follow-up time was 54.5 months.

**Results.** Median overall survival was 8.8 months (6-12, 95% CI). The five-year overall survival rate was 19.4%. Median progression-free survival was 3.9 months (3-5, 95% CI). The five-year progression-free survival rate was 7.7%. Overall response rate (ORR) was 18%. In patients with ORR, the median overall survival was not achieved. Prolongation of immunotherapy after disease progression had a positive effect on the overall survival of patients. Clinically significant immuno-related adverse events developed in 21% of patients, but only 7.3% showed the development of adverse events grade 3-4 that required discontinuation of immunotherapy. A rare complication that we met was a case of encephalopathy, to which the patient achieved durable complete response despite discontinuation of immunotherapy.

**Conclusion.** Received survival, efficacy and safety data may inform treatment decisions for patients with metastatic NSCLC in real world settings.

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

**For citation:** Yudin D.I., Laktionov K.K., Sarantseva K.A., Breder V.V., Ardzinba M.S., Reutova E.V., Borisova O.I. Five-year results of nivolumab for the treatment of non-small cell lung cancer in clinical practice of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(9):18–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-18-24>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Иммунотерапия с использованием ингибиторов контрольных точек прочно вошла в практику лечения пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Наибольший по времени опыт накоплен в применении ингибиторов PD-1, и в т. ч. ниволумаба, у пациентов во второй линии лечения, прогрессирующих на фоне предшествующей платиносодержащей терапии.

Ниволумаб в настоящий момент является препаратом с наибольшим временем использования среди PD-1-ингибиторов. Результаты его применения были оценены в целом ряде международных исследований. Уже первичные опубликованные результаты были позитивны [1, 2]. В настоящее время опубликованы результаты 5-летнего наблюдения за пациентами в исследовании CA209–003 и 4-летнего наблюдения в регистрационных исследованиях CheckMate-017 и CheckMate-057. Полученные результаты свидетельствуют о преимуществе в общей выживаемости и времени без прогрессирования ниволумаба над стандартной химиотерапией. При этом у определенной группы больных оказалось возможным достичь длительной устойчивой ремиссии заболевания с высоким качеством жизни. По данным исследования I фазы CA209–003, 5-летняя ОВ составила 16% для всех пролеченных пациентов (N = 129); этот показатель был одинаковым для плоскоклеточного (16%) и аденогенного рака (15%). Из переживших 5-летний рубеж большинство (88%) были активными курильщиками или курили ранее, при этом у 75% пациентов отмечался частичный ответ на проводимую иммунотерапию [3].

В 2015 г. были опубликованы положительные результаты исследования II фазы CheckMate 063 [4], что позволило провести два рандомизированных исследования III фазы CheckMate-017 и CheckMate-057, куда включались пациенты с плоскоклеточным (N = 272) или плоскоклеточным (N = 582) НМРЛ, прогрессирующие после платиносодержащей химиотерапии. Все пациенты были случайным образом распределены в соотношении 1:1 в группу с ниволумабом (3 мг/кг через каждые 2 нед.) или доцетакселом (75 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед.). Одна из первых оценок результатов была проведена в 2017 г.

Минимальное время наблюдения за выживаемостью на момент анализа составило 24,2 мес. Было показано, что общая двухлетняя выживаемость с применением ниволумаба в сравнении с доцетакселом составила 23% (95% ДИ, 16–30%) против 8% (95% ДИ, 4–13%) в плоскоклеточном НМРЛ и 29% (95% ДИ, 24–34%) против 16% (95% ДИ, 12–20%) при аденокарциноме. Длительные ответы наблюдались у пациентов, получавших ниволумаб: у 10 (37%) больных из 27 с подтвержденным ответом на терапию при плоскоклеточном раке и у 19 (34%) из 56 при аденокарциноме. При этом ни у одного пациента ни в одной из групп с доцетакселом не было зафиксировано длительного ответа на лечение. Относительное снижение риска смерти от приема ниволумаба по сравнению с доцетакселом составило 28% (отношение рисков 0,72; 95% ДИ 0,62–0,84). Важно отметить, что серьезные нежелательные явления (3–4-й степени) наблюдались у 10% пациентов, получавших ниволумаб [5]. Было отмечено статистически достоверное уменьшение выраженности симптомов болезни у пациентов в группе ниволумаба, улучшение показателей качества жизни [6].

