

# РЕАСТ: анализ общей выживаемости в реальной клинической практике при применении атезолизумаба в сочетании с бевацизумабом и химиотерапией при распространенном неплоскоклеточном немелкоклеточном раке легкого

Д.И. Юдин<sup>1</sup>, yudinden@mail.ru, К.К. Лактионов<sup>1,2</sup>, Р.А. Зуков<sup>3,4</sup>, И.Л. Образ<sup>3</sup>, Д.В. Перунов<sup>5</sup>, М.М. Магамедова<sup>6</sup>, Ф.В. Моисеенко<sup>7,8</sup>, Е.О. Елсакова<sup>7</sup>, А.В. Султанбаев<sup>9,10,11</sup>, К.В. Меньшиков<sup>9,10</sup>, М.А. Зафиров<sup>12</sup>, С.В. Гамаюнов<sup>13,14</sup>, А.М. Абдельгафур<sup>13</sup>, В.В. Петкау<sup>12</sup>, В.М. Моисеенко<sup>7,8</sup>

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

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

<sup>3</sup> Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского; 660133, Россия, Красноярск, ул. 1-я Смоленская, д. 16

<sup>4</sup> Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

<sup>5</sup> Краевая клиническая больница №1 им. профессора С.В. Очаповского; 350901, Россия, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167

<sup>6</sup> Республиканский онкологический диспансер; 367027, Россия, Махачкала, ул. Гайдара Гаджиева, д. 24

<sup>7</sup> Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, посёлок Песочный, Ленинградская ул., д. 68А, лит. А

<sup>8</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

<sup>9</sup> Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1

<sup>10</sup> Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3

<sup>11</sup> Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук; 620049, Россия, Екатеринбург, ул. Первомайская, д. 106

<sup>12</sup> Свердловский областной онкологический диспансер; 620036, Россия, Екатеринбург, ул. Соболева, д. 29

<sup>13</sup> Научно-исследовательский институт клинической онкологии «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»; 603163, Россия, Нижний Новгород, ул. Деловая, д. 11/1

<sup>14</sup> Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

## Резюме

**Введение.** Комбинация атезолизумаба, бевацизумаба и химиотерапии (АБПК) – стандарт лечения распространенного неплоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), в том числе после прогрессирования на ингибиторах тирозинкиназ (ИТК) при *EGFR/ALK* мутациях. Однако данные об эффективности АБПК в реальной практике в РФ ограничены.

**Цель.** Оценить общую выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) у пациентов с НМРЛ в реальной практике, получивших ≥4 циклов АБПК в 1-й линии и перешедших на поддерживающую терапию атезолизумабом и бевацизумабом (АБ).

**Материалы и методы.** РЕАСТ – наблюдательное ретроспективное многоцентровое исследование. Включались взрослые пациенты с распространенным НМРЛ (которым диагноз был установлен в 2021–2023 гг.), получившие ≥4 циклов АБПК и начавшие поддержку АБ. Ключевые конечные точки: частота объективного ответа (ЧОО), ВБП и ОВ.

**Результаты.** Включены данные 108 пациентов: 78 пациентов (72,2%), получавших АБПК в 1-й линии (без мутаций), и 30 (27,8%) после ИТК (*EGFR/ALK*±). Медиана возраста 57,6 года, 63,9% мужчин. Исходные метастазы: ЦНС – 17,6%, печень – 8,3%, кости – 33,3%. ЧОО во всей выборке 56,5% (59,0% в 1-й линии), частота контроля заболевания – 98,2%. Медиана ВБП в 1-й линии – 14,7 мес. (95% ДИ 12,4–23,9), после ИТК – 9,3 мес. (95% ДИ 7,4–14,6). Медиана ОВ в 1-й линии – 34,4 мес. (95% ДИ 21,8–НД), после ИТК – 24,2 мес. (95% ДИ 21,8–НД). Двухлетняя ОВ – 52,7 и 54,4% соответственно. Высокая опухолевая нагрузка (≥3 очагов), большая сумма диаметров очагов и метастазы в костях были негативными прогностическими факторами. Возраст, пол, курение, экспрессия PD-L1 не показали значимого влияния.

**Заключение.** В данной когорте пациентов режим АБПК показал высокую эффективность. Результаты согласуются с IMpower150 для группы после ИТК и демонстрируют более длительную выживаемость в 1-й линии.

**Ключевые слова:** НМРЛ, иммунотерапия, атезолизумаб, бевацизумаб, реальная клиническая практика

**Благодарности.** Исследование выполнено при финансовой поддержке АО «Рош-Москва». Авторы выражают благодарность пациентам и их семьям.

**Для цитирования:** Юдин ДИ, Лактионов КК, Зуков РА, Образ ИЛ, Перунов ДВ, Магамедова ММ, Моисеенко ФВ, Елсакова ЕО, Султанбаев АВ, Меньшиков КВ, Зафиров МА, Гамаюнов СВ, Абдельгафур АМ, Петкау ВВ, Моисеенко ВМ. РЕАСТ: анализ общей выживаемости в реальной клинической практике при применении атезолизумаба в сочетании с бевацизумабом и химиотерапией при распространенном неплоскоклеточном немелкоклеточном раке легкого. *Медицинский совет.* 2025;19(21):96–108. <https://doi.org/10.21518/ms2025-508>.

