

Предикторы эффективности иммунохимиотерапии атезолизумабом в комбинации с этопозидом и карбоплатином у больных распространенным мелкоклеточным раком легкого

А.Е. Кузьминов^{1✉}, alexkouzminov@mail.ru, Т.Д. Барболина^{1,2}, Е.В. Реутова¹, Д.И. Юдин¹, В.В. Бредер¹, К.К. Лактионов^{1,3}

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

² Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. Рак легкого остается ведущей причиной смерти среди онкологических заболеваний в мире. Впервые за последние 30 лет в рандомизированных клинических исследованиях с применением иммунохимиотерапии отмечено достоверное увеличение медианы общей выживаемости у пациентов с распространенным мелкоклеточным раком легкого. Однако не было выявлено значимых предикторов эффективности иммунохимиотерапии.

Цель. Улучшить отдаленные результаты лечения пациентов с распространенным мелкоклеточным раком легкого с помощью поиска предикторов эффективности иммунохимиотерапии.

Материалы и методы. Всего в анализ включены 35 пациентов с распространенным мелкоклеточным раком легкого, получивших в качестве 1-й линии лечения иммунохимиотерапию атезолизумабом в комбинации с этопозидом и карбоплатином, – 11 женщин и 24 мужчины. Средний возраст составил 61 год. На момент начала иммунохимиотерапии была стадия IVA у 10 пациентов, IVB – у 24 и IIIB – у 1. Проведена ретроспективная оценка прогностического влияния на медиану выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости таких факторов, как лейкоцитоз, тромбоцитоз, уровень лактатдегидрогеназы, соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, уровень фибриногена, группа крови.

Результаты. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 6,2 (95% ДИ 4,6–7,8) мес., медиана общей выживаемости – 16,0 (95% ДИ 9,4–22,6) мес. Отмечена тенденция к увеличению медианы выживаемости без прогрессирования, но без статистически значимых различий при лейкоцитозе, тромбоцитозе, повышенном уровне фибриногена и нормальном уровне лактатдегидрогеназы на момент начала лечения. Значимое влияние на медиану выживаемости без прогрессирования оказало соотношение количества нейтрофилов и лимфоцитов на момент начала лечения. При уровне соотношения количества нейтрофилов и лимфоцитов менее 3 происходило статистически достоверное увеличение медианы выживаемости без прогрессирования с 4,5 (95% ДИ 3,9–5,1) до 6,9 (95% ДИ 5,6–8,2) мес. Также получено достоверное уменьшение медианы выживаемости без прогрессирования у пациентов с группой крови В (III) – 5,0 (95% ДИ 3,5–6,5) против 6,2 (95% ДИ 4,7–7,7) мес. у пациентов с другой группой крови ($p = 0,047$). Достоверного влияния на общую выживаемость не оказывали такие факторы, как лейкоцитоз, тромбоцитоз, уровень фибриногена, уровень лактатдегидрогеназы и соотношение количества нейтрофилов и лимфоцитов. Группа крови В (III) значимо ухудшала продолжительность жизни пациентов: медиана общей выживаемости составила 12,1 (95% ДИ 9,3–14,9) мес. при группе крови В (III) и не была достигнута у пациентов с другой группой крови ($p = 0,017$).

Заключение. Достоверность выявленных предикторов эффективности иммунохимиотерапии у больных распространенным мелкоклеточным раком легкого должна быть подтверждена на большей выборке с применением многофакторного анализа. Продолжается набор пациентов в исследование.

Ключевые слова: мелкоклеточный рак легкого, иммунохимиотерапия, предикторы эффективности, соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, группа крови, атезолизумаб, этопозид, карбоплатин

Для цитирования: Кузьминов АЕ, Барболина ТД, Реутова ЕВ, Юдин ДИ, Бредер ВВ, Лактионов КК. Предикторы эффективности иммунохимиотерапии атезолизумабом в комбинации с этопозидом и карбоплатином у больных распространенным мелкоклеточным раком легкого. *Медицинский совет.* 2024;18(10):28–35. <https://doi.org/10.21518/ms2024-243>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Predictors of the immunochemotherapy effectiveness of atezolizumab in combination with etoposide and carboplatin in patients with advanced small cell lung cancer

Alexander E. Kuzminov¹✉, alexkouzminov@mail.ru, Tatyana D. Barbolina^{1,2}, Elena V. Reutova¹, Denis I. Yudin¹, Valeriy V. Breder¹, Konstantin K. Laktionov^{1,3}

¹ Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

² Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. Lung cancer remains the leading cause of cancer-related deaths worldwide. For the first time in 30 years, the randomized clinical studies employing immunochemotherapy showed a significant increase in median overall survival for patients with advanced small cell lung cancer. However, no significant predictors of the immunochemotherapy effectiveness were identified.

Aim. To improve long-term outcomes of treatment of patients with advanced small cell lung cancer through search for predictors of the immunochemotherapy effectiveness.

Materials and methods. A total of 35 patients (11 women and 24 men) with advanced small cell lung cancer who received immunochemotherapy with atezolizumab combined with etoposide and carboplatin as first-line treatment were included in the analysis. The average age for patients was 61 years. At the immunochemotherapy baseline, 10 patients had stage IVA disease, 24 patients had stage IVB disease, and one patient had stage IIIB disease. We retrospectively assessed the prognostic impact on the median progression-free survival and overall survival of such factors as leukocytosis, thrombocytosis, lactate dehydrogenase level, neutrophil to lymphocyte ratio, fibrinogen level, blood type.