В 2019 г. были опубликованы объединенные данные 4-летней выживаемости 4 исследований с ниволумабом (CheckMate 017, 057, 063, 003). Было показано, что общая 4-летняя выживаемость в 4 исследованиях с ниволумабом составила 14% для всех пациентов (n = 664), 19% для пациентов с экспрессией PD-L1 более 1% и 11% при экспрессии PD-L1 менее 1%. В исследованиях CheckMate 017 и 057 4-летняя общая выживаемость составила 14% у пациентов, получавших ниволумаб, при этом в группе пациентов, получавших доцетаксел, данный показатель составил лишь 5% [7].

Схожие результаты иммунотерапии при назначении во второй и последующих линиях терапии были показаны в исследованиях с другим препаратом этой группы – пембролизумабом (KEYNOTE 010) [8], а также ингибитором PD-L1 атезолизумабом в исследовании OAK [9], что позволяет назвать иммунотерапию стандартом второй линии метастатического немелкоклеточного рака легкого без активирующих мутаций.

Учитывая, что в России препарат ниволумаб был зарегистрирован в конце 2016 г., отдаленный опыт его при-

менения в российской популяции пациентов пока не очень значителен. Ранее мы публиковали результаты одно- и трехлетнего наблюдения за больными, получавшими ниволумаб в онкологическом отделении лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17 ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ. В настоящее время мы готовы представить результаты 5-летнего анализа. Срез базы данных – 14 апреля 2021 г. Целью данной работы являлось оценить отдаленные результаты применения ниволумаба во второй и последующих линиях лечения в российской популяции пациентов в условиях реальной клинической практики.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 2015 по 2020 г. в отделении клинических биотехнологий ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ лечение препаратом ниволумаб проведено 108 пациентам, ранее получившим химиотерапию по поводу диссеминированного НМРЛ. В анализ включены только пациенты, получавшие ниволумаб во второй и более линиях лечения, прогрессирующих на фоне предшествующей платиносодержащей терапии, при минимальном времени наблюдения 12 мес. Медиана времени наблюдения во всей анализируемой группе пациентов составила 54,5 мес. Допускалось включение больных с первично-множественными злокачественными опухолями при условии, что они достигли полной ремиссии и не нуждались в дополнительном лечении во время исследования. Терапия ниволумабом проводилась внутривенно в дозе 3 мг/кг либо 240 мг каждые 2 нед. до наступления прогрессии заболевания или развития непереносимой токсичности. Для оценки распространенности опухолевого процесса всем пациентам выполнялось комплексное обследование, включающее в себя компьютерную томографию органов грудной клетки с контрастированием, УЗИ или компьютерную томографию органов брюшной полости и забрюшинного пространства, МРТ головного мозга с контрастированием, сканирование костей скелета или ПЭТ/КТ.

Определение уровня гормонов щитовидной железы производилось после каждого трех-четырех введений препарата. Дополнительные методы обследования, такие как ЭКГ, ЭхоКГ, консультация терапевта и др., выполнялись при наличии или появлении показаний к их проведению.

Оценка нежелательных явлений проводилась на всех этапах согласно основным терминологическим критериям побочных реакций (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Национального института рака США, версия 4.0 (NCI CTCAE v. 4.0).

Ответ на лечение со стороны опухоли оценивали с помощью критериев оценки ответа солидных опухолей (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), версии 1.1 на 9-й нед., затем через каждые 6–12 нед.

Оценка выживаемости пациентов после завершения терапии ниволумабом оценивалась при очных визитах пациентов в клинику или с помощью телефонных звон-

ков каждые 3–4 мес. Точкой отсчета для вычисления общей выживаемости было выбрано начало иммунотерапии ниволумабом.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программ STATISTICA 10 и SPSS Statistics 23.0 на основе собранной базы данных. Анализ выживаемости проведен с помощью метода 108. Для анализа социодемографических и клинических характеристик больных использованы методы описательной статистики.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинические характеристики 108 пациентов, получивших лечение ниволумабом в нашем исследовании, и 7 пациентов, уже переживших 5 лет, отражены в *табл. 1*.

