

Эффективность иммунотерапии у пациентов с немелкоклеточным раком легкого

М.А. Лядова^{1,2✉}, dr.lyadova@gmail.com, Е.А. Денисова¹, Д.С. Федоринов^{1,3}, Ю.С. Есаков¹, А.С. Орлова⁴, Д.А. Вознюк⁵, К.В. Лядов⁶, В.Н. Галкин¹

¹ Городская клиническая онкологическая больница №1; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 7

² Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 654005, Россия, Новокузнецк, проспект Строителей, д. 5

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

⁵ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

⁶ Московский центр восстановительного лечения; 121552, Россия, Москва, ул. Оршанская, д. 16, стр. 1

Резюме

Введение. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) – форма рака легкого с высокой заболеваемостью и низкой общей выживаемостью. Иммунотерапия представляет собой перспективный метод лечения, для которого важен подбор оптимальных режимов терапии для каждого конкретного пациента.

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения ингибиторов контрольных точек иммунитета у пациентов с распространенным НМРЛ.

Материалы и методы. В исследование включены 247 пациентов (190 мужчин и 57 женщин) в возрасте от 37 до 87 лет, которые получали иммунотерапию в виде как монотерапии ниволумабом (n = 58; 23,4%), пембролизумабом (n = 78; 31,6%) и атезолизумабом (n = 13; 5,3%), так и комбинированной химиоиммунной терапии (n = 98; 39,7%). Объективный ответ опухоли на лечение регистрировался при наличии частичной или полной регрессии опухоли. Ответ опухоли на лечение определялся в соответствии с критериями iRECIST.

Результаты. Объективный ответ был достигнут у 20,6% пациентов, из которых на 1-й линии иммунотерапии находились 13,7%, а на 2-й и более – 7%. Контроль над заболеванием зарегистрирован у 83,3% пациентов. У пациентов, получающих комбинированную химиоиммунную терапию, ответ на лечение был лучше, чем при назначении монотерапии ($\chi^2 = 9,309$; p = 0,020). Иммуноопосредованные нежелательные явления 3–4-й степени наблюдались лишь у 5 (2,02%) пациентов.

Заключение. Иммунотерапия НМРЛ позволяет достичь высоких показателей объективного ответа и контроля над заболеванием (20,6 и 83,3% соответственно) с незначительным количеством иммуноопосредованных нежелательных явлений 3–4-й степени (2,02% по нашим данным), что свидетельствует о приемлемом профиле безопасности.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, иммунотерапия, комбинированная химиоиммунотерапия, иммуноопосредованные нежелательные явления

Благодарности. Авторы выражают благодарность коллективу отделения онкологии №1 Московского центра восстановительного лечения: Е.С. Чернышовой, А.А. Космынину, Р.Р. Шакирову, Д.С. Шакировой, Т.Р. Эйнуллаевой, А.И. Текеевой, Я.В. Королевой, А.А. Площик, а также администратору отделения химиотерапии №1 Городской клинической онкологической больницы №1 Р. Блаженцевой.

Для цитирования: Лядова МА, Денисова ЕА, Федоринов ДС, Есаков ЮС, Орлова АС, Вознюк ДА, Лядов КВ, Галкин ВН. Эффективность иммунотерапии у пациентов с немелкоклеточным раком легкого. *Медицинский совет*. 2023;17(22):30–39. <https://doi.org/10.21518/ms2023-451>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of immunotherapy in patients with non-small cell lung cancer

Marina A. Lyadova^{1,2✉}, dr.lyadova@gmail.com, Elena A. Denisova¹, Denis S. Fedorin^{1,3}, Yuri S. Esakov¹, Aleksandra S. Orlova⁴, Dmitrii A. Vozniuk⁵, Konstantin V. Lyadov⁶, Vsevolod N. Galkin¹

¹ Moscow City Oncological Hospital No. 1; 18A, Bldg. 7, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia

² Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education – a branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 5, Stroiteley Ave., Novokuznetsk, 654005, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

⁴ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

⁵ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

⁶ Moscow Center for Rehabilitation; 16, Bldg. 1, Orshanskaya St., Moscow, 121552, Russia

Abstract

Introduction. Non-small cell lung cancer (NSCLC) is a form of lung cancer with high incidence and low overall survival. Immunotherapy is a promising treatment method for which the selection of optimal treatment regimens for each individual patient is important.

Aim. To evaluate the effectiveness and safety of immune checkpoint inhibitors (ICIs) in patients with advanced NSCLC.

Materials and methods. The study included 247 patients (190 men and 57 women) aged 37 to 87 years who received ICIs as monotherapy with nivolumab (n = 58; 23.4%), pembrolizumab (n = 78; 31.6%) and atezolizumab (n = 13; 5.3%), and in the form of combination chemoimmune therapy (n = 98; 39.7%). The objective response of the tumor to treatment was recorded in the presence of partial or complete regression of the tumor. The tumor response to treatment was determined in accordance with the iRECIST criteria.

Results. Objective response was achieved in 20.6% of patients, of which 13.7% were on the first line setting, and 7% of patients were on the 2nd or more line setting. Disease control was recorded in 83.3% of patients. Patients receiving combination chemo-immune therapy had a better response to treatment than those receiving monotherapy ($\chi^2 = 9.309$; p = 0.020). Grade 3–4 immuno-related adverse events were observed only in 5 (2.02%) patients.

Conclusions. NSCLC immunotherapy allows to achieve high rates of objective response and disease control (20.6 and 83.3%, respectively), with a small number of grade 3–4 immuno-related adverse events (2.02% according to our data), which indicates an acceptable safety profile.

Keywords: non-small cell lung cancer, immunotherapy, combined chemoimmune therapy, immune-related adverse events

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the team of the Oncology Department No. 1 of the Moscow Center for Rehabilitation Treatment: E.S. Chernyshova, A.A. Kosmyrin, R.R. Shakirov, D.S. Shakirova, T.R. Eynullaeva, A.I. Tekeeva, Ya.V. Koroleva, A.A. Ploschik, as well as the administrator of the chemotherapy department No. 1 of the City Clinical Oncology Hospital No. 1 R. Blazhentseva.

For citation: Lyadova MA, Denisova EA, Fedorinov DS, Esakov YuS, Orlova AS, Vozniuk DA, Lyadov KV, Galkin VN. Efficacy of immunotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(23):30–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-451>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рак легких многие десятилетия занимает ведущее место в рейтинге причин смерти от онкологических заболеваний [1, 2]. В 2021 г. в структуре смертности населения России от злокачественных новообразований наибольший удельный вес составляют опухоли трахеи, бронхов, легкого (16,8%). Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) представляет собой гистологический класс, составляющий 85% всех злокачественных опухолей легких. На момент диагностики у большинства пациентов выявляются метастазы. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) для данной категории пациентов ранее не превышала 10% [3, 4].