Results. Median progression-free survival was 6.2 (95% CI 4.6–7.8) months, median overall survival was 16.0 (95% CI 9.4–22.6) months. There was an increasing trend in median progression-free survival, but without statistically significant differences in leukocytosis, thrombocytosis, elevated fibrinogen levels and normal lactate dehydrogenase levels at the beginning of therapy. The neutrophil to lymphocyte ratio at the beginning of therapy had a significant impact on median progression-free survival. There was a statistically significant increase in median progression-free survival from 4.5 (95% CI 3.9–5.1) to 6.9 (95% CI 5.6–8.2) months when the neutrophil to lymphocyte ratio was < 3 . A significant decrease in median progression-free survival – 5.0 (95% CI 3.5–6.5) months was also observed in patients with blood group B (III) vs 6.2 (95% CI 4.7–7.7) months for patients with a different blood group ($p = 0.047$). Factors such as leukocytosis, thrombocytosis, fibrinogen level, lactate dehydrogenase level and neutrophil to lymphocyte ratio did not have a significant impact on overall survival. Patients with blood type B (III) showed significantly worse survival: median overall survival was 12.1 (95% CI 9.3–14.9) months in blood group B (III) and was not achieved in patients with other blood groups ($p = 0.017$).

Conclusion. The significance of the identified predictors of the immunochemotherapy effectiveness in patients with advanced small cell lung cancer should be confirmed with the larger sampling size using a multivariate analysis. The study continues a recruitment of patients.

Keywords: small cell lung cancer, immunochemotherapy, predictors of effectiveness, neutrophil to lymphocyte ratio, blood type, atezolizumab, etoposide, carboplatin

For citation: Kuzminov AE, Barbolina TD, Reutova EV, Yudin DI, Breder VV, Laktionov KK. Predictors of the immunochemotherapy effectiveness of atezolizumab in combination with etoposide and carboplatin in patients with advanced small cell lung cancer. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(10):28–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-243>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рак легкого остается ведущей причиной смерти среди онкологических заболеваний в мире [1]. Мелкоклеточный рак составляет 10–20% от всех гистологических форм рака легкого, 5-летняя выживаемость составляет всего 7% [2]. Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) характеризуется высоким индексом пролиферации, быстрым временем удвоения и склонностью к метастазированию, что делает его прогностически крайне неблагоприятным, несмотря на активное лечение.

На протяжении 30 лет, несмотря на появление различных инновационных препаратов, включавших цитостатики и таргетные препараты, золотым стандартом лечения

распространенного МРЛ оставалась комбинация этопозида с препаратами платины (цисплатин или карбоплатин). Несмотря на высокую эффективность комбинации этопозида с препаратами платины, при МРЛ быстро развивается резистентность, а эффективность последующих линий терапии крайне низкая. С началом внедрения в онкологию иммунотерапии появилась обоснованная надежда на улучшение результатов лечения больных МРЛ. Это основывалось на прямой связи МРЛ с курением [3] и, как следствие, на высокой мутационной нагрузке в опухоли и повышенной антигенпрезентации [4]. Более того, для МРЛ характерно развитие аутоиммунных паранеопластических синдромов, таких как синдром Ламберта – Итона, сенсорная нейропатия, лимбический энцефалит и синдром

неадекватной секреции антидиуретического гормона, что говорит об иммуногенной природе МРЛ [5, 6]. Но первые исследования по монотерапии иммуноонкологическими препаратами показывали лишь умеренную эффективность при распространенном МРЛ у предлеченных пациентов, и не было выявлено значимых предикторов эффективности [7–10]. Тем не менее на сегодняшний день есть два крупных рандомизированных исследования, показавших достоверную эффективность ингибиторов контрольных точек иммунитета в комбинации с химиотерапией при распространенном МРЛ, – IMpower133 (атезолизумаб в комбинации с этопозидом и карбоплатином) и CASPIAN (дурвалумаб в комбинации с этопозидом и цисплатином/карбоплатином), что в корне изменило парадигму лечения распространенного МРЛ.

В исследовании IMpower133 оценивалась безопасность и эффективность добавления атезолизумаба к этопозиду и карбоплатину в сравнении с плацебо + этопозид + карбоплатин у больных распространенным МРЛ, ранее не получавших лечение. В этом исследовании отмечено увеличение частоты объективного эффекта в группе иммунохимиотерапии до 64,4% в сравнении с 60,2 % в группе плацебо [11]. В течение периода наблюдения 22,9 мес. медиана общей выживаемости (ОВ) в группе атезолизумаба + этопозид + карбоплатин составила 12,3 мес. по сравнению с 10,3 мес. в группе этопозид + карбоплатин (относительный риск (ОР) 0,76; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,60–0,95, $P = 0,0154$). Через 18 мес. 34% пациентов в группе комбинированной терапии с атезолизумабом оставались живы по сравнению с 21% в группе химиотерапии. Побочные эффекты были, как правило, гематологические, и добавление к химиотерапии атезолизумаба не ухудшало качества жизни пациентов. На основании результатов исследования IMpower133 комбинация этопозид + карбоплатин + атезолизумаба 18 марта 2019 г. была одобрена FDA (U.S. Food and Drug Administration) в качестве стандарта 1-й линии распространенного МРЛ. Позднее эта схема была одобрена и в Российской Федерации.

