

# Ингибиторы контрольных точек иммунитета в первой или второй линии лечения у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого: общая выживаемость в реальной клинической практике

Д.И. Юдин<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0620-2696>, yudinden@mail.ru  
 К.К. Лактионов<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>, lkoskos@mail.ru  
 В.В. Бредер<sup>1</sup>, vbreder@yandex.ru  
 К.А. Саранцева<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7817-8429>, sarantsevaka@gmail.com  
 Е.В. Реутова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2154-3376>, evreutova@rambler.ru

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

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 119571, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 117

## Резюме

**Введение.** Несмотря на все успехи иммуно- и таргетной терапии, платиносодержащая химиотерапия все еще занимает значительное место в первой линии лечения метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ).

**Цель.** Сравнение общей выживаемости (ОВ) у пациентов с метастатическим НМРЛ без активирующих мутаций, получивших ингибиторы контрольных точек в первой или второй линии лечения в реальной российской практике.

**Материалы и методы.** В данное наблюдательное ретроспективное одноцентровое исследование было включено 232 пациента с метастатическим НМРЛ без активирующих мутаций. Все пациенты получили ингибиторы контрольных точек иммунитета в первой или второй линии лечения. В первую группу (одновременная иммунохимиотерапия) вошли 82 пациента, во вторую (платиносодержащая химиотерапия и последующая иммунотерапия во второй линии) – 150 пациентов. Также был проведен многофакторный анализ ОВ. Медиана времени наблюдения составила 38,4 мес.

**Результаты.** Медиана ОВ в первой и второй группах составила 21,0 мес. (14,4–27,6; 95% ДИ) и 22,4 мес. (17,6–27,19; 95% ДИ); трехлетняя ОВ составила 40% и 36,6% соответственно. Отношение рисков (ОР) для пациентов в группе иммунохимиотерапии составило 1,02 (0,72–1,44; 95% ДИ) по сравнению с пациентами, получившими иммунотерапию во второй линии. При многофакторном анализе достоверно ассоциировался с худшей ОВ фактор несоответствия пациента общим критериям включения в клинические исследования (ECOG 2–3, значимая сопутствующая патология, активная инфекция, хроническая инфекция, необходимость в кортикостероидах) (ОР = 1,71 (1,21–2,4; 95% ДИ), наличие метастатического поражения печени (ОР = 1,76 (1,09–2,84; 95% ДИ) и мужской пол (ОР = 1,68 (1,04–2,71; 95% ДИ)).

**Выводы.** Общая выживаемость у пациентов, получивших иммунотерапию в первой или во второй линии лечения, не отличалась. Принципиальным моментом для пациентов без активирующих мутаций является сам факт получения иммунотерапии. Несоответствие базовым критериям включения в клинические исследования достоверно ухудшает результаты лечения.

**Ключевые слова:** общая выживаемость, иммунотерапия, иммунохимиотерапия, платиносодержащая химиотерапия, активирующие мутации, многофакторный анализ, ингибиторы контрольных точек, метастатический немелкоклеточный рак легкого

**Для цитирования:** Юдин ДИ, Лактионов КК, Бредер ВВ, Саранцева КА, Реутова ЕВ. Ингибиторы контрольных точек иммунитета в первой или второй линии лечения у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого: общая выживаемость в реальной клинической практике. *Медицинский совет.* 2024;18(10):132–137. <https://doi.org/10.21518/ms2024-219>.

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

## Immune Checkpoint Inhibitors in first versus second line of metastatic non-small cell lung cancer: Real-World Overall Survival

Denis I. Yudin<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0620-2696>, yudinden@mail.ru  
 Konstantin K. Laktionov<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>, lkoskos@mail.ru  
 Valery V. Breder<sup>1</sup>, vbreder@yandex.ru  
 Ksenia A. Sarantseva<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7817-8429>, sarantsevaka@gmail.com  
 Elena V. Reutova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2154-3376>, evreutova@rambler.ru

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

<sup>2</sup> Pirogov National Medical Research University; 117, Leninskiy Ave., Moscow, 119571, Russia

**Abstract**

**Introduction.** Although immune- and targeted therapy have become successful in recent years, platinum-based chemotherapy continues to have a place in the up-front treatment for metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC).