При анализе всех пациентов медиана возраста составила 60 лет, большинство пациентов были мужчины (70%), у 54% морфологически верифицирована аденокарцинома, у 14% пациентов ECOG-статус составил 2–3, 56% пациентов получили иммунотерапию ниволумабом в третьей или более линии лечения, 70% больных курили ранее или курят. Положительная экспрессия PD-L1 была выявлена у 26% пациентов, у 8% – гиперэкспрессия (более 50%), у большинства (64%) экспрессия PD-L1 не определялась. У 8% больных выявлена активирующая мутация гена EGFR, у 5% – гена KRAS. Полный ответ зафиксирован у 4 (4%), частичный – у 15 (14%), стабилизация – у 46 (43%) больных. На момент среза данных прогрессирование заболевания зарегистрировано у 96 (89%) пациентов, 28 (26%) пациентов живы. Среди 7 пациентов, уже переживших 5-летний срок от начала иммунотерапии ниволумабом, также преобладали мужчины (86%), только один пациент начинал лечение со статусом ECOG-2. Также среди переживших 5-летний срок от начала иммунотерапии чаще наблюдался плоскоклеточный рак (86%), курение в анамнезе (86%), положительный статус экспрессии и гиперэкспрессии PD-L1 (42% и 14%), объективный ответ – у 71,5% пациентов (2 пациента – полный и 3 – частичный ответ). Примечательно, что ни у одного пациента среди переживших 5-летний срок, не отмечалось наличия активирующей мутации гена EGFR.

Медиана общей выживаемости при анализе всей группы пациентов составила 8,8 мес. (6,74–10,65; ДИ 95%). Пятилетняя выживаемость среди всех пациентов составила 19,4% (*рис. 1*). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 3,9 мес. (2,95–4,84; ДИ 95%). Пятилетняя выживаемость без прогрессирования составила 7,7% (*рис. 2*). Достоверных различий в 5-летней общей выживаемости среди пациентов с аденокарциномой и плоскоклеточным раком легкого не отмечено (*рис. 3*). Медиана общей выживаемости у пациентов с аденокарциномой и плоскоклеточным раком легкого составила 8,6 мес. (6,85–10,55; ДИ 95%) и 8,65 мес. (2,18–14,62; ДИ 95%) соответственно. У пациентов с объективным ответом медиана общей выживаемости не была достигнута. При этом медиана общей выживаемости у пациентов со стабилизацией составила 19 мес. (8,9–33; ДИ 95%).

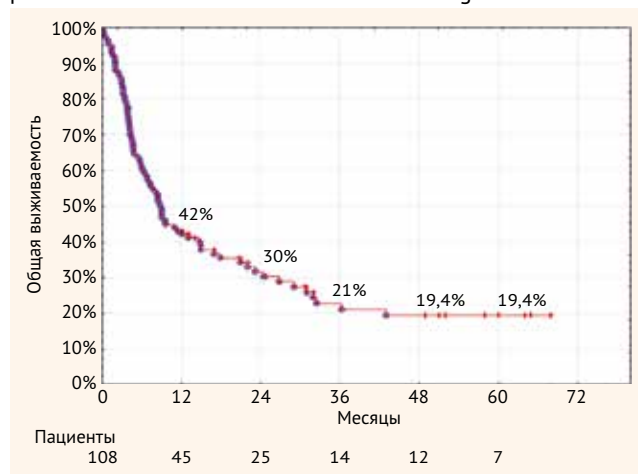
● **Таблица 1.** Клиническая характеристика всех пациентов с метастатическим НМРЛ, получавших иммунотерапию ниволумабом и переживших 5 лет от начала иммунотерапии

● **Table 1.** Clinical characteristics of all nivolumab treated patients with metastatic non-small cell lung cancer and 5-year survivors