В 2023 г. на конгрессе WCLC (World Conference on Lung Cancer) были доложены результаты продолженного дополнительного одноруканного мультицентрового исследования IMBrella A, в которое были включены 18 пациентов, получавших лечение атезолизумабом в комбинации с химиотерапией в исследовании IMpower133. Эти пациенты были переведены под наблюдение в исследование IMBrella A в период с декабря 2019 по июль 2020 г. Анализ данных пациентов, включенных в IMBrella A, не является анализом данных всех живущих пациентов на момент окончания исследования IMpower 133 (8 из 26 пациентов, живущих на момент окончания исследования IMpower 133, не были включены в исследование IMBrella A, данные этих пациентов подверглись цензурированию). Исследование IMBrella A впервые продемонстрировало данные 5-летней ОВ у пациентов, получавших иммунотерапию в комбинации с химиотерапией в качестве 1-й линии лечения МРЛ. При медиане наблюдения 59,4 (0,0–72,6) мес. 5-летняя ОВ у пациентов, получавших атезолизумаб в комбинации с химиотерапией

этопозидом + карбоплатином, составила 12%, что является впечатляющим результатом, так как при применении только химиотерапии 5-летняя ОВ не превышает 3% [12]. В исследовании IMpower 133, по результатам которого было одобрено добавление атезолизумаба к стандартной химиотерапии этопозидом + карбоплатином при распространенном МРЛ, иммунохимиотерапия имела преимущество во всех подгруппах пациентов независимо от уровня экспрессии PD-L1 (programmed death-ligand 1) на иммунных и опухолевых клетках и уровня мутационной нагрузки (ТМВ – tumor mutational burden) [13]. Примечательно, что предиктивная роль PD-L1 прослеживалась только в исследованиях эффективности пембролизумаба при распространенном МРЛ, прогрессирующем на стандартной химиотерапии. PD-L1-экспрессия в МРЛ преимущественно выявляется на клетках стромы и инфильтрирующих опухоль иммунных, а не опухолевых клетках. Так, в исследовании KEYNOTE-028 включались больные рефрактерным распространенным МРЛ только с позитивной экспрессией PD-L1 на опухолевых или иммунных клетках (1% и более), и позитивными оказались опухоли у 31,7% пациентов [7]. Объективный эффект на фоне терапии пембролизумабом составил 33%.

В исследовании KEYNOTE-158 оценивалась эффективность пембролизумаба у ранее получавших стандартную химиотерапию больных МРЛ в зависимости от положительного статуса PD-L1, который оценивался по коэффициенту CPS (Combined Positive Score). Это отношение количества позитивных по экспрессии PD-L1 опухолевых и иммунных клеток к общему количеству жизнеспособных опухолевых клеток. При $CPS \geq 1$ опухоль считалась положительной по экспрессии PD-L1. В таком случае объективный эффект составил 35,7% против 6% при негативном статусе, а медиана продолжительности жизни составила 14,6 и 7,7 мес. соответственно [8].

В исследовании III фазы CASPIAN оценивалась безопасность и эффективность комбинации дурвалумаба (PD-L1-ингибитор) с этопозидом и цисплатином/карбоплатином и комбинации дурвалумаба и тремелимумаба (CTLA-4-ингибитор (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4)) с этопозидом и цисплатином/карбоплатином у больных распространенным МРЛ в сравнении со стандартной химиотерапией (этопозид + цисплатин/карбоплатин). Достоверные различия в медиане ОВ с группой контроля были достигнуты только для комбинации дурвалумаба + этопозид + цисплатин/карбоплатин. При медиане наблюдения в 39,4 мес. медиана ОВ в группе иммунохимиотерапии составила 12,9 мес., а в группе химиотерапии – 10,5 мес. (ОР 0,71, $p = 0,0003$); 3-летняя ОВ составила 17,6% в группе иммунохимиотерапии и 5,8% – в группе химиотерапии, что является очень значимым показателем для столь прогностически неблагоприятной формы рака легкого [14–16]. В исследовании CASPIAN также не отмечено различий в непосредственной эффективности и отдаленных результатах в зависимости от уровня экспрессии PD-L1 и ТМВ. Таким образом, крайне необходим поиск предикторов эффективности как химио-, так и иммунотерапии МРЛ.

Секвенирование всего генома и профилирование транскриптома расширили наше понимание биологии МРЛ, были выявлены характерные для МРЛ генетические нарушения. Наиболее частыми проявлениями генотипа МРЛ является утрата функции генов ретинобластомы (*RB1*) и *TP53*. Реже встречается амплификация *MYC*, инактивирующие мутации *PTEN*, активирующие мутации *PI3K*, амплификация *FGFR1*. Характерными являются мутации в генах реакции на повреждение ДНК, таких как *CHK1*, *ATR*, *ATM*, *AURK* и *WEE1* [17, 18]. Однако генетическое профилирование МРЛ не позволило выявить значимую терапевтическую мишень.

Недавно при анализе транскриптома МРЛ удалось выявить подтипы МРЛ на основе экспрессии транскрипционных факторов, влияющих на дифференцировку клеток МРЛ, эти ключевые факторы транскрипции – *ASCL1*, *NEUROD1*, *POU2F3* и *YAP1*. Таким образом, были сформированы следующие подтипы МРЛ: МРЛ-А, МРЛ-Н, МРЛ-Р и МРЛ-У соответственно. Впоследствии оказалось, что фактор транскрипции *YAP1* экспрессируется и в других подтипах МРЛ. В то же время был выявлен еще один иммунозависимый подтип – МРЛ-І. Эти подкатегории были разделены на две группы с нейроэндокринной дифференцировкой (МРЛ-А, МРЛ-Н) и без нее (МРЛ-Р, МРЛ-І). В каждой подкатегории были отмечены отличительные особенности и возможные терапевтические мишени (таблица) [19, 20].