Химиотерапия (ХТ) на основе платины исторически была стандартом лечения для данной категории пациентов, хотя ответ на эти препараты был, как правило, скромным с относительно короткими интервалами между стабилизацией и прогрессированием заболевания [5, 6]. Лечение распространенного НМРЛ остается актуальной задачей, заставляющей клиницистов и патоморфологов двигаться вперед в поиске новых мишеней и стратегий. С одним из таких переломных направлений связано внедрение программ по молекулярно-генетическому тестированию НМРЛ и поиску активирующих драйверных мутаций, позволяющих применять таргетную терапию, что позволило значительно улучшить показатели выживаемости. Другим прорывным направлением явилось открытие феномена ускользания опухоли от иммунного ответа

в результате активации пути PD1/PD-L1, приведшего к открытию иммунотерапии (ИТ) с применением ингибиторов чекпойнтов (анти-CTLA-4, анти-PD-1, анти-PD-L1) [7, 8]. ИТ стала альтернативным методом лечения пациентов без активирующих драйверных мутаций и значительно улучшила прогноз у пациентов с распространенным НМРЛ [9].

ИТ онкологических заболеваний основана на усилении распознавания опухолевых антигенов антигенпрезентирующими клетками и Т-лимфоцитами, а также иммунного ответа, блокировании ингибирующего действия иммунных клеток и стимулировании противоопухолевого иммунного ответа [10]. ИТ нацелена на ослабление ингибирующего действия опухолей на Т-лимфоциты, тем самым усиливая активацию, пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов, что в свою очередь усиливает иммунную функцию, увеличивая численность белков, участвующих в иммунном ответе. ИТ имеет определенные преимущества с точки зрения эффективности и безопасности и дает новую надежду в лечении НМРЛ [11–13].

Цель – оценить эффективность и безопасность применения ингибиторов контрольных точек иммунитета (ИКТИ) у пациентов с распространенным НМРЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование включены 247 пациентов (190 мужчин и 57 женщин) в возрасте от 37 до 87 лет (средний возраст $65,66 \pm 8,79$ года), которые проходили

обследование и лечение в Городской клинической онкологической больнице №1 (Москва) (2020–2023) и Московском центре восстановительного лечения (2018–2020).

Анализ результатов эффективности и безопасности ИТ проводился среди пациентов, которые соответствовали следующим критериям:

- возраст старше 18 лет;
- гистологически верифицированный диагноз НМРЛ;
- оценка ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0–2;
- наличие таргетных очагов (как минимум 1), поддающихся оценке по системе iRECIST 1.1 (immune Response Evaluation Criteria In Solid Tumors);
- ожидаемая продолжительность жизни не менее 12 нед.;
- отсутствие заболеваний сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы, легких, печени и почек в стадии декомпенсации;
- согласие на обработку и использование персональных данных.

До начала ИТ всем включенным в исследование пациентам проводилось комплексное обследование с внутривенным (в/в) контрастированием, включающее компьютерную томографию (КТ) (или рентгенографию) органов грудной клетки, КТ / магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов брюшной полости (или ультразвуковое исследование органов брюшной полости) или позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ-КТ) всего тела, МРТ органов малого таза (при необходимости), МРТ головного мозга (при необходимости до начала лечения, а далее – каждые 6 мес. или при наличии признаков вторичного поражения головного мозга).

Перед каждым введением ИТ врачом-онкологом проводилось измерение основных показателей жизненных функций (артериальное давление, частота сердечных сокращений и дыхательных движений), анализировались данные общего (с подсчетом количества тромбоцитов и лейкоцитарной формулы) и биохимического (общий белок, альбумин, щелочная фосфатаза, амилаза, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, билирубин общий, прямой билирубин, креатинин, глюкоза, мочевины, мочевого кислоты, калий, натрий, кальций, С-реактивный белок, лактатдегидрогеназа) анализа крови, общего анализа мочи. Один раз в месяц анализировались результаты электрокардиограммы, один раз в 3 мес. – эхокардиографии и функции щитовидной железы (свободный тироксин, свободный трийодтиронин, тиреотропный гормон). Клинико-эпидемиологическая характеристика изученной когорты представлена в *табл. 1*.

Ослабленное (ECOG 2) состояние на момент начала лечения отмечено у 45 (18,2%) пациентов, 49,9% были с первично установленным распространенным НМРЛ, а у 50,1% лечение проводилось в связи с прогрессирующей ранее леченной локализованной формы рака. Морфологический тип опухоли определялся по данным гистологического исследования опухолевого материала. Распределение по гистологическому типу опухоли было однородным. Аденокарцинома легкого выявлена в 132 случаях (53,4%), плоскоклеточный рак – в 115 (46,6%). У 2 пациентов (0,8%) выявлена

● **Таблица 1.** Характеристика пациентов, n (%)

● **Table 1.** Patient characteristics, n (%)

Характеристики заболевания	1-я линия (n = 142)	2-я и последующие линии (n = 105)	Всего (n = 247)
Средний возраст, M ± SD (мин – макс), лет	65,99 ± 9,2 (37–87)	65,04 ± 9,3 (42–86)	65,58 ± 9,25 (37–87)
Пол:			
• мужской;	107 (75,4)	83 (79,0)	190 (76,9)
• женский	35 (24,6)	22 (21,0)	57 (23,1)
Органы с метастазами (2 и более)	51 (35,9)	26 (24,8)	77 (31,2)
Статус ECOG:			
• 0;	13 (9,1)	5 (4,8)	18 (7,3)
• 1;	107 (75,4)	77 (73,3)	184 (74,5)
• 2	22 (15,5)	23 (21,9)	45 (18,2)
Стадия на момент постановки диагноза:			
• I–II;	34 (24)	14 (13,3)	48 (19,4)
• III;	32 (22,5)	44 (42,0)	76 (30,7)
• IV	76 (53,5)	47 (44,7)	123 (49,9)

транслокация *ROS1*, у 1 (0,4%) – транслокация *ALK*, у 3 (1,2%) – мутация *BRAF*, у 7 (2,8%) – мутация *EGFR*.

У 1/3 пациентов (31,2%) на момент начала ИТ отмечено метастатическое поражение двух и более зон. Наиболее частая локализация метастазов выявлена в лимфатических узлах (42,9%), легких (37,2%), костях (17,8%), по плевре (10,5%), печени (8,5%). У большинства (57,5%) пациентов лечение проводилось в рамках 1-й линии терапии. ИТ назначались во 2-й и последующих линиях лечения у 42,5% пациентов. Статус PD-L1 был определен у 143 (57,8%) пациентов, среди них экспрессия PD-L1 (1% и более) выявлена в 121 (84,6%) случае, в 22 (15,4%) она отсутствовала. У 104 пациентов из 247 (42,1%) статус PD-L1 не известен. Из 121 случая PD-L1-позитивных больных у 38 (31,4%) отмечена слабая экспрессия (1–9%), у 25 (20,6%) – умеренная (10–49%), у 58 (48%) – высокая (50% и более). Распределение пациентов по линиям в зависимости от статуса PD-L1 представлено в *табл. 2*.