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

# REACT: Real-world survival outcomes with atezolizumab, bevacizumab, and chemotherapy for treatment of advanced non-squamous NSCLC

Denis I. Yudin<sup>1</sup>✉, yudinden@mail.ru, Konstantin K. Laktionov<sup>1,2</sup>, Ruslan A. Zukov<sup>3,4</sup>, Irina L. Obraz<sup>3</sup>, Dmitry V. Perunov<sup>5</sup>, Maryam M. Magamedova<sup>6</sup>, Fedor V. Moiseenko<sup>7,8</sup>, Ekaterina O. Elsakova<sup>7</sup>, Alexander V. Sultanbaev<sup>9,10,11</sup>, Konstantin V. Menshikov<sup>9,10</sup>, Marina A. Zafirova<sup>12</sup>, Sergey V. Gamayunov<sup>13,14</sup>, Ahmed M. Abdelgafur<sup>13</sup>, Vladislav V. Petkau<sup>12</sup>, Vladimir M. Moiseenko<sup>7,8</sup>

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

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

<sup>3</sup> Krasnoyarsk Regional Clinical Oncological Dispensary named after A.I. Kryzhanovskiy; 16, 1<sup>st</sup> Smolenskaya St., Krasnoyarsk, 660133, Russia

<sup>4</sup> Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

<sup>5</sup> Regional Clinical Hospital No. 1 named after Professor S.V. Ochapovsky; 167, 1<sup>st</sup> Maya St., Krasnodar, 350901, Russia

<sup>6</sup> Republican Oncological Dispensary; 24/2, Gaidar Gadzhiev St., Makhachkala, 367027, Russia

<sup>7</sup> Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov; 68A, Lit. A, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia

<sup>8</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

<sup>9</sup> Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia

<sup>10</sup> Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia

<sup>11</sup> Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 106, Pervomayskaya St., Ekaterinburg, 620049, Russia

<sup>12</sup> Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary; 29, Sobolev St., Ekaterinburg, 620036, Russia

<sup>13</sup> Research Institute of Clinical Oncology "Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary"; 11/1, Delovaya St., Nizhny Novgorod, 603163, Russia

<sup>14</sup> Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia

## Abstract

**Introduction.** Atezolizumab, bevacizumab, and chemotherapy (ABCP) is a standard of care for advanced non-squamous NSCLC, including post-TKI patients with EGFR/ALK mutations. Real-world data on ABCP efficacy in Russia are limited.

**Aim.** To evaluate OS and PFS in real-world NSCLC patients who received  $\geq 4$  cycles of first-line ABCP followed by atezolizumab-bevacizumab (AB) maintenance.

**Materials and methods.** REACT is an observational, retrospective, multicenter study of adult patients with advanced NSCLC (diagnosed 2021–2023) who received  $\geq 4$  ABCP cycles and started AB maintenance. Key endpoints included ORR, PFS, and OS.

**Results.** Data from 108 patients were included: 78 patients (72.2%) received ABCP in first line (wild type) and 30 (27.8%) were post-TKI (EGFR/ALK+). Median age 57.6 years; 63.9% male. Baseline metastases: CNS (17.6%), liver (8.3%), bone (33.3%). ORR was 56.5% (59.0% first line); DCR 98.2%. Median PFS was 14.7 months (95% CI 12.4–23.9) in first line group and 9.3 months (95% CI 7.4–14.6) in post-TKI group. Median OS was 34.4 months (95% CI 21.8–NR) in first line group and 24.2 months (95% CI 21.8–NR) post-TKI. 2-year OS rates were 52.7% and 54.4%, respectively. High tumor burden ( $\geq 3$  sites), large sum of longest diameters, and bone metastases were negative prognostic factors. Age, sex, smoking, and PD-L1 status had no significant impact.

**Conclusion.** In this cohort, the ABCP regimen was highly effective. Results align with IMpower150 trial for post-TKI patients and demonstrate prolonged survival in the first-line setting.

**Keywords:** NSCLC, immunotherapy, atezolizumab, bevacizumab, real-world

**Acknowledgments.** This work was supported by "Roche-Moscow" JSC. The authors thank the patients and their families.

**For citation:** Yudin DI, Laktionov KK, Zukov RA, Obraz IL, Perunov DV, Magamedova MM, Moiseenko FV, Elsakova OE, Sultanbaev AV, Menshikov KV, Zafirova MA, Gamayunov SV, Abdelgafur AM, Petkau VV, Moiseenko VM. REACT: Real-world survival outcomes with atezolizumab, bevacizumab, and chemotherapy for treatment of advanced non-squamous NSCLC. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(21):96–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-508>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Среди всех пациентов с первичным метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) значительную часть составляют пациенты с неплоскоклеточным вариантом опухоли [1]. В настоящий момент несколько вариантов иммуно-химиотерапии показали свою эффективность у данной популяции пациентов в рандомизированных

клинических исследованиях [2–6]. И среди других исследований по применению иммуно-химиотерапии в 1-й линии лечения пациентов с метастатическим НМРЛ выделяется исследование IMpower150 [7, 8]. Принципиальным моментом в дизайне исследования стало добавление антиангиогенного компонента – бевацизумаба к ингибитору контрольных точек иммунного ответа атезолизумабу и платиносодержащей химиотерапии (использовалась

схема паклитаксел с карбоплатином до 4 курсов) (далее – АБПК). Добавление антиангиогенного компонента улучшает условия реализации противоопухолевого ответа Т-лимфоцитами, увеличивает антигенпрезентацию и уменьшает иммуносупрессивное влияние фактора роста эндотелия сосудов [9]<sup>1</sup>. Также интересно, что в исследовании IMpower150 сравнивали не 2, а 3 варианта терапии:

- 1) атезолизумаб с химиотерапией,
- 2) бевацизумаб с химиотерапией,
- 3) вышеописанный 4-компонентный режим – АБПК.