Было обнаружено, что МРЛ-А, характеризующийся высокой экспрессией *ASCL1*, также обладает выраженной экспрессией дельта-подобного лиганда-3 (*DLL3*). Кроме того, белок *Schlafen 11* (*SLFN11*), который, как недавно было обнаружено, является многообещающим предиктором чувствительности к повреждающей ДНК химиотерапии [21], избирательно экспрессируется при подтипе МРЛ-А. Это делает данный подтип потенциально более чувствительным к ингибированию *DLL3*, а также чувствительным к терапии препаратами платины, ингибиторам топоизомеразы 1 и 2 (этопозид, иринотекан, топотекан) и ингибиторам синтеза ДНК (например, гемцитабин).

● **Таблица.** Молекулярные подтипы мелкоклеточного рака легкого и возможные терапевтические мишени

● **Table.** Molecular subtypes of small cell lung cancer and possible therapeutic targets

Подтип	Экспрессия транскрипционных факторов	Возможная терапия
МРЛ-А	Высокая экспрессия <i>ASCL1</i> , <i>DLL3</i> и <i>SLFN11</i>	Ингибиторы <i>DLL3</i> Химиотерапия на основе платины Ингибиторы <i>PARP</i> Ингибиторы <i>BCL-2</i>
МРЛ-Н	Высокая экспрессия <i>NEUROD1</i> Высокая экспрессия <i>SSTR2</i>	Аналоги соматостатина Ингибиторы <i>Aurora Kinase</i>
МРЛ-Р	Высокая экспрессия <i>POU2F3</i>	Ингибиторы <i>PARP</i> Антиметаболиты
МРЛ-І	Высокая экспрессия <i>EMT</i> + <i>BTK</i> (высокая антигенпрезентация + инфильтрация иммунными клетками)	Ибрутиниб Ингибиторы контрольных точек иммунитета

Также экспрессия *SLFN11* предполагает чувствительность к ингибиторам *PARP*. Подтип МРЛ-Н характеризуется высокой экспрессией *NEUROD1*. Вариант МРЛ-Н часто выявляется при рецидивирующем химиорезистентном МРЛ [22]. Примечательно, что у фенотипа МРЛ-Н есть склонность к эпителиально-мезенхимальной трансформации (как известно, способствующей отдаленному метастазированию) и аксоногенезу, что, в свою очередь, благоприятствует метастазированию в центральную нервную систему [23]. Также в этом фенотипе выражена экспрессия рецептора соматостатина 2-го типа (*SSTR2*), что является возможной терапевтической мишенью аналогами соматостатина. Кроме того, было отмечено, что опухоли МРЛ-Н, вероятно, обладают повышенной чувствительностью к ингибиторам киназы *Aurora*. Подтип МРЛ-Р, на долю которого приходится 7% случаев МРЛ [24], характеризуется экспрессией фактора *POU2F3*, а также отсутствием экспрессии *DLL3*. Было обнаружено, что он чувствителен к ингибиторам *PARP* и антиметаболитам. Наконец, в подтипе МРЛ-І, или так называемом воспаленном подтипе МРЛ со слабовыраженной нейроэндокринной дифференцировкой, отсутствует экспрессия транскрипционных факторов *ASCL1*, *NEUROD1* и *POU2F3*. Для него характерна эпителиально-мезенхимальная трансформация и повышенная инфильтрация иммунными клетками, выраженная антигенпрезентация и активация гамма-интерферона, что предполагает эффективность ингибиторов контрольных точек иммунитета. Клетки МРЛ-І экспрессируют тирозинкиназу Брутона (*BTK*). Таким образом, вероятно их чувствительность к ингибиторам *BTK*, таким как ибрутиниб [19].

В отсутствие значимых предикторов ответа на иммунотерапию идентификация подтипа МРЛ-І поможет спрогнозировать эффективность иммунотерапии [25]. Так, в исследовании *IMpower133* эффективность ответа на атезолизумаб была оценена в зависимости от рассмотренных подтипов МРЛ. И действительно, оказалось, что наибольший прирост выживаемости отмечен у пациентов с подтипом МРЛ-І. Медиана *OS* при подтипе МРЛ-І в группах атезолизумаба и плацебо составила 18 и 10 мес. соответственно (отношение шансов 0,566; 95% ДИ 0,321–0,998). При других подтипах медиана *OS* составила 9,6 мес. против 6 мес. (при подтипе МРЛ-Р), 10,9 мес. против 10,6 мес. (при подтипе МРЛ-А) и 10,6 мес. против 9,4 мес. (при подтипе МРЛ-Н) соответственно.

Также нельзя не упомянуть о прогностическом индексе ответа на иммунотерапию у больных не-МРЛ (*LIP1 – Lung Immune Prognostic Index*). Как известно, у пациентов с уровнем лактатдегидрогеназы (*ЛДГ*) выше нормы и отношением нейтрофилов к лимфоцитам более 3 повышена резистентность к ингибиторам контрольных точек иммунитета [26], хотя однозначных данных, подтверждающих достоверность этого индекса, на сегодняшний день все-таки нет. Так, в объединенном анализе данных различных рандомизированных исследований была подтверждена прогностическая ценность этого индекса как для иммуно-, так и для химио- и таргетной терапии [27]. Прогностическая ценность этого индекса была оценена и у больных МРЛ.