Характеристика	Все пациенты (n = 108) Число пациентов (%)	Пациенты, пережив- шие 5 лет от начала иммунотерапии (n = 7) Число пациентов (%)
Возраст, медиана	60 лет	64 года
>65 лет, пациентов	32	2
Пол		
Мужской	76 (70%)	6 (86%)
Женский	32 (30%)	1 (14%)
Статус ECOG		
0 пациентов, %	11 (10%)	1 (14%)
1	82 (76%)	5 (72%)
2	13 (12%)	1 (14%)
3	2 (2%)	–
Предыдущие линии лечения		
2	47 (44%)	3 (43%)
3	25 (26%)	3 (43%)
4	18 (17%)	1 (14%)
5 и более	16 (13%)	–
Морфология		
Аденокарцинома	58 (54%)	1 (14%)
Плоскоклеточный рак	50 (46%)	6 (86%)
Курение		
Да	76 (70%)	6 (86%)
Нет	32 (30%)	1 (14%)
Экспрессия PD-L1		
Положительная/Более 50%	28/9 (26%/8%)	3/1 (43%/14%)
Отрицательная	12 (11%)	–
Неизвестная	68 (63%)	4 (57%)
Мутации KRAS	5 (5%)	1 (14%)
EGFR	9 (8%)	–
Эффективность лечения		
Полный ответ	4 (4%)	2 (28,5%)
Частичный ответ	15 (14%)	3 (43%)
Стабилизация	46 (43%)	2 (28,5%)

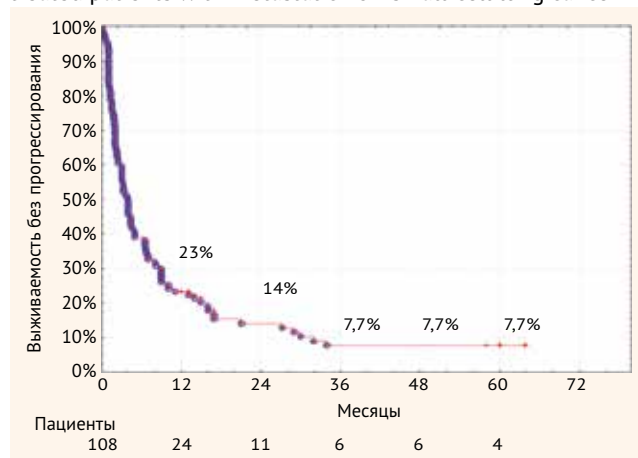
● **Рисунок 1.** Общая выживаемость у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого, получавших ниволумаб

● **Figure 1.** Overall survival rates in all nivolumab treated patients with metastatic non-small-cell lung cancer



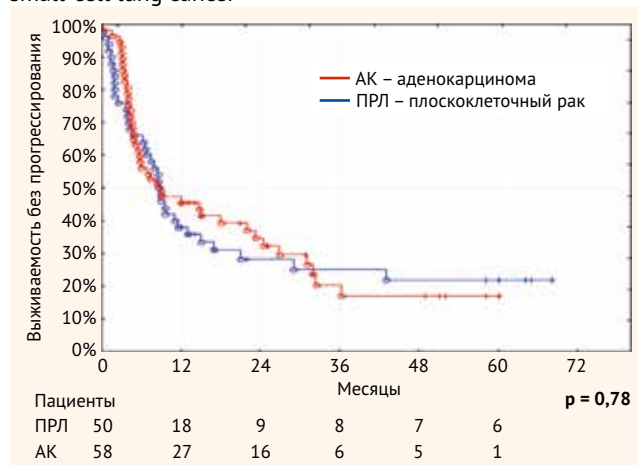
● **Рисунок 2.** Выживаемость без прогрессирования у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого, получавших ниволумаб

● **Figure 2.** Progression free survival rates in all nivolumab treated patients with metastatic non-small-cell lung cancer