ИТ чаще всего назначалась в монорежиме – 149 пациентов (60,3%). Наиболее применяемыми режимами являлись ниволумаб и пембролизумаб – 58 (23,4%) и 78 (31,6%) пациентов соответственно, атезолизумаб получили 13 (5,3%) пациентов. Комбинированная химиоиммунотерапия (ИТ + ХТ) назначена 98 (39,7%) пациентам. Схемы монотерапии, применяемые в процессе лечения пациентов: ниволумаб 240 мг в/в капельно каждые 2 нед., пембролизумаб 200 мг в/в каждые 3 нед., атезолизумаб 1200 мг в/в каждые 3 нед. Схемы комбинированной ИТ + ХТ представлены в *табл. 3*.

Чаще всего комбинированная ИТ + ХТ применялась в 1-й линии терапии – 86 из 98 случаев (87,8%), реже – во 2-й. Среди пациентов с неизвестным статусом PD-L1 (104/42,1%) ИТ в 1-й линии назначалась в комбинированном с ХТ режиме, во 2-й и 3-й – преимущественно в монорежиме.

Стадирование заболевания и оценка эффекта в процессе лечения проводились в соответствии с клиническими

● **Таблица 2.** Распределение пациентов (n = 247) по линиям терапии в зависимости от статуса PD-L1, n (%)

● **Table 2.** Distribution of patients (n = 247) by settings of therapy depending on PD-L1 status, n (%)

Линия	PD-L1 положительный (n = 121)		PD-L1 отрицательный (n = 22)
	1–49%	50% и более	
1-я	64		13
моноИТ	14 (11,5)	26 (21,5)	1 (4,5)
ХТ + ИТ	17 (14,0)	7 (5,8)	12 (54,5)
2-я	42		6
моноИТ	21 (17,3)	18 (14,8)	4 (18,2)
ХТ + ИТ	2 (1,6)	1 (0,8)	2 (9,0)
3-я и последующие	15		3
моноИТ	9 (7,4)	6 (4,9)	3 (13,6)
ХТ + ИТ	–	–	–

Примечание. ИТ – иммунотерапия; моноИТ – монотерапия; ХТ – химиотерапия.

рекомендациями с использованием КТ и (или) МРТ, а также ПЭТ-КТ. Оценка эффективности проводилась каждые 3 мес. лечения или ранее при появлении клинических признаков прогрессирования заболевания с помощью вышеуказанных инструментальных методов диагностики. ИТ проводилась до прогрессирования заболевания или иммуноопосредованной токсичности 3–5-й ст. либо прекращалась после 2 лет лечения при наличии контроля над заболеванием.

Объективный ответ опухоли на лечение регистрировался при наличии ее частичной или полной регрессии. Ответ опухоли на лечение определялся в соответствии с критериями iRECIST. Основное отличие оценки ответа опухоли по критериям iRECIST от RECIST 1.1 заключается в концепции сброса результата, если при следующей оценке по RECIST 1.1 прогрессирование сопровождается уменьшением опухоли.

iRECIST определяет iUPD (initial unconfirmed progression of disease) на основе тех же принципов, что RECIST 1.1.

Тем не менее iUPD требует подтверждения на основании либо дальнейшего увеличения размера (или числа новых очагов) в той же категории (целевые или нецелевые очаги), либо прогрессирования в категориях очагов, которые ранее не соответствовали критериям прогрессирования RECIST 1.1. Однако если прогрессирование не подтверждается, а вместо этого происходит уменьшение очагов (по сравнению с исходной точкой – baseline), которое соответствует критериям iCR (immune complete response), iPR (partial response) или iSD (stable disease), тогда необходимо вернуться в исходное положение и iUPD должен снова возникнуть (по сравнению с надиром (контрольное обследование с наименьшей суммой размеров таргетных очагов)) и затем быть подтвержденным дальнейшим ростом очагов в следующей временной точке, только в этом случае можно установить iCPD. Если в следующей временной точке не происходит никакого изменения размеров или распространения очагов по сравнению с iUPD, то ответ в этой временной точке снова фиксируется как iUPD. Этот подход позволяет идентифицировать, дополнительно понять и лучше охарактеризовать нетипичные ответы на лечение, такие как отсроченные ответы, которые случаются после псевдопрогрессии [14].

Феномен псевдопрогрессирования (транзитное увеличение размеров опухоли за счет ее инфильтрации активированными иммунокомпетентными клетками) был зарегистрирован у 78 пациентов (31,7%), из которых истинное прогрессирование было подтверждено у 25% (n = 20).

Оценка иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ) проводилась с использованием шкалы токсичности CTCAE v.5 (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Для статистической обработки результатов применяли программу IBM SPSS Statistics 23. Описание данных осуществлялось с помощью стандартной дескриптивной статистики в зависимости от типа данных и особенностей распределения имеющихся переменных. Анализ данных проводился с помощью методов параметрической и непараметрической статистики. Межгрупповые различия считали значимыми при $p < 0,05$.

● **Таблица 3.** Распределение пациентов (n = 98) в зависимости от применяемых схем комбинированной химиоиммунной терапии, n (%)

● **Table 3.** Distribution of patients depending on the combination chemoimmune therapy regimens, n (%)

Схема	Число пациентов
Пембролизумаб 200 мг + паклитаксел 175 мг/м ² + карбоплатин AUC5 в/в капельно 1 день, цикл 21 день, 4 цикла, в дальнейшем поддерживающая терапия пембролизумабом до прогрессирования или непереносимой токсичности, до 2 лет (при плоскоклеточном НМРЛ)	50 (51)
Атезолизумаб 1200 мг + паклитаксел 175 мг/м ² + карбоплатин AUC5 в/в капельно 1 день, цикл 21 день, 4 цикла, в дальнейшем поддерживающая терапия атезолизумабом в прежних дозах до прогрессирования или непереносимой токсичности	9 (9,2)
Пембролизумаб 200 мг + метотрексед 500 мг/м ² + карбоплатин AUC5 в/в капельно 1 день, цикл 21 день, 4 цикла, в дальнейшем поддерживающая терапия пембролизумабом и метотрекседом в прежних дозах до прогрессирования или непереносимой токсичности (пембролизумаб – до 2 лет) только при плоскоклеточном НМРЛ	27 (27,6)
Ниволумаб 360 мг 1 раз в 3 нед. + ипилиумаб 1 мг/кг 1 раз в 6 нед. + 2 цикла ХТ (метотрексед 500 мг/м ² + карбоплатин AUC5, цикл 21 день), при плоскоклеточном НМРЛ	2 (2)
Ниволумаб 360 мг 1 раз в 3 нед. + ипилиумаб 1 мг/кг 1 раз в 6 нед. + 2 цикла ХТ (паклитаксел 200 мг/м ² + карбоплатин AUC6 в/в капельно, цикл 21 день), при плоскоклеточном НМРЛ	10 (10,2)