Имеющиеся на сегодняшний день исследования подтверждают прогностическую ценность этого индекса в отношении как химио-, так и иммунотерапии [28–31].

Цель – улучшить отдаленные результаты лечения пациентов с распространенным МРЛ с помощью поиска предикторов эффективности иммунотерапии.

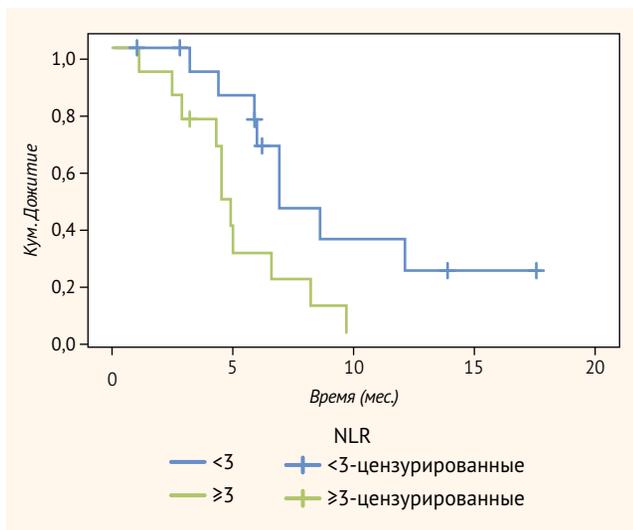
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В отделении противоопухолевой лекарственной терапии №3 Национального медицинского исследовательского центра (НМИЦ) онкологии имени Н.Н. Блохина была оценена эффективность и переносимость иммунотерапии атезолизумабом в комбинации с этопозидом и карбоплатином у больных распространенным МРЛ в качестве 1-й линии терапии. Всего в анализ были включены 35 пациентов – 11 женщин и 24 мужчины. Средний возраст составил 61 (43–81) год. Стадия на момент начала иммунотерапии была IVA у 10 пациентов, IVB – у 24 и IIIB – у 1. Получили иммунотерапию 33 пациента в качестве 1-й линии лечения, а 2 – как 2-ю линию при прогрессировании после ранее проведенной химиолучевой терапии по поводу локализованного процесса. У 7 пациентов был периферический рак, у 1 – медиастинальная форма и у 21 – центральный рак легкого.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 6,2 (95% ДИ 4,6–7,8), медиана ОВ – 16,0 (95% ДИ 9,4–22,6) мес. Была проведена попытка выявления предикторов эффекта иммунотерапии в отношении ВБП и ОВ. Отмечена тенденция к увеличению медианы ВБП, но без статистически значимых различий при лейкоцитозе, тромбоцитозе, повышенном уровне

- **Рисунок 1.** Выживаемость без прогрессирования у больных распространенным мелкоклочеточным раком легкого при соотношении нейтрофилов и лимфоцитов менее и более 3
- **Figure 1.** Progression-free survival in patients with advanced small cell lung cancer in neutrophil to lymphocyte ratio of less and more than 3

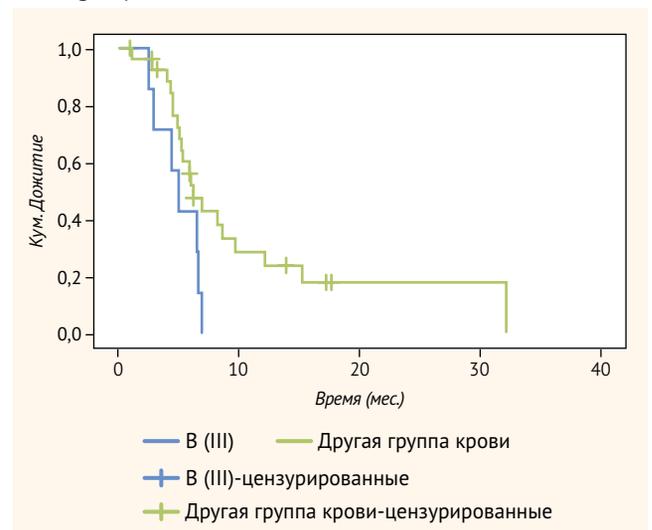


фибриногена и нормальном уровне ЛДГ на момент начала лечения. Значимого влияния на увеличение медианы ВБП при проведении иммунотерапии не оказывала степень распространенности опухоли по показателям Т, N и М. Крайне интересной оказалась оценка влияния соотношения количества нейтрофилов и лимфоцитов на ВБП: при уровне менее 3 происходило статистически достоверное увеличение медианы ВБП с 4,5 (95% ДИ 3,9–5,1) до 6,9 (95% ДИ 5,6–8,2) мес. (рис. 1).

Нами проведена оценка соотношения количества нейтрофилов и лимфоцитов на химиотерапию у 31 пациента контрольной группы, получивших по поводу распространенного МРЛ только химиотерапию по схеме «этопозид + карбоплатин». Медиана ВБП составила 5,4 (95% ДИ 3,9–6,9) мес. у пациентов с уровнем соотношения количества нейтрофилов и лимфоцитов менее 3 и 5,2 (95% ДИ 4,1–6,3) мес. – у пациентов с уровнем соотношения количества нейтрофилов и лимфоцитов более 3, т. е. практически не различалась. Также получено достоверное уменьшение медианы ВБП при проведении иммунотерапии пациентам с группой крови В (III) – 5,0 (95% ДИ 3,5–6,5) мес. против 6,2 (95% ДИ 4,7–7,7) мес. у пациентов с другой группой крови ($p = 0,047$) (рис. 2).