**Aim.** To evaluate the overall survival (OS) of patients with metastatic NSCLC who were treated with immune checkpoint inhibitors either as first-line or second-line treatment in clinical practice in Russia.

**Materials and methods.** Using real-world database, we retrospectively selected 232 patients with metastatic NSCLC without driving mutations. Of these patients, 82 received chemoimmunotherapy as the initial treatment (group 1) and 150 patients were treated with platinum-based chemotherapy followed by immunotherapy as the second line (group 2). Multivariate subgroup analyses were performed. The median time from the start of treatment to data cut off was 38.4 months.

**Results.** The median OS was the same in the first and second group, 21.0 months (14.4–27.6; 95% CI) and 22.4 months (17.6–27.19; 95% CI); estimated 3-year OS was 40% and 36.6%, respectively. The hazard ratio (HR) for patients in the immunochemotherapy group was 1.02 (0.72–1.44; 95% CI) compared with patients who received second-line immunotherapy. In multivariate analysis, non-compliance with basic inclusion criteria in clinical trials (ECOG 2–3, serious intercurrent illness, active infection, chronic infection, corticosteroids need) (HR = 1.71 (1.21–2.4; 95% CI), the liver metastasis (HR = 1.76 (1.09–2.84; 95% CI) and gender (male vs. female HR = 1.68 (1.04–2.71; 95% DI) were significantly associated with the shorter OS.

**Conclusions.** The overall survival in patients who received immunotherapy in the second line of treatment did not differ from the results of treatment for the patients after immuno-chemotherapy in the first line. The crucial is the receiving of immunotherapy regardless of the line. Failure to meet the criteria of inclusion in clinical trials significantly worsens the long-term outcomes.

**Keywords:** overall survival, immunotherapy, immunochemotherapy, platinum-based chemotherapy, driving mutations, multivariate analysis, checkpoint inhibitors, metastatic non-small cell lung cancer

**For citation:** Yudin DI, Laktionov KK, Breder VV, Sarantseva KA, Reutova EV. Immune Checkpoint Inhibitors in first versus second line of metastatic non-small cell lung cancer: Real-World Overall Survival. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(10):132–137. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-219>.

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

**ВВЕДЕНИЕ**

Несмотря на доказанные преимущества таргетной и иммунотерапии в первой линии лечения пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), в реальной клинической практике значительное число пациентов продолжает получать платиносодержащую химиотерапию. При этом в целом ряде исследований, например KEYNOTE 407 и 189, IMpower 150, CheckMate9LA, POSEIDON и др., отдаленные результаты лечения при использовании иммунохимиотерапии в начале лечения достоверно лучше, чем у пациентов, получавших в качестве первой линии только химиотерапию [1–6]. Этот странный факт предпочтения только химиотерапии в начале лечения объясняется тем, что значимая часть пациентов в реальной жизни не соответствуют критериям включения в клинические исследования. С одной стороны, у этих пациентов отдаленные результаты зачастую не соответствуют нашим ожиданиям, заявленным в регистрационных исследованиях [7]. С другой стороны, в реальной клинической практике очень часто у врача имеется дефицит времени и информации. Не всегда имеется полная информация о гистотипе опухоли, мутационном статусе, уровне экспрессии PD-L1, при этом отрицательная динамика общего состояния пациента не позволяет ждать результатов дообследования, проводить повторные биопсии. Кроме того, начало системной терапии с иммунохимиотерапии у пациентов с активирующими мутациями не только может быть неэффективным [8–10], но и приводить к увеличению числа нежелательных явлений (повышаются риски пневмонитов, гепатитов), из-за чего возможна отмена в дальнейшем эффективной терапии [11–17]. У целого

ряда пациентов начало лечения с химиотерапии является безопасной и достаточно эффективной лечебной опцией, дающей дополнительное время для обследования, уточнения мутационного статуса и принятия адекватного решения о продолжении лечения. Кроме того, в ряде развивающихся стран в принципе имеется ограниченный доступ к целому ряду диагностических и лечебных опций, и до 50% пациентов с метастатическим НМРЛ получают только химиотерапию в качестве системного лечения [18–20]. В связи с этим открытым остается вопрос о том, насколько различаются отдаленные результаты в группе пациентов без активирующих мутаций, получивших химиотерапию в начале лечения, а иммунотерапию во второй линии, по сравнению с пациентами, получившими иммунохимиотерапию в первой линии.