Примечание. НМРЛ – немелкоклеточный рак легких; в/в – внутривенно; ХТ – химиотерапия.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана наблюдения составила 19,03 мес. (1,63–67,3). Оценка эффективности терапии проведена всем пациентам, включенным в исследование (табл. 4). Объективный ответ (полная + частичная регрессия) был достигнут у 51 (20,6%) пациента, при этом на 1-й линии ИТ находились 34 (13,7%), а на 2-й и более – 17 (7%) чел. Контроль над заболеванием (объективный ответ + стабилизация) зарегистрирован у 207 (83,3%) пациентов. В ходе работы была проведена сравнительная оценка эффективности ИТ среди пациентов, получавших монотерапию ($n = 149$) или комбинацию ИТ + ХТ ($n = 98$). Объективный ответ отмечен у 28 (18,8%) пациентов, получивших ИТ в монорежиме, и у 23 (23,5%), получивших комбинированную ИТ + ХТ, контроль над заболеванием – у 116 (77,9%) и 91 (92,9%) пациента, прогрессирование болезни – у 33 (22,1%) и 7 (7,1%) пациентов соответственно. У пациентов, получающих комбинированную ИТ + ХТ, ответ на лечение был лучше, чем при назначении монотерапии ($\chi^2 = 9,309$; $p = 0,020$). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группе получивших ИТ в монорежиме не была достигнута, в группе комбинированной ИТ + ХТ составила 33,7 мес. (95% доверительный интервал (ДИ) 30,3 – ∞).

Оценка эффективности лечения в подгруппах пациентов с различными уровнями экспрессии PD-L1 продемонстрировала статистически значимые различия в величинах объективного ответа и прогрессирования ($p = 0,041$) (используемый метод – χ^2 Пирсона) (табл. 5). Наилучшие результаты частоты объективного ответа (ЧОО)

● **Таблица 4.** Эффективность иммунотерапии в зависимости от выбранного метода, n (%)

● **Table 4.** The effectiveness of immunotherapy depending on treatment method, n (%)

Категория	моноИТ ($n = 149$)	Комбинированная ИТ + ХТ ($n = 98$)	p
Полная регрессия	2 (1,3)	2 (2,0)	0,020
Частичная регрессия	26 (17,4)	21 (21,4)	
Стабилизация	88 (59,1)	68 (69,4)	
Прогрессирование	33 (22,1)	7 (7,1)	

Примечание. ИТ – иммунотерапия; моноИТ – монотерапия; ХТ – химиотерапия.

● **Таблица 5.** Эффективность иммунотерапии в зависимости от уровня экспрессии PD-L1, n (%)

● **Table 5.** Efficacy of immunotherapy depending on the level of PD-L1 expression, n (%)

Категория	Уровень экспрессии PD-L1			p
	1–9%	10–49%	50% и более	
Полная регрессия	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,7)	0,041; $p_{1-9\% - 50\% \text{ и более}} = 0,017$
Частичная регрессия	2 (5,4)	4 (16,7)	14 (24,1)	
Стабилизация	23 (62,2)	16 (66,7)	38 (65,5)	
Прогрессирование	12 (32,4)	4 (16,7)	5 (8,6)	

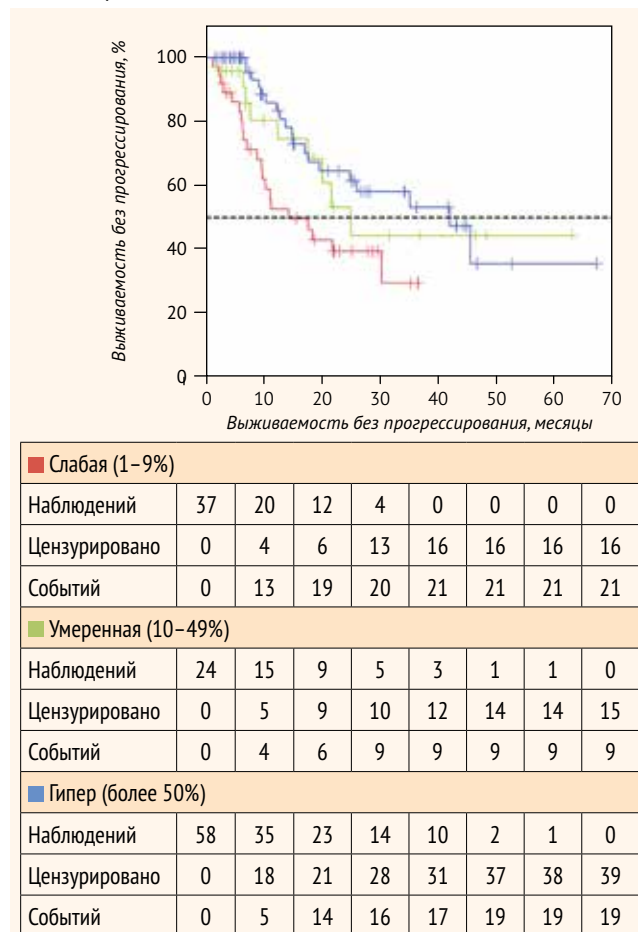
зафиксированы в группе с гиперэкспрессией PD-L1 в сравнении с группой пациентов со слабой экспрессией (25,8 против 5,4%, $p = 0,017$).

Анализ показал, что медиана ВБП в группе слабой экспрессии PD-L1 составила 14,3 мес. (95% ДИ 8,9 – ∞), в группе умеренной экспрессии – 25 мес. (95% ДИ 12 – ∞), в группе гиперэкспрессии – 42 мес. (95% ДИ 20 – ∞). В результате проведенного анализа выяснилось, что продолжительность жизни без прогрессирования у получавших ИТ пациентов с гиперэкспрессией PD-L1 была выше по сравнению с теми пациентами, у которых экспрессия была слабой (1–9%). При этом в данной группе отмечено достоверное снижение риска прогрессирования на 55% (относительный риск (ОР) 0,458; ДИ 0,244–0,859; $p < 0,015$). На рис. 1 представлены кривые ВБП в зависимости от уровня экспрессии PD-L1.

При изучении эффективности ИТ в зависимости от линии, в которой назначалась ИТ, было отмечено, что ЧОО при назначении в 1-й (23,9%) и 2-й линии (21,6%) была значительно выше, чем в 3-й (3,2%) (табл. 6). Медиана ВБП в группе 1-й линии составила 35 мес. (95% ДИ 19 – ∞), 2-й – 19 мес. (95% ДИ 9 – ∞), 3-й – 17 мес. (95% ДИ 4–29), однако полученные различия не были статистически значимыми ($p = 0,072$).