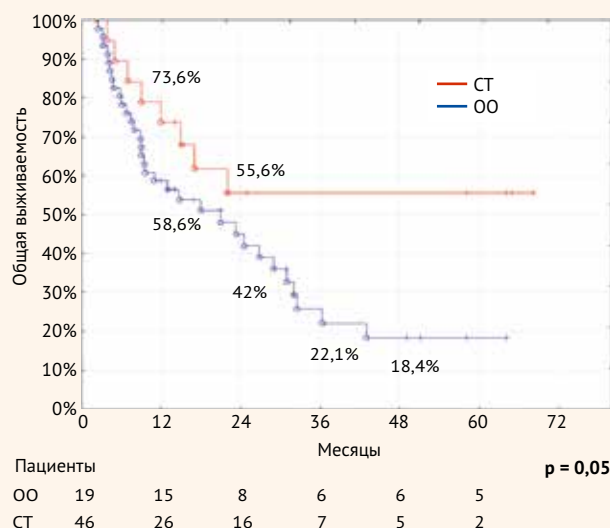


● **Рисунок 3.** Общая выживаемость у пациентов с метастатическим плоскоклеточным и неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого, получавших ниволумаб

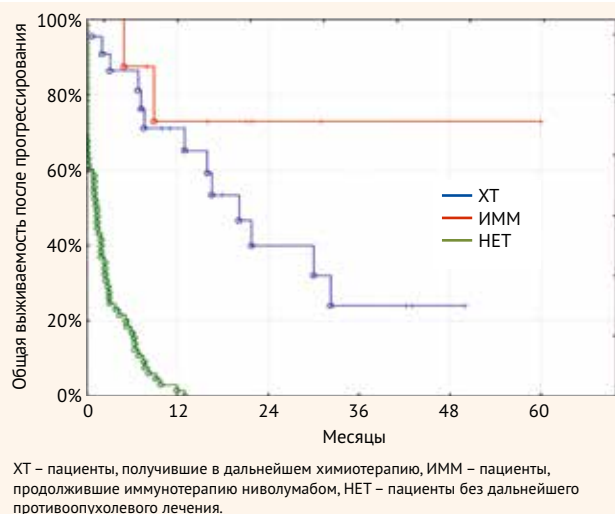
● **Figure 3.** Overall survival rates in all nivolumab treated patients with metastatic squamous and non-squamous non-small-cell lung cancer



- **Рисунок 4.** Общая выживаемость у пациентов с достигнутым объективным ответом и со стабилизацией процесса
- **Figure 4.** Overall survival rates in patients with objective response rate and stable disease



- **Рисунок 5.** Лечение после прогрессирования заболевания и выживаемость пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого
- **Figure 5.** Treatment after disease progression and survival rates in patients with metastatic non-small-cell lung cancer



- **Таблица 2.** Клинически значимые иммуноопосредованные нежелательные явления среди всех пациентов
- **Table 2.** Clinically significant immune-related adverse events in all patients

Нежелательное явление	Степень 1–2	Степень 3–4
Пневмонит	2 (1,8%)	5 (4,6%)
Кожная токсичность	4 (3,7%)	1 (0,9%)
Гипо/Гипертиреоз	6 (5,5%)	–
Гепатит	2 (1,8%)	1 (0,9%)
Диарея	2 (1,8%)	–
Центральная нейропатия	–	1 (0,9%)
Всего	16 (14,6%)	8 (7,3%)

(рис. 4). Важным моментом для каждого пациента является выбор дальнейшего лечения после прогрессирования заболевания. На момент проведения анализа у 96 пациентов зафиксировано прогрессирование заболевания на фоне иммунотерапии. Мы проанализировали общую выживаемость от момента прогрессирования в 3 группах пациентов: у части пациентов с отсутствием клинических признаков прогрессирования заболевания иммунотерапия ниволумабом была продолжена, другие получали химиотерапию и третья группа пациентов – без какого-либо дальнейшего лечения. Наиболее благоприятная ситуация оказалась в группе продолженной иммунотерапии – медиана общей выживаемости не достигнута. В группе пациентов, получавших в дальнейшем различные химиотерапевтические режимы, медиана общей выживаемости составила 20,2 мес. (ДИ 95%, 11,22–29,17). В группе пациентов без какого-либо противоопухолевого лечения медиана общей выживаемости составила 3 мес. (ДИ 95%, 1,15–5,25), и практически никто из пациентов не пережил одного года с момента прогрессирования на иммунотерапии (рис. 5).