**Цель** исследования – сравнение общей выживаемости у пациентов с метастатическим НМРЛ без активирующих мутаций, получивших одновременную иммунохимиотерапию в первой линии или иммунотерапию во второй линии, при выборе точки отсчета от начала системного лечения.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В данное ретроспективное наблюдательное исследование были включены данные о лечении 232 пациентов с метастатическим НМРЛ без известных активирующих мутаций в генах *EGFR*, *BRAF*, транслокаций *ALK/ROS1*, получивших иммунотерапию в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в 2015–2022 гг. Медиана времени наблюдения от начала системной терапии у пациентов до анализа данных 29.02.2024 составила 38,4 мес.

### Статистический анализ

Первичной точкой в нашем исследовании была оценка общей выживаемости (ОВ) от даты начала системной терапии до момента смерти. Оценка ОВ производилась методом Каплана – Мейера. Разность между характеристиками групп оценивалась с помощью критериев хи-квадрат или Манна – Уитни. Вычислялся уровень статистической значимости  $p$  с пороговым значением 0,05. С помощью пропорциональной модели Кокса оценивалось отношение рисков в группах и доверительные интервалы. Для проведения многофакторного анализа были выделены подгруппы по факту проведения иммунотерапии в первой или второй линии, возрасту (старше или младше 75 лет), морфологическому гистотипу, полу, курению, экспрессии PD-L1, наличию метастатического поражения головного мозга, печени, костей и соответствии общим критериям включения в клинические исследования (ECOG 2–3, значимая сопутствующая патология, активная инфекция, необходимость в кортикостероидах). В качестве инструмента для статистического анализа использовался пакет программ Statistica 10.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 232 пациентов, включенных в исследование, 82 вошли в группу иммуно/химиотерапии (1-я группа). Данные пациенты могли получить одну из трех возможных схем: атезолизумаб 1200 мг в/в + паклитаксел 175–200 мг/м<sup>2</sup> в/в + карбоплатин AUC6 в/в + бевацизумаб 15 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 нед. 4 цикла; в дальнейшем – поддерживающая терапия атезолизумабом и бевацизумабом или пембролизумаб 200 мг в/в + пеметрексед 500 мг/м<sup>2</sup> в/в + карбоплатин AUC5 в/в 1 раз в 3 нед. 4 цикла; в дальнейшем – поддерживающая терапия пембролизумабом и пеметрекседом или пембролизумаб 200 мг в/в + паклитаксел 200 мг/м<sup>2</sup> в/в + карбоплатин AUC6 в/в в 1-й день каждые 3 нед. 4 цикла; в дальнейшем – поддерживающая терапия пембролизумабом. Сто пятьдесят пациентов получили последовательно одну из платиносодержащих схем химиотерапии (89 из 150 пациентов получили лечение по схеме «карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день + паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, каждые 3 нед., 4 цикла», 5 пациентов – монохимиотерапию) и после прогрессирования – во второй линии ниволумаб или пембролизумаб или атезолизумаб (2-я группа). Клинические и демографические характеристики пациентов отражены в *табл. 1*.

Достоверной разницы по рассматриваемым критериям в группах не отмечалось, в т. ч. пациенты в каждой группе не соответствовали критериям включения в клинические исследования по таким факторам, как статус по шкале ECOG 2 и более, сопутствующая патология, хронические инфекционные заболевания, острая инфекция, осложненное течение болезни и необходимость в приеме кортикостероидов. В группе пациентов, получивших ингибиторы контрольных точек во второй линии, отмечалась тенденция к повышению среднего возраста. Результаты по общей выживаемости отражены на *рисунке*.