При финальном анализе общей выживаемости (ОВ) у пациентов без активирующих мутаций, получавших атезолизумаб с химиотерапией, наблюдалось численное, но статистически незначимое улучшение ОВ по сравнению со схемой бевацизумаб с химиотерапией: медиана составила 19,0 против 14,7 мес. (ОР = 0,84; 95% ДИ 0,71–1,00) [8]. В то время как в группе пациентов, получавших 4-компонентный режим медиана ОВ составила 19,5 против 14,7 мес. (ОР = 0,80; 95% ДИ 0,67–0,95), что позволило считать данный вариант лечения доказавшим свою эффективность [8]. Еще одной отличительной особенностью данного исследования являлось включение пациентов с активирующими мутациями гена *EGFR* или транслокациями *ALK* после прогрессирования или неприемлемой токсичности на ингибиторах тирозинкиназ (ИТК), т. к. в данной группе пациентов поиск дальнейших эффективных лечебных опций имеет большое клиническое значение. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в этой группе составила 9,7 мес. на АБПК vs 6,1 мес. на схеме бевацизумаб с химиотерапией (ОР = 0,59; 95% ДИ 0,37–0,94) [7].

Комбинация АБПК зарегистрирована на территории РФ [10], включена в действующие клинические рекомендации по лечению рака легкого 2022 г. [11], является стандартом 1-й линии терапии для пациентов с распространенным неплоскоклеточным НМРЛ, а также используется у пациентов с *EGFR/ALK*-положительным НМРЛ после прогрессирования на ИТК [11, 12]. Однако данные об эффективности этого режима в условиях реальной клинической практики, особенно в российской популяции пациентов, ограничены.

**Цель** – оценить ОВ и ВБП у пациентов с распространенным неплоскоклеточным НМРЛ, ранее не получавших химиотерапию, которые в условиях реальной клинической практики в России получили как минимум 4 цикла терапии по схеме АБПК и перешли на поддерживающую терапию атезолизумабом и бевацизумабом.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее наблюдательное ретроспективное многоцентровое исследование включались данные о лечении пациентов с метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ, которым диагноз распространенного заболевания был установлен в период с 1 января 2021 по 31 декабря 2023 г. Пациенты не должны были получать химиотерапию

до начала лечения схемой АБПК; допускалось включение пациентов с активирующими мутациями в гене *EGFR* или транслокацией гена *ALK* после прогрессирования на фоне таргетной терапии. На момент включения пациенты должны были завершить без клинических или рентгенологических признаков прогрессирования 4 курса иммуно-химиотерапии по схеме атезолизумаб 1200 мг + бевацизумаб 15 мг/кг + паклитаксел 175–200 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин АUC 5–6 (АБПК) 1 раз в 21 день и уже начать поддерживающий этап лечения (атезолизумаб с бевацизумабом (АБ)) в одном из 7 российских онкологических центров.

Ключевые конечные точки включали в себя:

- оценку клинических и демографических характеристик пациентов в условиях реальной клинической практики,
- частоту объективного ответа (ЧОО) (по критериям Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1 (RECIST 1.1, по оценке исследователя),
- оцененные исследователем показатели ВБП (время от первого курса АБПК до даты прогрессирования или смерти пациента),
- оцененные исследователем показатели ОВ (время от первого курса АБПК до даты смерти пациента),
- время без прогрессирования в ЦНС по оценке исследователя в группе пациентов без метастазов в ЦНС / с метастазами в ЦНС на начало лечения (время от первого курса АБПК до даты прогрессирования в ЦНС или смерти),
- длительность терапии (время от даты 1-го введения препаратов схемы до прекращения лечения или смерти),
- оценку показателей эффективности в подгруппах пациентов в зависимости от их демографических, клинических характеристик; наличия мутаций *EGFR/ALK* в опухоли, экспрессии TTF1 и PD-L1 в ткани опухоли.

Источниками данных для этого исследования были медицинские записи, истории болезни пациента и другие соответствующие медицинские документы, которые позволяют полностью проследить течение заболевания и собрать всю необходимую информацию в соответствии с планом исследования. Молекулярно-генетические и иммуногистохимические исследования выполнялись в рамках рутинной практики.