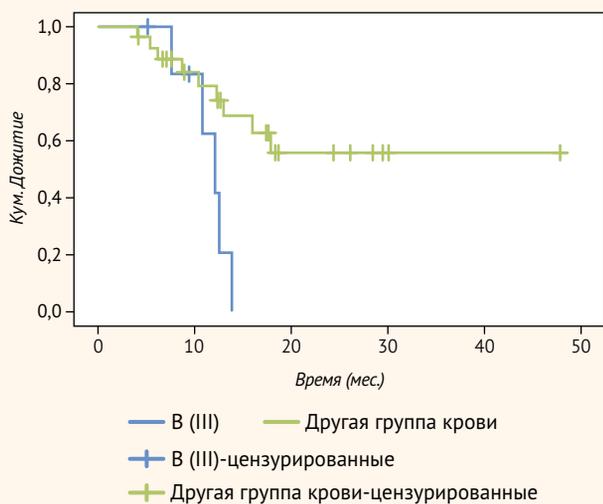
Достоверного влияния на ОВ не оказывали такие факторы, как лейкоцитоз и тромбоцитоз. В то же время отмечена тенденция к увеличению медианы ОВ при уровне фибриногена выше нормы, нормальном уровне ЛДГ и соотношении количества нейтрофилов и лимфоцитов менее 3. Достоверность не была получена, вероятно, за счет малого количества пациентов и в результате того, что медиана ОВ еще не достигнута. А вот группа крови В (III) значимо ухудшала продолжительность жизни пациентов: медиана ОВ составила 12,1 мес. (95% ДИ 9,3–14,9) при группе крови В (III) и не была достигнута у пациентов с другой группой крови ($p = 0,017$) (рис. 3).

- **Рисунок 2.** Выживаемость без прогрессирования у больных распространенным мелкоклочеточным раком легкого при группе крови В (III) и других группах
- **Figure 2.** Progression-free survival in patients with advanced small cell lung cancer who have blood type B (III) and other blood groups



● **Рисунок 3.** Общая выживаемость у больных распространенным мелкоклеточным раком легкого при группе крови В (III) и других группах

● **Figure 3.** Overall survival in patients with advanced small cell lung cancer who have blood type B (III) and other blood groups



ОБСУЖДЕНИЕ

Известные предикторы эффективности иммунотерапии при различных солидных опухолях, такие как уровень экспрессии PD-L1 (как TPS – tumor proportion score, так и CPS) и TMB, не показали достоверного влияния при распространенном МРЛ. В то же время в регистрационных клинических исследованиях не оценивались другие известные прогностические факторы, такие как тромбоцитоз, лейкоцитоз, гиперфибриногенемия, анемия, гипонатриемия и т. п. В нашем ретроспективном исследовании была предпринята попытка выявления предикторов эффективности иммунотерапии при распространенном МРЛ, не включавших уровень экспрессии PD-L1 и TMB. Индекс LIPI изначально был разработан как предиктор эффекта иммуно-, а не химиотерапии при не-МРЛ. Однако при дальнейшем его изучении появились противоречивые данные о его прогностической роли как при иммуно-, так и при таргетной и химиотерапии. Что касается МРЛ, то в недавно опубликованных работах индекс LIPI имел прогностическое значение как

при распространенной, так и при локализованной форме при применении как иммуно-, так и химиотерапии. Что касается оценки индекса LIPI в группе проанализированных нами больных распространенным МРЛ, то достоверное влияние на увеличение медианы ВБП оказывал фактор отношения нейтрофилов к лимфоцитам менее 3, а уровень ЛДГ не показал достоверного влияния, что, возможно, связано с недостаточным размером выборки, так как ЛДГ был оценен не у всех пациентов. Интересно, что уровень отношения нейтрофилов к лимфоцитам среди пациентов, проходивших лечение в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина, являлся предиктором эффективности в отношении иммунохимиотерапии, но не химиотерапии, что подтверждено представленными выше данными. При подтверждении значимого влияния этого фактора на большей выборке в дальнейшем это может послужить важным критерием отбора пациентов на проведение иммунохимиотерапии в условиях ограниченного доступа к дорогостоящим препаратам.

Недавно стали появляться данные о влиянии группы крови как на переносимость, так и на эффективность иммунотерапии [32, 33]. В проанализированной нами группе пациентов группа крови В (III) явилась единственным прогностическим фактором, оказавшим достоверное влияние в отношении медианы как ВБП, так и ОВ у пациентов, получивших иммунохимиотерапию. Для более достоверной оценки предиктивной роли указанных показателей необходим многофакторный анализ, который может быть проведен в дальнейшем на большей выборке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день значимых предикторов эффективности иммунохимиотерапии у больных МРЛ не выявлено. Для более достоверной оценки влияния на эффективность иммунохимиотерапии выявленных прогностических факторов требуется дальнейший набор пациентов. В условиях ограниченного доступа к дорогостоящим иммунопрепаратам селекция пациентов с прогнозируемой эффективностью лечения становится очень актуальной. 