Медиана ОВ в группах иммунохимиотерапии и последовательного лечения составила 21,0 мес. (14,4–27,6) и 22,4 мес. (17,6–27,19) соответственно. Одногодичная, 2-летняя и 3-летняя ОВ в первой и второй группах составила 72,8, 46,6, 40% и 77,3, 46,5, 36,6% соответственно. Отношение рисков для пациентов в группе иммунохимиотерапии составило 1,02 (0,72–1,44; 95% ДИ) по сравнению с пациентами, получившими иммунотерапию во второй линии.

Прогрессирование заболевания отмечено у 190 (67,4%) пациентов в обеих группах. При этом последующее лечение среди этих пациентов в 1-й и 2-й группах не получили 28% и 42% соответственно.

Дополнительно был проведен многофакторный анализ ОВ по ряду представленных ранее критериев. Результаты представлены в *табл. 2*.

Среди рассматриваемых факторов отмечалась тенденция к худшей выживаемости среди пациентов старшей

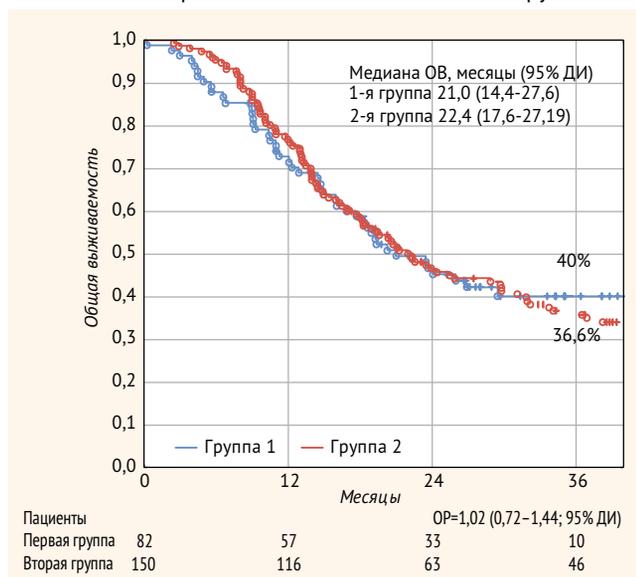
● **Таблица 1.** Демографические и клинические характеристики пациентов, включенных в исследование

● **Table 1.** Demographics and clinical characteristics of all included patients

Характеристика	Группа 1	Группа 2	P
Возраст, средний	58,4 (55,7–61,1)	62,6 (61,2–64,05)	0,04
Пол • Мужской • Женский	67 (82%) 15 (18%)	117 (78%) 33 (22%)	0,5
Курение • Да • Нет	67 (82%) 15 (18%)	116 (77%) 34 (23%)	0,43
ECOG • 0 • 1 • 2-3	10 (12%) 62 (76%) 10 (12%)	12 (8,0%) 106 (70,6%) 32 (21,4%)	0,1
Гистотип • Аденокарцинома • Плоскоклеточный рак	44 (54%) 38 (46%)	78 (52,0%) 72 (48,0%)	0,72
Препарат • Пембролизумаб • Атезолизумаб • Ниволумаб	55 (67%) 27 (33%) -	23 (15,3%) 45 (30,1%) 82 (54,6%)	-
Экспрессия PD-L1 • Менее 1% • Более 1% • Неизвестно	7 (8%) 18 (22%) 57 (70%)	24 (16,1%) 44 (29,3%) 82 (54,6%)	0,07
Метастазы в головном мозге	17 (20,7%)	27 (18%)	0,61
Метастазы в печени	14 (17%)	17 (11%)	0,22
Метастазы в костях	29 (35%)	39 (26%)	0,13
Соответствие критериям клинических исследований • Да • Нет*	60 (73%) 22 (27%)	102 (68%) 48 (32%)	0,41
Всего пациентов	82 (100%)	150 (100%)	

\*Оценка общего состояния по шкале ECOG 2–3, значимая сопутствующая патология, активная инфекция, хроническая инфекция, необходимость в кортикостероидах.