Клинически значимые иммуноопосредованные нежелательные явления развились у 21% пациентов, но лишь у 7,3% отмечено развитие нежелательных явлений 3–4-й степени, потребовавших отмены иммунотерапии (табл. 2). Наиболее часто выявлялись пневмониты (n = 7), кожная токсичность (n = 5) и эндокринопатии (n = 6). К редким нежелательным явлениям можно отнести центральную нейропатию 3-й степени. Развитие нежелательных явлений наблюдалось как после одного введения препарата, так и после 12 мес. терапии.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Принципиально важным показателем эффективности того или другого подхода к лечению пациентов с метастатическим процессом является показатель общей выживаемости. Несмотря на все безусловные успехи химиотерапии, отдаленные результаты лечения метастатического немелкоклеточного рака легкого длительное время оставались удручающими. Достигнутый уровень – менее 4% переживающих пятилетний срок пациентов с метастатическим процессом, получающих химиотерапию, казался непреодолимым [10]. Однако все изменилось с появлением ингибиторов контрольных точек иммунитета – сначала в клинических исследованиях, а потом и в реальной клинической практике. В настоящий момент для пациентов, которые получают иммунотерапию после прогрессирования на платиносодержащей химиотерапии, 14–16% всех пациентов по данным первых клинических исследований переживают пятилетний срок [3, 11], при этом для пациентов с высокой экспрессией данный показатель может достигать 25% [11]. В нашем наблюдательном исследовании мы получили сравнимые цифры – 19,4% для всех пациентов, при этом среди пациентов, уже переживших пять лет после начала иммунотерапии, наблюдается возрастание числа больных с наличием экспрессии PD-L1. Учитывая, что популяция пациентов в реальной



клинической практике отличается от представленной в клинических исследованиях, очень важен момент дополнительной оценки результатов лечения у пациентов с плохими прогностическими характеристиками [12–16], в частности до 14%, пациентов в нашем анализе начинали иммунотерапию со статусом ECOG 2–3. Также мы провели дополнительный анализ выживаемости по некоторым клиническим факторам, фигурировавшим в ранее выполненных клинических исследованиях [3–5], – гистологический тип опухоли, наличие объективного ответа. В нашем исследовании мы не увидели достоверной разницы в выживаемости у пациентов с плоскоклеточным и неплоскоклеточным раком легкого, получающих иммунотерапию, достигнутый объективный ответ оказался значимым предиктивным клиническим маркером, что соответствует данным CheckMate 017, 057, 063 и 003. В целом профиль безопасности ниволумаба тоже соответствовал данным клинических исследований, однако у одного пациента была выявлена энцефалопатия 3-й степени, что потребовало остановки иммунотерапии. При этом, по данным литературы, неврологические иммуноопосредованные нежелательные явления встречаются менее чем в 1% случаев [17, 18]. Интересно, что достигнутый положительный эффект у этого пациента продолжает сохраняться, несмотря на прекращение лечения. Вопросы безопасности и эффективности иммунотерапии у пациентов, не подходящих в клинические исследования по ряду факторов (общее состояние, аутоиммунные и хронические инфекционные заболевания и т. д.), являются объектом интереса для онкологов во все мире. И таких исследований, в т. ч. основанных на ретроспективном анализе реальной клинической практики, становится все больше [19, 20]. Еще одним немаловажным вопросом в реальной клинической практике, остающимся за границами регистрационных исследований, является выбор дальнейшей тактики лечения после прогрессирования заболевания на иммунотерапии. Оказалось, что у части больных, у которых возможно было продолжить

иммунотерапию ниволумабом после прогрессирования заболевания, показатель общей выживаемости значительно лучше, и медиана общей выживаемости на данный момент не достигнута. Безусловно, данные группы пациентов выделены искусственно, без рандомизации, в зависимости от течения заболевания и изначально неравны в своих ожиданиях. Кроме того, число пациентов в группах продолженной терапии, особенно иммунотерапии, невелико. И полученные данные требуют подтверждения на больших по размеру группам пациентов. Однако и сейчас в реальной клинической практике у конкретного пациента без клинического прогрессирования заболевания, быстрого ухудшения общего состояния следует помнить о возможности продолжить иммунотерапию с целью длительного сохранения высокого качества жизни и лучшего контроля за течением заболевания.