Распределение пациентов, демографические данные и другие исходные характеристики обработаны с использованием описательной статистики для всех включенных участников. Сравнение численных исходных характеристик между подгруппами было выполнено с помощью Т-критерия. Анализы категориальных данных были выполнены с помощью критерия хи-квадрат. Анализ медианы выживаемости проводился методом Каплана – Мейера и регрессии по Сох. Время до события определялось как количество дней, прошедших с момента начала лечения до наступления смерти по любой причине. Пациенты, которые были живы на момент завершения исследования, были цензурированы справа по дню завершения исследования или по дню предварительного прекращения участия. На основании кривых Каплана – Мейера оценивались следующие параметры: медианная выживаемость, 1- и 2-летняя выживаемость.

Анализ регрессии по Коксу включал следующие ковариаты: возраст, пол, статус курения, число отдаленных

<sup>1</sup> Общая характеристика лекарственного препарата «Тецентрик» (МНН: атезолизумаб), 60 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий, версия 5 от 26.05.2025. Режим доступа: <https://www.vidal.ru/drugs/tecentriq-1>.

метастазов, опухолевую нагрузку, TTF-1 экспрессию, экспрессию PD-L1, наличие метастазов по плевре, в ЦНС, костях. Отношение рисков (ОР) наряду с 95%-ным доверительным интервалом оценивались для каждой ковариаты. Поскольку статистический анализ в исследовании не запланирован для тестирования какой-либо конкретной статистической гипотезы, он будет выполнен в качестве поискового. Двусторонний уровень значимости 0,05 будет применяться без необходимости учета поправки на множественное сравнение.

В качестве инструмента для статистического анализа использовалась программа "R", версия 4.5.1.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

На момент среза данных медиана времени наблюдения для всех пациентов составила 17,3 мес. (от 4,07 до 51,9 мес.); в группе 1-й линии АБПК – 18,3 мес. (от 4,07 до 51,9 мес.); в группе после прогрессирования на ИТК – 14,5 мес. (от 4,47 до 45,8 мес.). Дата среза данных – 01.06.2025.

### Демографические и клинические характеристики выборки

В исследование были включены данные о лечении 108 пациентов, которые начали лечение АБПК в период с 1 января 2021 по 31 декабря 2023 г. В табл. 1 представлены клинические и демографические характеристики пациентов.

Медиана возраста пациентов в данном исследовании была менее 60 лет (57,6 года), с тенденцией к более молодому возрасту среди пациентов с активирующими мутациями (54,8 года). В группе без активирующих мутаций преобладали мужчины (70,5%) и курившие (62,8%), а в группе с активирующими мутациями – женщины (53,3%) и никогда не курившие (60%). У большинства пациентов в исследовании общее состояние оценивалось по шкале ECOG 0-1 (93,6%) и лишь у единичных пациентов – ECOG-2 (6,5%). Пациенты с большим количеством метастатических очагов (3 и более) в группах без активирующих мутаций и с активирующими мутациями составили 44,9 и 53,3% соответственно. Для оценки исходной опухолевой нагрузки использовался показатель суммы наибольших диаметров таргетных очагов (SLD, *англ.* sum of longest diameters). Медиана SLD во всей выборке составила 90 мм (минимум и максимум: 16–458 мм). Метастатическое поражение ЦНС в группах без мутаций и с активирующими мутациями отмечалось у 19,2 и 13,3% пациентов соответственно. У большинства пациентов, имевших метастазы в ЦНС на начало лечения АБПК в анамнезе, проводилась лучевая терапия (57,9% во всей выборке). У единичных пациентов отмечалось метастатическое поражение печени – 8,3% среди всей выборки и у 16,7% в подгруппе с активирующими мутациями. Поражение костей было у каждого третьего пациента (33,3%) и сопоставимо между группами. Интересны отличия по экспрессии PD-L1: умеренная и высокая экспрессия PD-L1 отмечена у 48,7% пациентов в группе без активирующих мутаций, и только у 16,7% в группе с мутациями EGFR/ALK, при этом случаев высокой экспрессии

● **Таблица 1.** Демографические и клинические характеристики пациентов на начало исследования