● **Рисунок 1.** Выживаемость без прогрессирования в зависимости от уровня экспрессии PD-L1

● **Figure 1.** Progression-free survival depending on PD-L1 expression level



● **Таблица 6.** Эффективность иммунотерапии в зависимости от линии назначения, n (%)

● **Table 6.** The effectiveness of immunotherapy depending on the prescribed setting, n (%)

Категория	1-я линия (n = 142)	2-я линия (n = 74)	3-я линия (n = 31)	p
Полная регрессия (n = 4)	1 (0,7)	3 (4,1)	0 (0,0)	$p_{\text{частичная регрессия - прогрессирование}} < 0,001;$ $p_{\text{стабилизация - прогрессирование}} = 0,003$
Частичная регрессия (n = 47)	33 (23,2)	13 (17,6)	1 (3,2)	
Стабилизация (n = 156)	95 (66,9)	44 (59,5)	17 (54,8)	
Прогрессирование (n = 40)	13 (9,2)	14 (18,9)	13 (41,9)	

Мы проанализировали длительность ответа, которая определяется как период времени от первого ответа, зарегистрированного у пациента на терапии, до подтвержденного прогрессирования заболевания, летального исхода или последней оценки статуса опухоли. Медиана времени до наступления ответа составила 2,7 мес. (1,46–8,71), медиана длительности ответа – 11,21 мес. (10,0–12,20). Были получены статистически значимые различия в группе пациентов, получавших ИТ в монорежиме, где длительность ответа составила 18 ± 12 мес. (2–49), в сравнении с комбинированным режимом ИТ + ХТ с длительностью ответа 12 ± 8 мес. (2–30), $p = 0,034$.

Медиана ОВ для общей когорты пациентов составила 22,03 мес., что согласуется с данными, полученными другими авторами. При подгрупповом анализе выявлено, что для пациентов, получавших ИТ в 1-й и 2-й линии, медиана ОВ не была достигнута, в 3-й линии она составила 20 мес. (95% ДИ 11 – ∞). Различия ОВ были статистически значимыми ($p = 0,024$). На рис. 2 представлены кривые ОВ в подгруппах пациентов, получающих ИТ в разных линиях терапии.

Анализ безопасности

Частоту иоНЯ удалось отследить у всех пациентов, большинство из которых были 1–2-й ст., в то время как иоНЯ 3–4-й ст. наблюдались лишь у 5 (2,02%) пациентов (табл. 7).

Астения статистически значимо чаще наблюдалась у пациентов, получающих комбинированную ИТ + ХТ, чем монотерапию (55,6 и 39,2% соответственно; $p = 0,015$). Также при назначении комбинированной ИТ + ХТ статистически значимо чаще наблюдались иоНЯ со стороны легких (60,5 и 44,6%; $p = 0,019$), печени (17,3 и 8,4%; $p = 0,039$), суставов (25,9 и 14,5%; $p = 0,028$), а также нарушения показателей крови 1–2-й ст. (72,8 и 57,8%; $p = 0,022$).

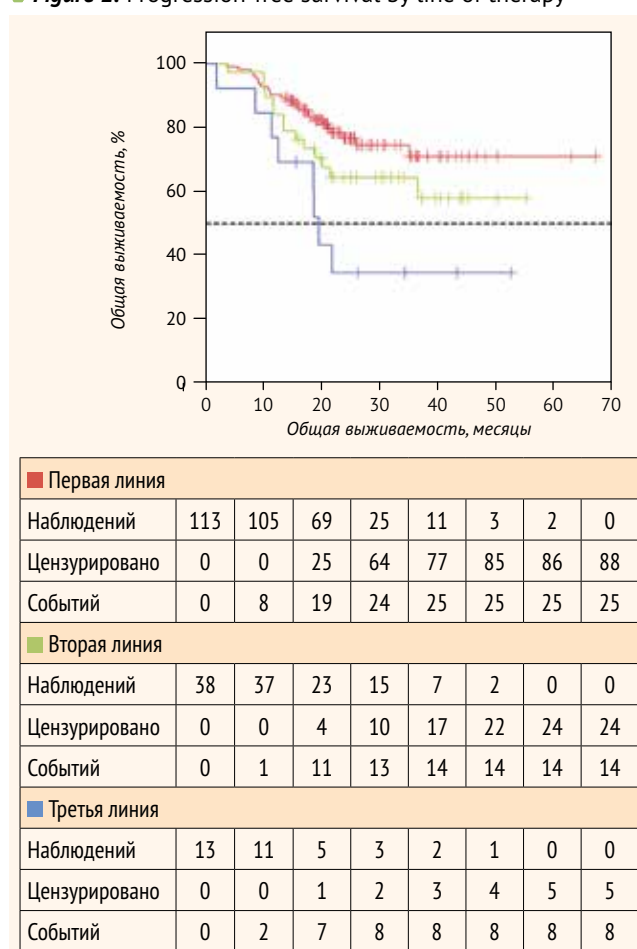
ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день достижения в области ИТ предоставили ранее некурабельным пациентам с распространенным НМРЛ различные варианты 1-й и последующих линий терапии. В случае отсутствия драйверных мутаций в зависимости от уровня PD-L1 и гистологического варианта опухоли рассматривается возможность назначения ИТ в монорежиме, в двойной комбинации и комбинации с ХТ.

Эффективность ИТ наблюдали в течение длительного времени во многих клинических исследованиях.

● **Рисунок 2.** Общая выживаемость в зависимости от линии терапии

● **Figure 2.** Progression-free survival by line of therapy



В рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы KEYNOTE-189 были включены 616 пациентов с распространенным неплоскоклеточным НМРЛ, рандомизированных на две группы ХТ (препараты платины с пеметрекседом) с пембролизумабом и без него. При медиане наблюдения 10,5 мес. добавление пембролизумаба к ХТ улучшало 12-месячную ОВ по сравнению с одной только ХТ (69 против 49%; ОР 0,49, 95% ДИ 0,38–0,64).