## ВЫВОДЫ

В настоящий момент иммунотерапия однозначно заняла приоритетные позиции в лечении пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого. Данные международных клинических исследований свидетельствуют о неоспоримом преимуществе назначения иммунотерапии по сравнению со стандартной химиотерапией. Российским онкологам иммунотерапия в лечении пациентов с немелкоклеточным раком легкого стала доступна с 2017 г. Наш опыт применения ниволумаба у пациентов с НМРЛ в реальной клинической практике свидетельствует, что препарат эффективен, безопасен и хорошо переносим. Достигнутая 5-летняя выживаемость – 19,4% близка к данным, полученным в клинических исследованиях (CheckMate 017, 057, 063, 003) и значительно превосходит исторические достижения химиотерапии в лечении пациентов с метастатическим НМРЛ.



Поступила / Received 29.04.2021

Поступила после рецензирования / Revised 03.06.2021

Принята в печать / Accepted 10.06.2021

## Список литературы / References

1. Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R., Gettinger S.N., Smith D.C., McDermott D.F. et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(26):2443–2454. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1200690>.
2. Gettinger S.N., Horn L., Gandhi L., Spigel D.R., Antonia S.J., Rizvi N.A. et al. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(18):2004–2012. <https://doi.org/10.1200/jco.2014.58.3708>.
3. Gettinger S., Horn L., Jackman D., Spigel D., Antonia S., Hellmann M. et al. Five-Year Follow-Up of Nivolumab in Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From the CA209-003 Study. *J Clin Oncol.* 2018;36(17):1675–1684. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.77.0412>.
4. Rizvi N.A., Mazières J., Planchard D., Stinchcombe T.E., Dy G.K., Antonia S.J. et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(3):257–265. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\)70054-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)70054-9).
5. Horn L., Spigel D.R., Vokes E.E., Holgado E., Ready N., Steins M. et al. Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol.* 2017;35(35):3924–3933. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.74.3062>.
6. Reck M., Taylor F., Penrod J.R., DeRosa M., Morrissey L., Dastani H. et al. Impact of Nivolumab versus Docetaxel on Health-Related Quality of Life and Symptoms in Patients with Advanced Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: Results from the CheckMate 017 Study. *J Thorac Oncol.* 2018;13(2):194–204. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.10.029>.
7. Antonia S.J., Borghaei H., Ramalingam S.S., Horn L., De Castro Carpeño J., Pluzanski A. et al. Four-year survival with nivolumab in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a pooled analysis. *Lancet Oncol.* 2019;20(10):1395–1408. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30407-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30407-3).
8. Herbst R.S., 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. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)01281-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)01281-7).
9. Rittmeyer A., Barlesi F., Waterkamp D., Park K., Ciardiello F., von Pawel J. et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre ran-