● **Table 1.** Baseline clinical and demographic characteristics of patients

Характеристика	Пациенты без активирующих мутаций (n = 78)	EGFR/ALK-позитивные пациенты после терапии ИТК (n = 30)	Все пациенты (n = 108)
Количество пациентов, n (%)	78 (72,2%)	30 (27,8%)	108 (100%)
Возраст, медиана (мин-макс)	58,7 (32–75)	54,8 (29–70)	57,6 (29–75)
Пол			
• Мужчины	55/78 (70,5%)	14/30 (46,7%)	69/108 (63,9%)
• Женщины	23/78 (29,5%)	16/30 (53,3%)	39/108 (36,1%)
Статус курения			
• Курение в настоящее время	21/78 (26,9%)	1/30 (3,3%)	22/108 (20,4%)
• Курение в анамнезе	28/78 (35,9%)	11/30 (36,7%)	39/108 (36,1%)
• Никогда не курившие	29/78 (37,2%)	18/30 (60,0%)	47/108 (43,5%)
Статус ECOG			
• 0	20/78 (25,6%)	5/30 (16,7%)	25/108 (23,2%)
• 1	53/78 (67,9%)	23/30 (76,7%)	76/108 (70,4%)
• 2	5/78 (6,4%)	2/30 (6,7%)	7/108 (6,5%)
Число метастатических очагов			
• 0–1	16/78 (20,5%)	6/30 (20,0%)	22/108 (20,4%)
• 2	27/78 (34,6%)	8/30 (26,7%)	35/108 (32,4%)
• 3 и более	35/78 (44,9%)	16/30 (53,3%)	51/108 (47,2%)
Метастазы в ЦНС			
• Да	15/78 (19,2%)	4/30 (13,3%)	19/108 (17,6%)
• Нет	63/78 (80,8%)	26/30 (86,7%)	89/108 (82,4%)
Лучевая терапия на очаги в ЦНС			
• Да	8/15 (53,3%)	3/4 (75,0%)	11/19 (57,9%)
• Нет	7/15 (46,7%)	1/4 (25,0%)	8/19 (42,1%)
Метастазы в печени			
• Да	4/78 (5,1%)	5/30 (16,7%)	9/108 (8,3%)
• Нет	74/78 (94,9%)	25/30 (83,3%)	99/108 (91,7%)
Метастазы в костях			
• Да	25/78 (32,1%)	11/30 (36,7%)	36/108 (33,3%)
• Нет	53/78 (67,9%)	19/30 (63,3%)	72/107 (66,7%)
СНД/SLD, медиана, мм (мин-макс)	90 (16–458)	85 (24–223)	90 (16–458)
Мутация в гене EGFR:			
• EGFR 19ex or 21 (L858R) экзон	0/78 (0,0%)	25/30 (83,3%)	25/108 (23,1%)
• Другие EGFR мутации	0/78 (0,0%)	2/30 (6,7%)	2/108 (1,9%)
• Не выявлено мутаций EGFR	77/78 (98,7%)	3/30 (10,0%)	80/108 (74,1%)
• Неизвестно	1/78 (1,3%)	0/30 (0,0%)	1/108 (0,9%)
Транслокация ALK:			
• Выявлена	0/78 (0,0%)	3/30 (10,0%)	3/108 (2,8%)
• Не выявлена	73/78 (93,6%)	24/30 (80,0%)	97/108 (89,8%)
• Неизвестно	5/78 (6,4%)	3/30 (10,0%)	8/108 (7,4%)
Экспрессия PD-L1:			
• Высокая (>50%)	11/78 (14,1%)	0/30 (0,0%)	11/108 (10,2%)
• Умеренная (1–49%)	27/78 (34,6%)	5/30 (16,7%)	32/108 (29,6%)
• Низкая (менее 1%)	20/78 (25,6%)	7/30 (23,3%)	27/108 (25,0%)
• Неизвестно	20/78 (25,6%)	18/30 (60,0%)	38/108 (35,2%)
Экспрессия TTF1:			
• Выявлена	31/78 (39,7%)	11/30 (36,7%)	42/108 (38,9%)
• Не выявлена	24/78 (30,8%)	8/30 (26,7%)	32/108 (29,6%)
• Неизвестно	23/78 (29,5%)	11/30 (36,7%)	34/108 (31,5%)

Примечание. ИТК – ингибиторы тирозинкиназ; СНД/SLD – сумма наибольших диаметров (англ. sum of longest diameters) таргетных очагов.

в ней вообще не было описано. Однако стоит принять во внимание, что у 60% пациентов в группе *EGFR/ALK* исследование экспрессии PD-L1 не выполнялось. Экспрессия TTF1 выявлялась у 38,9% пациентов в общей выборке и была сопоставима между группами. Хочется отметить, что выявленные различия между группами еще раз подчеркивают их принципиально разную биологическую основу и требуют от нас отдельных анализов каждой из подгрупп и разного подхода к интерпретации этих данных из-за разного клинического контекста.

### Длительность терапии

Особенности начального этапа лечения и поддерживающей терапии отражены в *табл. 2*. Медиана длительности этапа индукционной терапии АБПК в целом составила 82,6 дня, и у значительного числа пациентов в исследовании (22,2%) было проведено более 4 циклов АБПК на иницирующем этапе. Медиана длительности поддерживающего этапа АБ составила 213 дней (10 циклов) во всей

- **Таблица 2.** Особенности начального и поддерживающего этапов лечения
- **Table 2.** Characteristics of initial and maintenance treatment

Характеристика	Пациенты без активирующих мутаций (n = 78)	EGFR/ALK-позитивные пациенты после терапии ИТК (n = 30)	Все пациенты (n = 108)
Продолжительность этапа АБПК, медиана, дни (95% ДИ)	85,3 (78,6; 91,9)	75,7 (68,2; 83,2)	82,6 (77,4; 87,9)
Число циклов АБПК			
• 4 цикла	59/78 (75,6%)	25/30 (83,3%)	84/108 (77,8%)
• 5 циклов	3/78 (3,8%)	2/30 (6,7%)	5/108 (4,6%)
• 6 циклов	15/78 (19,2%)	3/30 (10,0%)	18/108 (16,7%)
• 7 и более циклов	1/78 (1,3%)	0/30 (0,0%)	1/108 (0,9%)
Длительность поддерживающего этапа АБ, медиана, дни (95% ДИ)	250 (255; 386)	127 (108; 224)	213 (226; 329)
Число циклов в поддерживающем этапе АБ, медиана, (мин-макс)	12 (1–71)	6,5 (1–36)	10 (1–71)