Медиана ОВ в группе комбинированной терапии оказалась в 2 раза больше, чем в группе ХТ – 22,0 против 10,6 мес. соответственно. Улучшение ОВ через 12 мес. наблюдалось независимо от уровня экспрессии PD-L1,

● **Таблица 7.** Частота иммуноопосредованных нежелательных явлений на фоне иммунотерапии у обследованных пациентов, n (%)
 ● **Table 7.** Frequency of immune-related adverse events associated with immunotherapy in the examined patients, n (%)

Вид токсичности	1-я линия (n = 142)	2-я и последующие линии (n = 105)	Всего (n = 247)
Астения	72 (50,7%)	38 (36,2%)	110 (44,5%)
Поражение желудочно-кишечного тракта 1–2-й ст.	30 (21,1%)	5 (4,7%)	35 (14,2%)
Поражение кожи	22 (15,6%)	10 (9,4%)	32 (13,0%)
Эндокринологические нарушения	14 (9,9%)	14 (13,2%)	28 (11,3%)
Пулumonит	69 (48,9%)	54 (50,9%)	123 (49,8%)
Неврологические нарушения 1–2-й ст.	24 (17,0%)	16 (15,1%)	40 (16,2%)
Неврологические нарушения 3–4-й ст.	1 (0,7%)	–	1 (0,4%)
Гепатиты 1–2-й ст.	18 (12,8%)	10 (9,4%)	28 (11,3%)
Гепатиты 3–4-й ст.	1 (0,7%)	2 (1,9%)	3 (1,2%)
Поражение почек	16 (11,3%)	11 (10,4%)	27 (10,9%)
Суставной синдром	33 (23,4%)	12 (11,3%)	45 (18,2%)
Нарушение показателей крови 1–2-й ст.	94 (66,7%)	61 (57,5%)	155 (62,8%)
Нарушение показателей крови 3–4-й ст.	1 (0,7%)	–	1 (0,4%)
Кардиотоксичность	1 (0,7%)	–	1 (0,4%)
Другие	22 (15,6%)	16 (15,1%)	39 (14,1%)

при этом наибольшие различия наблюдались в опухолях, экспрессирующих PD-L1. Медиана ВБП также улучшалась при добавлении пембролизумаба (8,8 против 4,9 мес.; ОР прогрессирования заболевания или смерти 0,52; 95% ДИ 0,43–0,64). Среди всех пациентов, участвовавших в исследовании, ЧОО улучшилась при добавлении пембролизумаба (48 против 19%). Тяжелые НЯ (3-й ст. и выше) наблюдались у 67% пациентов в группе комбинации ХТ и пембролизумаба и у 66% пациентов в группе комбинации ХТ с плацебо [15]. Эти данные подтвердили результаты более раннего исследования II фазы KEYNOTE-021. Добавление пембролизумаба к двойной ХТ на основе платины в 1-й линии лечения пациентов с плоскоклеточным раком также улучшило результаты, не увеличивая при этом существенной токсичности [16].

В клиническом исследовании KEYNOTE-024 III фазы были исследованы 305 пациентов с НМРЛ с гиперэкспрессией PD-L1 (более 50%). Лечение пембролизумабом увеличило частоту ответа в сравнении с ХТ (45 против 28%), ВБП (10,3 против 6 мес.; ОР 0,50; 95% ДИ 0,37–0,68; $P < 0,001$) и ОВ (30 против 14,2 мес.) [17]. По данным исследования KEYNOTE-407, комбинация пембролизумаба с ХТ улучшила показатели ОВ у пациентов с плоскоклеточным НМРЛ с умеренной экспрессией PD-L1 (1–49%) или ее отсутствием. Медиана ОВ при комбинированном подходе составила 17,1 мес. в сравнении с 11,6 мес. в группе контроля. Добавление пембролизумаба к ХТ привело к снижению риска смерти и прогрессирования на 29,6% [18].

Эффективность ниволумаба изучалась в различных подгруппах в зависимости от гистологических вариантов и уровней экспрессии PD-L1. В исследовании CheckMate 017

(плоскоклеточный рак) было выявлено, что экспрессия PD-L1 не влияет на эффективность ИТ, однолетняя ОВ при экспрессии PD-L1 1% и менее и 1% и более составила 43 и 44% соответственно. В исследовании CheckMate 057 (неплоскоклеточный рак) отмечена тенденция к увеличению показателей выживаемости на ИТ с увеличением уровня экспрессии PD-L1 [19]. Ниволумаб изучался в CheckMate 026 III фазы у пациентов со всеми гистологическими вариантами НМРЛ, которые включались в исследование при уровне экспрессии PD-L1 более 1% и были рандомизированы для получения ниволумаба или ХТ на основе платины по выбору исследователя. При первичном анализе эффективности (423 пациента с экспрессией PD-L1 более 5%) не было выявлено преимуществ лечения ниволумабом при оценке частоты ответа (26 против 33%), ВБП (4,2 против 5,9 мес.; ОР 1,15; 95% ДИ 0,91–1,45; $p = 0,25$) или ОВ (14,4 против 13,2 мес.; ОР 1,02; 95% ДИ 0,80–1,30). В дополнительном анализе подгруппа пациентов с экспрессией PD-L1 более 50% имела схожие результаты (ОР прогрессирования заболевания 1,07; 95% ДИ 0,77–1,49; ОР смерти 0,90; 95% ДИ 0,63–1,29) [20].

Двойная ИТ в сочетании ниволумаба с ипилимумабом продемонстрировала более высокую выживаемость по сравнению с ХТ в исследовании CheckMate 227, независимо от экспрессии PD-L1. Среди 1739 пациентов с НМРЛ, ранее не проходивших ХТ, медиана ОВ составила 17,1 мес. при применении ниволумаба + ипилимумаба по сравнению с 13,9 мес. при ХТ (ОР 0,73, 95% ДИ 0,64–0,84), независимо от уровня экспрессии опухолевого PD-L1. НЯ 3–4-й ст. наблюдались у 33% пациентов в группе двойной ИТ и у 36% – в группе ХТ. Среди

наиболее частых иоНЯ описаны кожные реакции (34%) и эндокринные нарушения (24%) [21]. Эффективность двойной ИТ изучалась в исследовании CheckMate 9LA, в котором 719 пациентов были случайным образом распределены на два цикла комбинированной ХТ с платиной + ниволумаб и ипилимуаб (до прогрессирования) или четыре цикла ХТ платиновым дублетом без ИТ. У пациентов, получавших ниволумаб/ипилимуаб/ХТ, наблюдалось улучшение медианы ОВ (15,6 против 10,9 мес.; ОР 0,66; 95% ДИ 0,55–0,80), ВБП (6,8 против 5,0 мес.; ОР 0,70; 95% ДИ 0,57–0,86) и ЧОО (38 против 25%) по сравнению с теми, кто получал только ХТ [22].

У пациентов с НМРЛ иоНЯ чаще всего затрагивают желудочно-кишечный тракт, железы внутренней секреции, кожу и печень [23–25]. По данным метаанализа P.F. Wang et al., общая частота возникновения иоНЯ при всех злокачественных новообразованиях составила 26,82% для онкологических заболеваний любой степени и 6,10% – тяжелой степени, тогда как частота смертности вследствие иоНЯ – 0,17% [26]. Большой метаанализ, включающий 48 исследований (6938 пациента), изучил закономерности развития иоНЯ в зависимости от типа ИКТИ. ИоНЯ 3–4-й ст. чаще встречались при применении препаратов анти-CTLA-4 по сравнению с анти-PD-1 (31 против 10%). В то же время колит, гипофизит и сыпь часто встречались при терапии анти-CTLA-4 ИКТИ, пневмонит, гипотиреоз, артралгии и витилиго – при терапии анти-PD-1 [27]. Другой мета-анализ, включавший 23 исследования, оценивал пациентов с НМРЛ, получавших ИКТИ; общая частота возникновения иоНЯ составила 64% при использовании ингибиторов PD-1 и 66% – PD-L1. Токсичность 3-й ст. и выше составила 14 и 21% соответственно для ингибиторов PD-1 и PD-L1 [28], что выше, чем в нашем исследовании. В исследовании I фазы оценивался профиль токсичности ниволумаба у пациентов с НМРЛ, и было обнаружено, что у 40% пациентов наблюдаются иоНЯ (преимущественно легкой степени) [23].