- **Рисунок.** Общая выживаемость у пациентов с одновременной или последовательной иммуно- и химиотерапией
- **Figure.** Overall survival rates in patients treated with concurrent or sequential immuno- and chemotherapy



- **Таблица 2.** Многофакторный анализ с использованием регрессионной модели Кокса по влиянию на общую выживаемость

- **Table 2.** Multivariate analysis by Cox regression on OS

Клиническая характеристика	ОР	95%, ДИ	p
Иммунохимиотерапия в первой линии (против иммунотерапии во второй линии)	0,98	0,68–1,4	0,92
Возраст старше 75 лет	1,57	0,81–3,06	0,17
Гистотип (плоскоклеточный)	1,05	0,75–1,46	0,76
Пол (мужской)	1,68	1,04–2,71	0,03
Курение в анамнезе	1,19	0,75–1,88	0,43
Экспрессия PD-L1 > 1%	0,79	0,46–1,33	0,48
Экспрессия PD-L1 неизвестно (против PD-L1 < 1%)	0,81	0,5–1,32	0,64
Метастазы в головном мозге	0,84	0,53–1,32	0,45
Метастазы в печени	1,76	1,09–2,84	0,01
Метастазы в костях	1,4	0,96–2,03	0,07
Несоответствие критериям включения в клинические исследования*	1,71	1,21–2,4	0,002

\*Оценка общего состояния по шкале ECOG 2–3, значимая сопутствующая патология, активная инфекция, хроническая инфекция, необходимость в кортикостероидах.

возрастной группы (старше 75 лет) (ОР = 1,57 (0,81–3,0; 95% ДИ)), при плоскоклеточном раке легкого (ОР = 1,05 (0,75–1,46; 95% ДИ)), метастатическом поражении костей (ОР = 1,4 (1,21–2,4; 95% ДИ)), без статистической достоверности. Курение в анамнезе и факт метастатического поражения головного мозга достоверно не повлияли на отдаленные результаты при использовании иммунотерапии в первой или второй линии (ОР = 1,19 (0,75–1,88; 95% ДИ) и ОР = 0,84 (0,53–1,32; 95% ДИ) соответственно). Также отмечалось статистически недостоверное улучшение ОВ у пациентов с положительной и неизвестной

экспрессией PD-L1 по сравнению с пациентами с экспрессией PD-L1 менее 1% (ОР = 0,79 (0,46–1,33; 95% ДИ) и ОР = 0,81 (0,5–1,32; 95% ДИ) соответственно).