- **Таблица 3.** Объективный ответ на терапию АБПК в подгруппах
- **Table 3.** Objective response to ABCP therapy in subgroups

Характеристика	Пациенты без активирующих мутаций (n = 78)	EGFR/ALK-позитивные пациенты после терапии ИТК (n = 30)	Все пациенты (n = 108)
Наилучший ответ			
• Полный ответ	5/78 (6,4%)	3/30 (10,0%)	8/108 (7,4%)
• Частичный ответ	41/78 (52,6%)	12/30 (40%)	53/108 (49,1%)
• Стабилизация	31/78 (39,7%)	14/30 (46,7%)	45/108 (41,7%)
• Прогрессирование	1/78 (1,3%)	1/30 (3,3%)	3/108 (2,8%)
• ЧОО, %	59,0%	50,0%	56,5%
• Контроль заболевания, %	98,7%	96,7%	98,2%

выборке, при этом существенно отличалась между группами: 12 и 6,5 цикла в группе 1-й линии без активирующих мутаций и группе с мутациями *EGFR/ALK* после прогрессирования на ИТК, соответственно.

### Объективный ответ на терапию

ЧОО во всей выборке составила 56,5%, в 1-й линии – 59,0%. Полные и частичные ответы у пациентов в группах без мутаций и с активирующими мутациями зарегистрированы в 6,4 и 52,6% и 10,0 и 40,0% соответственно. Частота контроля заболевания была очень высокой и составила 98,2% в данной выборке пациентов, но стоит отметить, что в исследование включались только пациенты, которые дошли до фазы поддерживающей терапии без признаков клинического или радиологического прогрессирования. Данные представлены в *табл. 3*.

### Выживаемость без прогрессирования

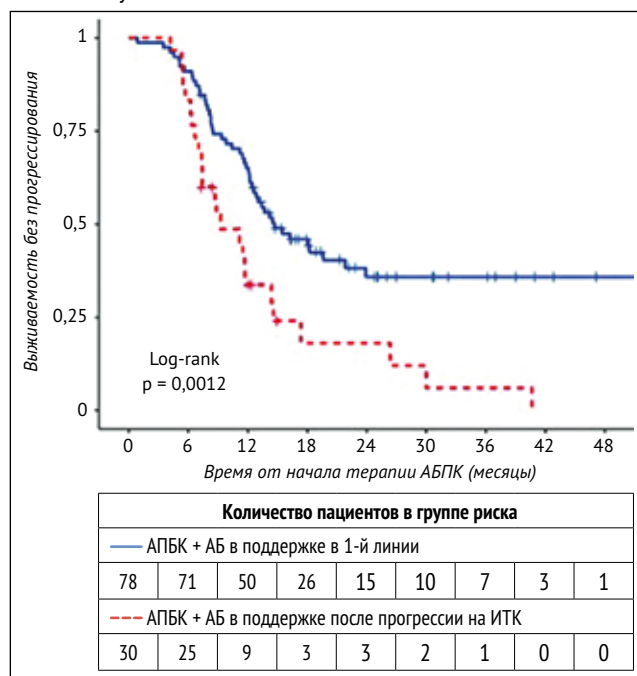
В группе пациентов без активирующих мутаций, получавших АБПК в 1-й линии терапии и перешедших на поддерживающую терапию атезолизумабом и бевацизумабом, медиана ВБП составила 14,7 мес. (95% ДИ 12,4–23,9), ВБП на отметке 12 мес. – 65,1%, 18 мес. – 46,0%, 24 мес. – 35,9%.

В более предлеченной группе пациентов с мутациями *EGFR/ALK* после прогрессирования на ИТК длительность времени без прогрессирования была ожидаемо меньше: медиана ВБП составила 9,3 мес.; ВБП на отметке 12 мес. – 33,8%, 18 мес. – 18,1%, 24 мес. – 18,1%. На *рис. 1* показаны кривые Каплана – Мейера для ВБП в данных группах пациентов.

Для первичной оценки влияния различных клинических и демографических факторов на ВБП был проведен

- **Рисунок 1.** Выживаемость без прогрессирования у пациентов, получавших схему АБПК с поддерживающей терапией атезолизумабом и бевацизумабом

- **Figure 1.** Progression-free survival in patients receiving ABCP followed by atezolizumab and bevacizumab maintenance



однофакторный анализ с использованием модели пропорциональных рисков Кокса среди всех пациентов, получивших поддерживающую терапию атезолизумабом и бевацизумабом. Чтобы оценить, является ли выявленный прогностический фактор независимым, или связан с другими, вторым этапом выполнялся многофакторный анализ пропорциональных рисков Кокса.

По результатам однофакторного анализа было выявлено 3 статистически значимых прогностических фактора негативного прогноза по ВБП:

- большое количество метастатических очагов – 3 и более (OR = 2,61; 95% ДИ 1,36–5,0),
- сумма наибольших диаметров целевых очагов больше медианы 90 мм (OR = 2,08; 95% ДИ 1,24–3,49),
- наличие метастазов в костях (OR = 1,78; 95% ДИ 1,10–2,89).