Поступила / Received 11.03.2024

Поступила после рецензирования / Revised 09.04.2024

Принята в печать / Accepted 24.05.2024

Список литературы / References

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- Huber RM, Tufman A. Update on small cell lung cancer management. *Breathe.* 2012;8(4):314–330. <https://doi.org/10.1183/20734735.013211>.
- Khuder SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer.* 2001;31(2-3):139–148. [https://doi.org/10.1016/s0169-5002\(00\)00181-1](https://doi.org/10.1016/s0169-5002(00)00181-1).
- Wang X, Ricciuti B, Nguyen T, Li X, Rabin MS, Awad MM et al. Association between Smoking History and Tumor Mutation Burden in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Res.* 2021;81(9):2566–2573. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-3991>.
- Kim KB, Dunn CT, Park KS. Recent progress in mapping the emerging landscape of the small-cell lung cancer genome. *Exp Mol Med.* 2019;51(12):1–13. <https://doi.org/10.1038/s12276-019-0349-5>.
- Soomro Z, Youssef M, Yust-Katz S, Jalali A, Patel AJ, Mandel J. Paraneoplastic syndromes in small cell lung cancer. *J Thorac Dis.* 2020;12(10):6253–6263. <https://doi.org/10.21037/jtd.2020.03.88>.
- Ott PA, Elez E, Hiret S, Kim DW, Morosky A, Saraf S et al. Pembrolizumab in Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Results From the Phase Ib KEYNOTE-028 Study. *J Clin Oncol.* 2017;35(34):3823–3829. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.72.5069>.
- Chung HC, Lopez-Martin JA, Kao SCH, Miller WH, Ros W, Gao B et al. Phase 2 study of pembrolizumab in advanced small-cell lung cancer (SCLC): KEYNOTE-158. *J Clin Oncol.* 2018;36(15 Suppl.):8506–8506. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.8506.
- Chung HC, Piha-Paul SA, Lopez-Martin J, Schellens JHM, Kao S, Miller WH Jr et al. Pembrolizumab After Two or More Lines of Previous Therapy in Patients With Recurrent or Metastatic SCLC: Results From the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 Studies. *J Thorac Oncol.* 2020;15(4):618–627. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.12.109>.

10. Antonia SJ, López-Martin JA, Bendell J, Ott PA, Taylor M, Eder JP et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):883–895. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30098-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30098-5).
11. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(23):2220–2229. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809064>.
12. Liu SV, Dziadziszko R, Sugawara S, Kao S, Hochmair M, Huemeret F et al. OA01.04 Five-Year Survival in Patients with ES-SCLC Treated with Atezolizumab in IMpower133: Umbrella a Extension Study Results. *J Thorac Oncol.* 2023;18(11 Suppl):S44–S45. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.09.025>.
13. Liu SV, Reck M, Mansfield AS, Mok T, Scherpereel A, Reinmuth N et al. Updated Overall Survival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Treated With Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide (IMpower133). *J Clin Oncol.* 2021;39(6):619–630. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01055>.
14. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;394(10212):1929–1939. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32222-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32222-6).
15. Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(1):51–65. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30539-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30539-8).
16. Paz-Ares L, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, Statsenko G et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer: 3-year overall survival update from CASPIAN. *ESMO Open.* 2022;7(2):100408. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100408>.
17. George J, Lim JS, Jang SJ, Cun Y, Ozretić L, Kong G et al. Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. *Nature.* 2015;524(7563):47–53. <https://doi.org/10.1038/nature14664>.
18. Sivakumar S, Moore JA, Montesio M, Sharaf R, Lin DI, Colón CI et al. Integrative Analysis of a Large Real-World Cohort of Small Cell Lung Cancer Identifies Distinct Genetic Subtypes and Insights into Histologic Transformation. *Cancer Discov.* 2023;13(7):1572–1591. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-22-0620>.
19. Gay CM, Stewart CA, Park EM, Diao L, Groves SM, Heeke S et al. Patterns of transcription factor programs and immune pathway activation define four major subtypes of SCLC with distinct therapeutic vulnerabilities. *Cancer Cell.* 2021;39(3):346–360.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.12.014>.
20. Frese KK, Simpson KL, Dive C. Small cell lung cancer enters the era of precision medicine. *Cancer Cell.* 2021;39(3):297–299. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.02.002>.
21. Coleman N, Zhang B, Byers LA, Yap TA. The role of Schlafen 11 (SLFN11) as a predictive biomarker for targeting the DNA damage response. *Br J Cancer.* 2021;124(5):857–859. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01202-y>.
22. Rudin CM, Poirier JT, Byers LA, Dive C, Dowlati A, George J et al. Molecular subtypes of small cell lung cancer: a synthesis of human and mouse model data. *Nat Rev Cancer.* 2019;19(5):289–297. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0133-9>.
23. Chan JM, Quintanal-Villalonga Á, Gao VR, Xie Y, Allaj V, Chaudhary O et al. Signatures of plasticity, metastasis, and immunosuppression in an atlas of human small cell lung cancer. *Cancer Cell.* 2021;39(11):1479–1496.e18. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.09.008>.
24. Baine MK, Hsieh MS, Lai WV, Egger JV, Jungbluth AA, Daneshbod Y et al. SCLC Subtypes Defined by ASCL1, NEUROD1, POU2F3, and YAP1: A Comprehensive Immunohistochemical and Histopathologic Characterization. *J Thorac Oncol.* 2020;15(12):1823–1835. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.09.009>.
25. Schwendenwein A, Megyesfalvi Z, Barany N, Valko Z, Bugyik E, Lang C et al. Molecular profiles of small cell lung cancer subtypes: therapeutic implications. *Mol Ther Oncolytics.* 2021;20:470–483. <https://doi.org/10.1016/j.mto.2021.02.004>.
26. Mezquita L, Auclin E, Charrier M, Ferrara R, Remon Masip J, Planchard D et al. The Lung Immune Prognostic Index (LIPI), a predictive score for immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. *Ann Oncol.* 2017;28(Suppl. 5):v473. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx380.029>.
27. Kazandjian D, Gong Y, Keegan P, Pazdur R, Blumenthal GM. Prognostic Value of the Lung Immune Prognostic Index for Patients Treated for Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol.* 2019;5(10):1481–1485. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.1747>.
28. Sonehara K, Tateishi K, Komatsu M, Yamamoto H, Hanaoka M. Lung immune prognostic index as a prognostic factor in patients with small cell lung cancer. *Thorac Cancer.* 2020;11(6):1578–1586. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13432>.
29. Qi W, Zhao S, Chen J. Prognostic role of pretreatment lung immune prognostic index in extensive-stage small-cell lung cancer treated with platinum plus etoposide chemotherapy. *Cancer Biomark.* 2021;31(2):177–185. <https://doi.org/10.3233/CBM-201502>.
30. Li L, Pi C, Yan X, Lu J, Yang X, Wang C et al. Prognostic Value of the Pretreatment Lung Immune Prognostic Index in Advanced Small Cell Lung Cancer Patients Treated With First-Line PD-1/PD-L1 Inhibitors Plus Chemotherapy. *Front Oncol.* 2021;11:697865. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.697865>.
31. Schnöller L, Käsmann L, Taugner J, Abdo R, Eze C, Manapov F. Prognostic Role of Lung Immune Scores for Prediction of Survival in Limited-stage Small Cell Lung Cancer. *In Vivo.* 2021;35(2):929–935. <https://doi.org/10.21873/invivo.12333>.
32. Chen R, Hakimi K, Zhang X, Messer K, Patel SP. Patient Blood Type Is Associated With Response to Immune Checkpoint Blockade in Metastatic Cancer. *Oncologist.* 2022;27(9):e739–e747. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac128>.
33. Batra A, Singh R, Schuetz SR, Gandler H, Devine D, Barker J et al. Retrospective analysis on association of ABO blood type and immune checkpoint inhibitor response. *J Clin Oncol.* 2023;41(16 Suppl):2596–2596. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.2596.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.Е. Кузьминов, К.К. Лактионов, В.В. Бредер