Достоверно ассоциировался с худшей ОВ фактор несоответствия пациента общим критериям включения в клинические исследования (ЕСОГ 2–3, значимая сопутствующая патология, активная инфекция, необходимость в кортикостероидах) (ОР = 1,71 (1,21–2,4; 95% ДИ)), наличие метастатического поражения печени (ОР = 1,76 (1,09–2,84; 95% ДИ)) и мужской пол (ОР = 1,68 (1,04–2,71; 95% ДИ)). Фактор смещения иммунотерапии во вторую линию лечения достоверно не повлиял на вероятность смерти: ОР = 0,98 (0,68–1,4; 95% ДИ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из проблем при внедрении новых лечебных опций в реальной клинической практике является несоответствие ожидаемых и получаемых результатов. Так, при отборе пациентов в соответствии с критериями клинических исследований перед началом иммунотерапии мы видим схожие результаты и в реальной практике [21]. Но если мы расширим популяцию пациентов до тех, что встречаются в реальной жизни, то получаемые отдаленные результаты могут существенно отличаться от представляемых в клинических исследованиях [7]. Относительно общей выживаемости при применении иммунотерапии в первой линии лечения результаты для пациентов, соответствующих критериям клинических исследований, достоверно лучше (ОР = 1,55, 95% ДИ: 1,07–2,25, p = 0,018) [22]. При многофакторном анализе в нашем исследовании мы получили весьма сходные результаты: ОР = 1,71 (1,21–2,4; 95% ДИ). Другое заключение, следующее из рандомизированных клинических исследований, состоит в том, что результаты применения иммунотерапии, в частности пембролизумаба и атезолизумаба (препараты, используемые в нашем исследовании), значительно лучше в первой линии лечения, чем во второй. Так, суррогатный показатель выживаемости без прогрессирования 2 (время от рандомизации до второго прогрессирования) в исследованиях KEYNOTE 407 и 189, казалось бы, показывает сохраняющиеся преимущества для использования пембролизумаба в первой линии лечения, чем во второй (пациенты имели возможность получить пембролизумаб после прогрессирования в рамках исследования). Медиана выживаемости без прогрессирования 2 составила 17 мес. для группы пациентов, получивших пембролизумаб и пеметрексед с платиной, по сравнению с 9,1 мес. в группе «плацебо + химиотерапия» (ОР = 0,54; 95% ДИ, 0,45–0,65) [1]. А для пациентов с плоскоклеточным НМРЛ медиана выживаемости без прогрессирования 2 также была достоверно лучше у пациентов, получивших пембролизумаб одновременно с химиотерапией в первой линии терапии (ОР = 0,60; 95% ДИ, 0,50–0,72) [2]. Но если более внимательно проанализировать ситуацию, то можно увидеть, что в исследовании KEYNOTE 407 в группе «плацебо + химиотерапия» последующую терапию получили

172 пациента из 281. Из них 117 пациентов перешли на монотерапию пембролизумабом во время исследования, а еще 26 получили последующую терапию анти-PD-(L)1 – препаратом вне исследования с эффективной частотой перехода 50,9%. При этом менее 10 пациентов пережили в этой группе 5 лет без прогрессирования заболевания [1]. В исследовании KEYNOTE 189 в группе «плацебо + пеметрексед с препаратом платины» 84 пациента перешли на монотерапию пембролизумабом во время исследования, еще 34 пациента получили последующую терапию анти-PD-(L)1 – препаратом вне исследования с эффективной частотой перехода 57,3%. Только 7 пациентов в этой группе пережили пять лет без прогрессирования болезни [2].

Аналогичная ситуация и с иммунотерапией атезолизумабом в исследовании IMpower 150. Переход на иммунотерапию после прогрессирования в рамках этого исследования не предполагался. Только 3% в группе бевацизумаба и химиотерапии пережили 2-летний срок наблюдения без прогрессирования заболевания. При этом среди рандомизированных для лечения пациентов в группе бевацизумаба и химиотерапии только 42% пациентов после прогрессирования получили иммунотерапию ниволумабом, атезолизумабом или пембролизумабом [3]. Таким образом, преимущества применения

иммунотерапии в первой линии лечения в данных исследованиях достоверны при сравнении группы пациентов, которые в 100% случаев получили пембролизумаб или атезолизумаб, и группы пациентов, получивших анти-PD-(L)1-препараты лишь в 42–57% случаев. В нашем исследовании все пациенты получили иммунотерапию, и мы постарались оценить вклад именно временной последовательности использования иммунотерапии для достижения наилучшей общей выживаемости у пациентов с метастатическим НМРЛ без активирующих мутаций.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, общая выживаемость у пациентов, получивших иммунотерапию во второй линии лечения, не отличалась от результатов лечения пациентов после иммунохимиотерапии в первой линии. Ключевым фактором является именно факт получения пациентом иммунотерапии в любой линии лечения. И наилучшие отдаленные результаты в реальной клинической практике достигаются именно у пациентов, соответствующих базовым критериям включения в клинические исследования.