Остальные факторы, включенные в анализ: пол, возраст, статус курения, экспрессия PD-L1 и TTF1, а также метастатическое поражение ЦНС или плевры не показали влияния на ВБП. Полные данные представлены в Приложении на сайте журнала «Медицинский совет»<sup>2</sup>.

При многофакторном анализе было подтверждено прогностическое значение суммы наибольших диаметров целевых очагов больше медианы как фактора негативного прогноза по ВБП (OR = 2,20; 95% ДИ 1,19–4,07). По таким факторам, как число очагов метастазирования и поражение костей, порог статистической значимости не был преодолен при многофакторном анализе, что может указывать на их не прямое влияние на ВБП, связь между собой, или быть следствием малого объема или гетерогенности выборки (OR = 1,92; 95% ДИ 0,89–4,15 и OR = 1,55; 95% ДИ 0,88–2,74 соответственно). Полные данные представлены в Приложении на сайте журнала «Медицинский совет»<sup>3</sup>.

### Общая выживаемость

В группе пациентов без активирующих мутаций, которые получили АБПК и перешли на поддерживающую терапию, были показаны впечатляющие результаты по ОВ: медиана ОВ составила 34,4 мес. (95% ДИ 21,8–НД); отметку в 12 мес. преодолели 81,9% пациентов, 18-месячная ОВ составила 64,5%, 2-летняя ОВ – 52,7%.

В группе пациентов с мутациями *EGFR/ALK* после прогрессирования на ИТК медиана ОВ составила 24,2 мес. (95% ДИ 17,4–НД). Показатели выживаемости на отметках 12, 18 и 24 мес. в этой группе составили 76,1, 61,2, 54,4% соответственно. Кривые Каплана – Мейера для ОВ в 2 анализируемых группах пациентов приведены на рис. 2.

Полные данные по показателям выживаемости в подгруппах пациентов без активирующих мутаций, с активирующими мутациями *EGFR/ALK* и с активирующими мутациями *EGFR* отдельно приведены в табл. 4.

Для оценки влияния клинических и демографических факторов на ОВ также был проведен одно- и многофакторный анализ с использованием модели пропорциональных рисков Кокса во всей выборке пациентов. Препараты неблагоприятного прогноза по ОВ соответствовали описанным выше для ВБП.

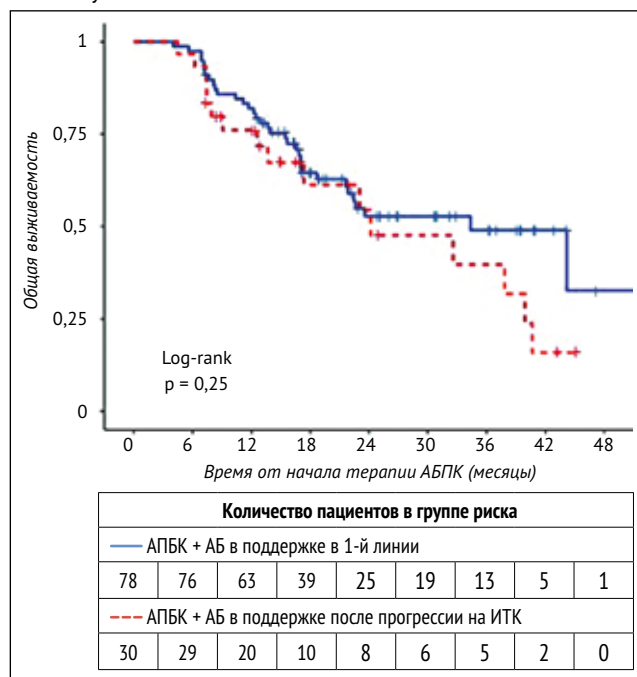
По результатам однофакторного анализа было выявлено 3 статистически значимых прогностических фактора негативного прогноза по ОВ:

- большое количество метастатических очагов – 3 и более (OR = 2,46; 95% ДИ 1,15–5,24),
- сумма наибольших диаметров целевых очагов больше медианы (OR = 3,12; 95% ДИ 1,66–5,89),
- наличие метастазов в костях (OR = 1,93; 95% ДИ 1,10–3,40).

При многофакторном анализе было подтверждено прогностическое значение суммы наибольших диаметров целевых очагов больше медианы как фактора негативного прогноза по ОВ (OR = 3,68; 95% ДИ 1,64–8,25). По таким факторам, как число очагов метастазирования и поражение костей, порог статистической значимости не был преодолен при многофакторном анализе, что может указывать на их

● **Рисунок 2.** Общая выживаемость пациентов, получавших схему АБПК с поддерживающей терапией атезолизумабом и бевацизумабом

● **Figure 2.** Overall survival in patients receiving ABCP followed by atezolizumab and bevacizumab maintenance



● **Таблица 4.** Медиана общей выживаемости и показатели выживаемости на ключевых временных точках в подгруппах пациентов, получавших терапию АБПК с последующей поддерживающей терапией

● **Table 4.** Median overall survival and landmark survival rates in patient subgroups receiving ABCP followed by maintenance