Концепция и дизайн исследования – А.Е. Кузьминов, К.К. Лактионов, В.В. Бредер, Е.В. Реутова, Д.И. Юдин

Написание текста – А.Е. Кузьминов

Сбор и обработка материала – А.Е. Кузьминов, Т.Д. Барболина

Обзор литературы – А.Е. Кузьминов

Анализ материала – А.Е. Кузьминов

Статистическая обработка – А.Е. Кузьминов

Редактирование – А.Е. Кузьминов, Т.Д. Барболина, Е.В. Реутова, Д.И. Юдин

Утверждение окончательного варианта статьи – А.Е. Кузьминов, К.К. Лактионов, В.В. Бредер

Contribution of authors:

Concept of the article – Alexander E. Kuzminov, Konstantin K. Laktionov, Valeriy V. Breder

Study concept and design – Alexander E. Kuzminov, Konstantin K. Laktionov, Valeriy V. Breder, Elena V. Reutova, Denis I. Yudin

Text development – Alexander E. Kuzminov

Collection and processing of material – Alexander E. Kuzminov, Tatyana D. Barbolina

Literature review – Alexander E. Kuzminov

Material analysis – Alexander E. Kuzminov

Statistical processing – Alexander E. Kuzminov

Editing – Alexander E. Kuzminov, Tatyana D. Barbolina, Elena V. Reutova, Denis I. Yudin

Approval of the final version of the article – Alexander E. Kuzminov, Konstantin K. Laktionov, Valeriy V. Breder

Информация об авторах:

Кузьминов Александр Евгеньевич, к.м.н., научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; <https://orcid.org/0000-0002-1357-0956>; alexkouzminov@mail.ru

Барболина Татьяна Дмитриевна, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; ассистент кафедры онкологии факультета постдипломного дополнительного образования, Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-4548-1026>; katan4ik@list.ru

Реутова Елена Валерьевна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; <https://orcid.org/0000-0002-2154-3376>; ereutova@rambler.ru

Юдин Денис Иванович, к.м.н., старший научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; <https://orcid.org/0000-0002-0620-2696>; yudinden@mail.ru

Бредер Валерий Владимирович, д.м.н., заведующий лекарственным отделом, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>; vbreder@yandex.ru

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., заместитель директора, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; профессор, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>; lkoskos@mail.ru

Information about the authors:

Alexander E. Kuzminov, Cand. Sci. (Med.), Researcher of Cancer Drug Therapy Department No. 3, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1357-0956>; alexkouzminov@mail.ru

Tatyana D. Barbolina, Candidate of Medical Sciences, Oncologist of Cancer Drug Therapy Department No. 3, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Assistant of the Oncology Department, Faculty of Postgraduate Additional Education, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4548-1026>; katan4ik@list.ru

Elena V. Reutova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of Cancer Drug Therapy Department No. 3, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2154-3376>; ereutova@rambler.ru

Denis I. Yudin, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of Cancer Drug Therapy Department No. 3, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0620-2696>; yudinden@mail.ru

Valeriy V. Breder, Dr. Sci. (Med.), Head of the Medicine Department, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; AuthorID: 280121; <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>; vbreder@yandex.ru

Konstantin K. Laktionov, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director, Head of Department of Cancer Drug Therapy Department No. 3, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>; lkoskos@mail.ru