Астения является наиболее частым симптомом, наблюдаемым на фоне ИТ, о ней сообщают до 40% пациентов после лечения анти-CTLA-4 ИКТИ [15] и 16–24% пациентов, получавших лечение анти-PD-1/антиPD-L1.

Аналогичная частота (19–21%) наблюдалась в систематическом обзоре с участием 5744 пациентов с НМРЛ, получавших ингибиторы PD-1 и PD-L1 [28]. В нашем исследовании пациентов, которые сообщили о наличии у них астении или усталости, было практически в 2 раза больше (44,5%).

В заключение хотелось бы отметить, что лечение распространенного НМРЛ остается важнейшей задачей, подталкивающей клиницистов двигаться вперед в поисках новых стратегий [29, 30]. Появившаяся в арсенале химиотерапевтов ИТ представляется новой парадигмой, улучшающей результаты на разных этапах лечения. Многообещающим направлением представляются комбинированные подходы с сочетанием ИТ в дуплетах и (или) ХТ, ИТ и лучевой терапии, комбинированной ИТ + ХТ с лучевой терапией и т. д. Однако использование относительно нового метода лечения все еще сопряжено с рядом вопросов, одним из которых является поиск биомаркеров для прогнозирования эффективности ИТ, позволяющих в перспективе разрабатывать персонализированные методы лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение ИТ в реальной клинической практике соответствует данным клинических исследований. ИТ НМРЛ позволяет достичь высоких показателей объективного ответа и контроля над заболеванием (20,6 и 83,3% соответственно), что согласуется с данными, полученными в других исследованиях. Эффективность лечения и ВБП значительно выше в группе пациентов с гиперэкспрессией PD-L1 в сравнении с группой пациентов со слабой экспрессией, частота объективных ответов – 25,8 против 5,4% ($p = 0,017$), ВБП – 42 против 14,3 мес. ($p < 0,015$). Медиана ОВ составила 22,03 мес. Для данного метода лечения характерно незначительное количество иоНЯ 3–4-й ст. (2,02% по нашим данным), что свидетельствует о приемлемом профиле безопасности.



Поступила / Received 13.10.2023

Поступила после рецензирования / Revised 30.10.2023

Принята в печать / Accepted 10.11.2023

Список литературы / References

- Huang J, Deng Y, Tin MS, Lok V, Ngai CH, Zhang L et al. Distribution, Risk Factors, and Temporal Trends for Lung Cancer Incidence and Mortality: A Global Analysis. *Chest*. 2022;161(4):1101–1111. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.12.655>.
- Martin-Gisbert L, Ruano-Ravina A, Varela-Lema L, Penabad M, Giraldo-Osorio A, Candal-Pedreira C et al. Lung cancer mortality attributable to residential radon: a systematic scoping review. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2023;33(3):368–376. <https://doi.org/10.1038/s41370-022-00506-w>.
- Юдин ДИ, Лактионов КК, Моисеенко ФВ, Пономаренко ДМ, Чех ЕА, Чубенко ВА и др. Первые результаты применения дурвалумаба после химиолучевой терапии в лечении местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого в России. *Медицинский совет*. 2022;(22):12–20. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-12-20>.
Yudin DI, Laktionov KK, Moiseenko FV, Ponomarenko DM, Chex EA, Chubenko VA et al. First results of durvalumab after chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer in Russia. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(22):12–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-12-20>.
- Cabazón-Gutiérrez L, Sereno M, Cervera-Calero R, Mielgo-Rubio X, Higuera O. High tumor burden in non-small-cell lung cancer: A review of the literature. *J Clin Transl Res*. 2022;8(5):403–413. <https://doi.org/10.18053/jctres.08.202205.008>.
- Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002;346(2):92–98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011954>.
- Puri S, Shafique M. Combination checkpoint inhibitors for treatment of non-small-cell lung cancer: an update on dual anti-CTLA-4 and anti-PD-1/PD-L1 therapies. *Drugs Context*. 2020;9:2019-9-2. <https://doi.org/10.7573/dic.2019-9-2>.
- Qu J, Mei Q, Liu L, Cheng T, Wang P, Chen L, Zhou J. The progress and challenge of anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy in treating non-small cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2021;13:1758835921992968. <https://doi.org/10.1177/1758835921992968>.
- Rossi A, Di Maio M. Platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: optimal number of treatment cycles. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2016;16(6):653–660. <https://doi.org/10.1586/14737140.2016.1170596>.
- Bodor JN, Kasireddy V, Borghaei H. First-Line Therapies for Metastatic Lung Adenocarcinoma Without a Driver Mutation. *J Oncol Pract*. 2018;14(9):529–535. <https://doi.org/10.1200/JOP.18.00250>.