Поступила / Received 11.04.2024  
Поступила после рецензирования / Revised 27.04.2024  
Принята в печать / Accepted 13.05.2024



## Список литературы / References

- Novello S, Kowalski DM, Luft A, Gümüş M, Vicente D, Mazières J et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study. *J Clin Oncol*. 2023;41(11):1999–2006. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01990>.
- Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, Felip E, Esteban E, Dómine M et al. Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. *J Clin Oncol*. 2023;41(11):1992–1998. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01989>.
- Socinski MA, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D et al. IMpower150 Final Overall Survival Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in First-Line Metastatic Nonsquamous NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2021;16(11):1909–1924. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.07.009>.
- Zhao B, Ma W. First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab With Chemotherapy for Metastatic NSCLC: The Updated Outcomes From CheckMate 9LA. *J Thorac Oncol*. 2023;18(9):101–102. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2022.11.024>.
- Johnson ML, Cho BC, Luft A, Alatorre-Alexander J, Geater SL, Laktionov K et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. *J Clin Oncol*. 2023;41(6):1213–1227. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00975>.
- Gogishvili M, Melkadze T, Makharadze T, Giorgadze D, Dvorkin M, Penkov K et al. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. *Nat Med*. 2022;28(11):2374–2380. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01977-y>.
- Wallraabenstein T, Mamot M, Daetwyler E, König D, Rothschild SI. Real-world data of combined immunochemotherapy in patients with nonsquamous advanced NSCLC. A single-center retrospective study. *JTO Clin Res Rep*. 2023;4(5):100509. <https://doi.org/10.1016/j.jtocrr.2023.100509>.
- Mazières J, Drilon AE, Mhanna L. Efficacy of immune-checkpoint inhibitors (ICI) in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients harboring activating molecular alterations (ImmunoTarget). *J Clin Oncol*. 2018;36(15):9010. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz167>.
- Gainor JF, Shaw AT, Sequist LV, Fu X, Azzoli CG, Piotrowska Z et al. EGFR Mutations and ALK Rearrangements Are Associated with Low Response Rates to PD-1 Pathway Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis. *Clin Cancer Res*. 2016;22(18):4585–4593. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-3101>.
- Lee CK, Man J, Lord S, Links M, GebSKI V, Mok T, Yang JC. Checkpoint Inhibitors in Metastatic EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer-A Meta-Analysis. *J Thorac Oncol*. 2017;12(2):403–407. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.10.007>.
- Lisberg A, Cummings A, Goldman JW, Bornazyan K, Reese N, Wang T et al. A Phase II Study of Pembrolizumab in EGFR-Mutant, PD-L1+, Tyrosine Kinase Inhibitor Naive Patients With Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2018;13(8):1138–1145. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.03.035>.
- Oshima Y, Tanimoto T, Yuji K, Tojo A. EGFR-TKI-Associated Interstitial Pneumonitis in Nivolumab-Treated Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2018;4(8):1112–1115. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.4526>.
- Liang H, Liu X, Wang M. Immunotherapy combined with epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer treatment. *Oncotargets Ther*. 2018;11:6189–6196. <https://doi.org/10.2147/OTT.S178497>.
- Ahn MJ, Yang J, Yu H. 136O: Osimertinib combined with durvalumab in EGFR-mutant non-small cell lung cancer: Results from the TATTON phase Ib trial. *J Thorac Oncol*. 2016;11(4):115. [https://doi.org/10.1016/S1556-0864\(16\)30246-5](https://doi.org/10.1016/S1556-0864(16)30246-5).
- Schoenfeld AJ, Arbour KC, Rizvi H, Iqbal AN, Gadgeel SM, Girshman J et al. Severe immune-related adverse events are common with sequential PD-(L)1 blockade and osimertinib. *Ann Oncol*. 2019;30(5):839–844. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz077>.
- Spigel D, Reynolds C, Waterhouse D, Garon EB, Chandler J, Babu S et al. Phase 1/2 Study of the Safety and Tolerability of Nivolumab Plus Cezitinib for the First-Line Treatment of Anaplastic Lymphoma Kinase Translocation – Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (CheckMate 370). *J Thorac Oncol*. 2018;13(5):595–597. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.02.022>.
- Felip E, de Braud FG, Maur M, Loong HH, Shaw AT, Vansteenkiste JF et al. Ceritinib plus nivolumab in patients with advanced ALK-rearranged non-small cell lung cancer: results of an open-label, multicenter, phase 1B study. *J Thorac Oncol*. 2020;15(3):392–403. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.10.006>.
- Hirsch FR, Zaric B, Rabea A, Thongprasert S, Lertprasertsuke N, Dalurzo ML, Varella-Garcia M. Biomarker Testing for Personalized Therapy in Lung Cancer in Low- and Middle-Income Countries. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2017;37:403–408. [https://doi.org/10.1200/EDBK\\_175245](https://doi.org/10.1200/EDBK_175245).
- Raez LE, Cardona AF, Santos ES, Catoe H, Rolfo C, Lopes G et al. The burden of lung cancer in Latin-America and challenges in the access to genomic profiling, immunotherapy and targeted treatments. *Lung Cancer*. 2018;119:7–13. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.02.014>.