- domised controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10066):255–265. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)32517-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32517-x).
10. Bar J., Urban D., Amit U., Appel S., Onn A., Margalit O. et al. Long-Term Survival of Patients with Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer over Five Decades. *J Oncol*. 2021;2021:7836264. <https://doi.org/10.1155/2021/7836264>.
  11. Garon E.B., Hellmann M.D., Rizvi N.A., Carcereny E., Leighl N.B., Ahn M.J. et al. Five-Year Overall Survival for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab: Results From the Phase I KEYNOTE-001 Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(28):2518–2527. <https://doi.org/10.1200/jco.19.00934>.
  12. Gridelli C., Ardissoni A., Le Chevalier T., Manegold C., Perrone F., Thatcher N. et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an European Experts Panel. *Ann Oncol*. 2004;15(3):419–426. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdh087>.
  13. Gebbia V., Galetta D., De Marinis F. Non small cell lung cancer patients with ECOG PS2: unsolved questions and lessons from clinical trials. *Ann Oncol*. 2005;16(4 Suppl.):iv123–iv131. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdi921>.
  14. Nishiyama A., Katakami N., Yoshioka H., Iwasaku M., Korogi Y., Hata A. et al. Retrospective efficacy and safety analyses of erlotinib, pemetrexed, and docetaxel in EGFR-mutation-negative patients with previously treated advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2015;89(3):301–305. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2015.06.017>.
  15. Zinner R., Visseren-Grul C., Spigel D.R., Obasaju C. Pemetrexed clinical studies in performance status 2 patients with non-small cell lung cancer (Review). *Int J Oncol*. 2016;48(1):13–27. <https://doi.org/10.3892/ijo.2015.3219>.
  16. Spigel B., McCleod M., Jotte R., Einhorn L., Horn L., Waterhouse D. et al. Safety, Efficacy, and Patient-Reported Health-Related Quality of Life and Symptom Burden with Nivolumab in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, Including Patients Aged 70 Years or Older or with Poor Performance Status (CheckMate 153). *J Thorac Oncol*. 2019;14(9):1628–1639. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.05.010>.
  17. Spain L., Walls G., Julve M., O'Meara K., Schmid T., Kalaitzaki E. et al. J. Neurotoxicity from immune-checkpoint inhibition in the treatment of melanoma: a single centre experience and review of the literature. *Ann Oncol*. 2017;28(2):377–385. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw558>.
  18. Larkin J., Chmielowski B., Lao C.D., Hodi F.S., Sharfman W., Weber J. et al. Neurologic Serious Adverse Events Associated with Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone in Advanced Melanoma, Including a Case Series of Encephalitis. *Oncologist*. 2017;22(6):709–718. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0487>.
  19. Ardissoni A., Azevedo S., Rubio-Viqueira B., Rodríguez-Abreu D., Alatorre-Alexander J., Smit H.J.M. et al. Primary results from TAIL: a global single-arm safety study of atezolizumab monotherapy in a diverse population of patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer. *J Immunother Cancer*. 2021;9(3):e001865. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001865>.
  20. Crinò L., Bidoli P., Delmonte A., Grossi F., De Marinis F., Ardissoni A. et al. Italian Cohort of Nivolumab Expanded Access Program in Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: Results from a Real-World Population. *Oncologist*. 2019;24(11):e1165–e1171. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0737>.

### Информация об авторах:

**Юдин Денис Иванович**, к.м.н., старший научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-0620-2696; yudinden@mail.ru

**Лактионов Константин Константинович**, д.м.н., профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0003-4469-502X; lkoskos@mail.ru

**Саранцева Ксения Андреевна**, к.м.н., врач-онколог, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-7817-8429; sarantsevaka@gmail.com

**Бредер Валерий Владимирович**, д.м.н., ведущий научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-6244-4294; vbreder@yandex.ru

**Ардзинба Мераб Сергеевич**, к.м.н., врач-онколог, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-8967-7987; merabii@mail.ru

**Реутова Елена Валерьевна**, к.м.н., старший научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-2154-3376; evreutova@rambler.ru

**Борисова Ольга Игоревна**, врач-онколог, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-6830-0064; dr\_borisova@mail.ru

### Information about the authors:

**Denis I. Yudin**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-0620-2696; yudinden@mail.ru

**Konstantin K. Laktionov**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Head of the Oncological Department of Medical Treatment Methods (Chemotherapeutic) №17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0003-4469-502X; lkoskos@mail.ru

**Ksenia A. Sarantseva**, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-7817-8429; sarantsevaka@gmail.com

**Valeriy V. Breder**, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-6244-4294; vbreder@yandex.ru

**Merab S. Ardzinba**, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-8967-7987; merabii@mail.ru

**Elena V. Reutova**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-2154-3376; evreutova@rambler.ru

**Olga I. Borisova**, Oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-6830-0064; dr\_borisova@mail.ru