10. Xuan Y, Guan M, Zhang S. Tumor immunotherapy and multi-mode therapies mediated by medical imaging of nanoprobe. *Theranostics*. 2021;11(15):7360–7378. <https://doi.org/10.7150/thno.58413>.
11. Ellis PM, Vella ET, Ung YC. Immune Checkpoint Inhibitors for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review. *Clin Lung Cancer*. 2017;18(5):444–459.e1. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2017.02.001>.
12. Nagano T, Tachihara M, Nishimura Y. Molecular Mechanisms and Targeted Therapies Including Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer. *Curr Cancer Drug Targets*. 2019;19(8):595–630. <https://doi.org/10.2174/1568009619666181210114559>.
13. Broderick SR. Adjuvant and Neoadjuvant Immunotherapy in Non-small Cell Lung Cancer. *Thorac Surg Clin*. 2020;30(2):215–220. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2020.01.001>.
14. Доможирова АС, Трофименко ИА, Гележе ПБ, Липкина ЕА, Мокиенко ОА, Морозов СП. *iRECIST: критерии оценки ответов опухолей на иммунотерапию: методические рекомендации №37*. М.; 2021. 28 с. Режим доступа: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/887.html>.
15. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2078–2092. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005>.
16. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol*. 2016;17(11):1497–1508. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30498-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30498-3).
17. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csösz T, Fülöp A et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1823–1833. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774>.
18. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, Soto Parra H, Mazières J et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol*. 2020;15(10):1657–1669. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.06.015>.
19. Borghaei H, Gettinger S, Vokes EE, Chow LQM, Burgio MA, de Castro Carpeno J et al. Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase III Trials CheckMate 017 and 057: Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2021;39(7):723–733. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01605>.
20. Carbone DP, 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613493>.
21. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, Zurawski B, Kim SW, Carcereny Costa E et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(21):2020–2031. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910231>.
22. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(2):198–211. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30641-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30641-0).
23. Gettinger S, Rizvi NA, Chow LQ, Borghaei H, Brahmer J, Ready N et al. Nivolumab Monotherapy for First-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(25):2980–2987. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.66.9929>.
24. Vaddepally R, Doddamani R, Sodavarapu S, Madam NR, Katkar R, Kutadi AP et al. Review of Immune-Related Adverse Events (irAEs) in Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC)-Their Incidence, Management, Multiorgan irAEs, and Rechallenge. *Biomedicine*. 2022;10(4):790. <https://doi.org/10.3390/biomedicine10040790>.
25. Zhang W, Gu J, Bian C, Huang G. Immune-Related Adverse Events Associated With Immune Checkpoint Inhibitors for Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Front Pharmacol*. 2021;12:686876. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.686876>.
26. Wang PF, Chen Y, Song SY, Wang TJ, Ji WJ, Li SW et al. Immune-Related Adverse Events Associated with Anti-PD-1/PD-L1 Treatment for Malignancies: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2017;8:730. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00730>.
27. Akamatsu H, Murakami E, Oyanagi J, Shibaki R, Kaki T, Takase E et al. Immune-Related Adverse Events by Immune Checkpoint Inhibitors Significantly Predict Durable Efficacy Even in Responders with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncologist*. 2020;25(4):e679–e683. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0299>.
28. Pillai RN, Behera M, Owonikoko TK, Kamphorst AO, Pakkala S, Belani CP 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. <https://doi.org/10.1002/cncr.31043>.
29. Huang MY, Jiang XM, Wang BL, Sun Y, Lu JJ. Combination therapy with PD-1/PD-L1 blockade in non-small cell lung cancer: strategies and mechanisms. *Pharmacol Ther*. 2021;219:107694. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107694>.
30. Guo X, Chen S, Wang X, Liu X. Immune-related pulmonary toxicities of checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: Diagnosis, mechanism, and treatment strategies. *Front Immunol*. 2023;14:1138483. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1138483>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.А. Лядова, Е.А. Денисова

Концепция и дизайн исследования – М.А. Лядова

Написание текста – Е.А. Денисова, М.А. Лядова

Сбор и обработка материала – М.А. Лядова, Д.С. Федоринов, Ю.С. Есаков

Обзор литературы – Е.А. Денисова

Перевод на английский язык – А.С. Орлова

Анализ материала – Е.А. Денисова, А.С. Орлова

Статистическая обработка – А.С. Орлова, Д.А. Вознюк

Редактирование – К.В. Лядов

Утверждение окончательного варианта статьи – М.А. Лядова, К.В. Лядов, В.Н. Галкин

Contribution of authors:

Concept of the article – Marina A. Lyadova, Elena A. Denisova

Study concept and design – Marina A. Lyadova

Text development – Elena A. Denisova, Marina A. Lyadova

Collection and processing of material – Marina A. Lyadova, Denis S. Fedorin, Yuri S. Esakov

Literature review – Elena A. Denisova

Translation into English – Aleksandra S. Orlova

Material analysis – Elena A. Denisova, Aleksandra S. Orlova

Data analysis – Aleksandra S. Orlova, Dmitrii A. Vozniuk

Editing – Konstantin V. Lyadov

Approval of the final version of the article – Marina A. Lyadova, Konstantin V. Lyadov, Vsevolod N. Galkin

Информация об авторах:

Лядова Марина Александровна, к.м.н., заведующая химиотерапевтическим отделением №1, Городская клиническая онкологическая больница №1; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 7; ассистент кафедры, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 654005, Россия, Новокузнецк, проспект Строителей, д. 5; <https://orcid.org/0000-0002-9558-5579>; dr.lyadova@gmail.com

Денисова Елена Алексеевна, к.м.н., врач-онколог отделения химиотерапии №1, Городская клиническая онкологическая больница №1; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 7; <https://orcid.org/0009-0006-9776-9124>; doc.elenadenisova@gmail.com

Федоринов Денис Сергеевич, врач-онколог отделения химиотерапии №1, Городская клиническая онкологическая больница №1; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 7; старший лаборант, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-5516-7367>; deni_fe@mail.ru

Есаков Юрий Сергеевич, к.м.н., заведующий торакальным отделением, Городская клиническая онкологическая больница №1; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 7; <https://orcid.org/0000-0002-5933-924X>; lungurgery@mail.ru

Орлова Александра Сергеевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры патологии человека Института биодизайна и моделирования сложных систем Научно-технологического парка биомедицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-9725-7491>; orlovaas@yandex.ru

Вознюк Дмитрий Александрович, ассистент кафедры молекулярной биологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-1331-8053>; dmitriy.voznyuk@gmail.com

Лядов Константин Викторович, акад. РАН, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, генеральный директор, Московский центр восстановительного лечения; 121552, Россия, Москва, ул. Оршанская, д. 16, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-5468-5074>; klyadov@mail.ru

Галкин Всеволод Николаевич, д.м.н., профессор, главный врач, Городская клиническая онкологическая больница №1; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 7; <https://orcid.org/0000-0002-6619-6179>; vsgalkin@gmail.com

Information about the authors:

Marina A. Lyadova, Cand. Sci. (Med.), Head of Chemotherapy Department No. 1, Moscow City Oncological Hospital No. 1; 18А, Bldg. 7, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; Department Assistant, Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education – a branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 5, Stroiteley Ave., Novokuznetsk, 654005, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9558-5579>; dr.lyadova@gmail.com

Elena A. Denisova, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Chemotherapy Department No. 1, Moscow City Oncological Hospital No. 1; 18А, Bldg. 7, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-9776-9124>; doc.elenadenisova@gmail.com

Denis S. Fedorin, Oncologist, Chemotherapy Department No. 1, Moscow City Oncological Hospital No. 1; 18А, Bldg. 7, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; Senior Assistant, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5516-7367>; deni_fe@mail.ru

Yuri S. Esakov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Thoracic Department, Moscow City Oncological Hospital No. 1; 18А, Bldg. 7, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5933-924X>; lungurgery@mail.ru

Aleksandra S. Orlova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Human Pathology, Institute of Biodesign and Modeling of Complex Systems, Scientific and Technological Park of Biomedicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9725-7491>; orlovaas@yandex.ru

Dmitrii A. Vozniuk, Assistant of the Department of Molecular Biology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1331-8053>; dmitriy.voznyuk@gmail.com

Konstantin V. Lyadov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, General Director, Moscow Center for Rehabilitation; 16, Bldg. 1, Orshanskaya St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5468-5074>; klyadov@mail.ru

Vsevolod N. Galkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Physician, Moscow City Oncological Hospital No. 1; 18А, Bldg. 7, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6619-6179>; vsgalkin@gmail.com