20. Ballén DF, Carvajal-Fierro CA, Beltrán R, Alarcón ML, Vallejo-Yepes C, Brugés-Maya R. Survival Outcomes of Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Patients With Limited Access to Immunotherapy and Targeted Therapy in a Cancer Center of a Low- and Middle-Income Country. *Cancer Control*. 2023;30:10732748231189785. <https://doi.org/10.1177/10732748231189785>.
21. Liu SV, Rai P, Wang D, Hu X, Schwarzenberger PO. First-Line Pembrolizumab Plus Chemotherapy for Advanced Squamous NSCLC: Real-World Outcomes at U.S. Oncology Practices. *JTO Clin Res Rep*. 2023;4(2):100444. <https://doi.org/10.1016/j.jtocrr.2022.100444>.
22. Cramer-van der Welle CM, Verschuereen MV, Tonn M, Peters BJM, Schramel FMNH, Klungel OH et al. Real-world outcomes versus clinical trial results of immunotherapy in stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) in the Netherlands. *Sci Rep*. 2021;11(1):6306. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85696-3>.

---

#### **Вклад авторов:**

*Концепция и дизайн исследования* – Д.И. Юдин, К.К. Лактионов

*Написание текста* – Д.И. Юдин, Бредер В.В., К.А. Саранцева, Е.В. Реутова

*Сбор и обработка материала* – Д.И. Юдин, Бредер В.В., К.А. Саранцева, Е.В. Реутова

*Статистическая обработка* – Д.И. Юдин

*Редактирование* – Д.И. Юдин, В.В. Бредер

#### **Contribution of authors:**

*Study concept and design* – Denis I. Yudin, Konstantin K. Laktionov

*Text development* – Denis I. Yudin, Valery V. Breder, Ksenia A. Sarantseva, Elena V. Reutova

*Collection and processing of material* – Denis I. Yudin, Valery V. Breder, Ksenia A. Sarantseva, Elena V. Reutova

*Statistical processing* – Denis I. Yudin

*Editing* – Denis I. Yudin, Valery V. Breder

---

#### **Информация об авторах:**

**Юдин Денис Иванович**, к.м.н., старший научный сотрудник, Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; yudinden@mail.ru

**Лактионов Константин Константинович**, д.м.н., первый заместитель директора, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 119571, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 117; lkoskos@mail.ru

**Бредер Валерий Владимирович**, д.м.н., ведущий научный сотрудник, Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; vbreder@yandex.ru

**Саранцева Ксения Андреевна**, к.м.н., врач-онколог, Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; доцент кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 119571, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 117; sarantsevaka@gmail.com

**Реутова Елена Валерьевна**, к.м.н., старший научный сотрудник, Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; evreutova@rambler.ru

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

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

**Konstantin K. Laktionov**, Dr. Sci. (Med.), First Deputy Director, Head of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 3 of the Department of Drug Treatment, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy of the Faculty of Medicine, Pirogov National Medical Research University; 117, Leninskiy Ave., Moscow, 119571, Russia; lkoskos@mail.ru

**Valery V. Breder**, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; vbreder@yandex.ru

**Ksenia A. Sarantseva**, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Associate Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy of the Faculty of Medicine, Pirogov National Medical Research University; 117, Leninskiy Ave., Moscow, 119571, Russia; sarantsevaka@gmail.com

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