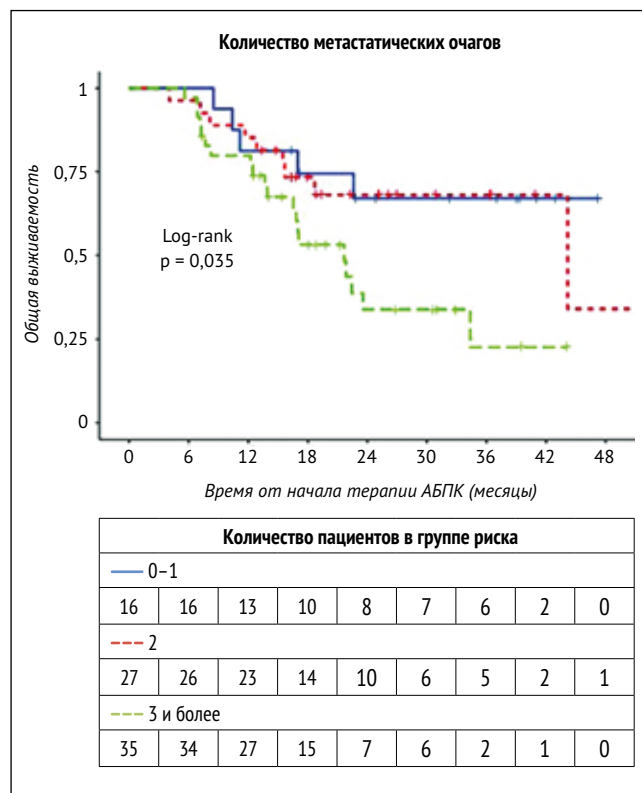
Характеристика	Пациенты без активирующих мутаций (n = 78)	EGFR/ALK-позитивные пациенты после терапии ИТК (n = 30)	EGFR-позитивные пациенты после прогрессирования на ИТК (n = 25)
• Медиана ОВ, мес (95% ДИ)	34,4 (21,8–НД)	24,2 (17,4–НД)	23,0 (12,6–НД)
• 12-мес. ОВ (95% ДИ)	81,9 (73,8–91,0)	76,1 (62,0–93,3)	71,1 (55,0–91,8)
• 18-мес. ОВ (95% ДИ)	64,5 (54,3–76,6)	61,2 (44,3–84,7)	57,4 (38,5–85,5)
• 24-мес. ОВ (95% ДИ)	52,7 (41,6–66,8)	54,4 (36,5–81,0)	47,8 (28,0–81,7)

<sup>2</sup> <https://www.med-sovet.pro/jour/manager/files/prii.docx>.

<sup>3</sup> Там же.

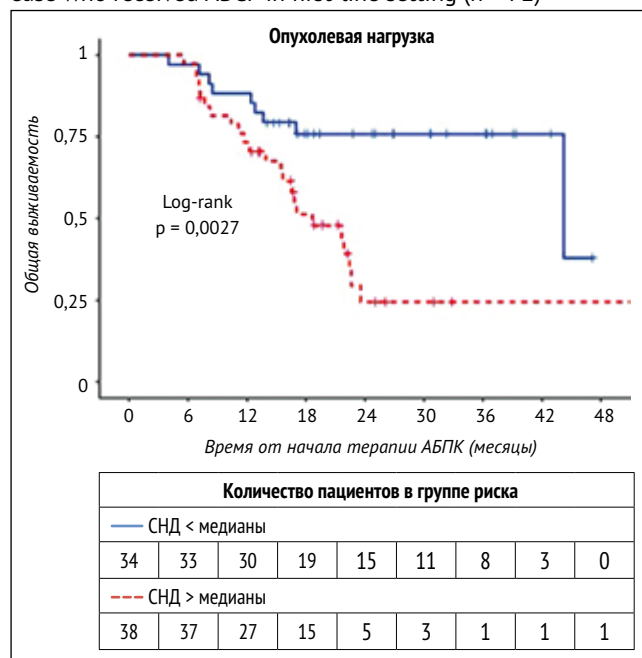
● **Рисунок 3.** Общая выживаемость в зависимости от исходного числа метастатических очагов в подгруппе пациентов, получивших АБПК в 1-й линии (n = 78)

● **Figure 3.** Overall survival stratified by the number of baseline metastatic sites in 1<sup>st</sup> line ABCP subgroup (n = 78)



● **Рисунок 4.** Общая выживаемость в зависимости от исходной опухолевой нагрузки (медиана СНД = 90 мм) в подгруппе пациентов с измеримыми очагами, получивших АБПК в 1-й линии (n = 72)

● **Figure 4.** Overall survival stratified by baseline tumor burden (median SLD = 90 mm) in patients with measurable disease who received ABCP in first-line setting (n = 72)



непрямое влияние на ОВ, связь между собой, или быть следствием малого объема или гетерогенности выборки. Остальные факторы, включенные в анализ: пол, возраст, статус курения, экспрессия PD-L1 и TTF1, а также метастатическое поражение ЦНС или плевры не показали статистически значимого влияния на ОВ. Полные данные представлены в Приложении на сайте журнала «Медицинский совет»<sup>4</sup>.

На рис. 3–5 показано влияние на ОВ наиболее значимых факторов с помощью кривых Каплана – Мейера для стратифицированных подгрупп. Рассмотрим их подробнее.

#### Количество очагов метастазирования

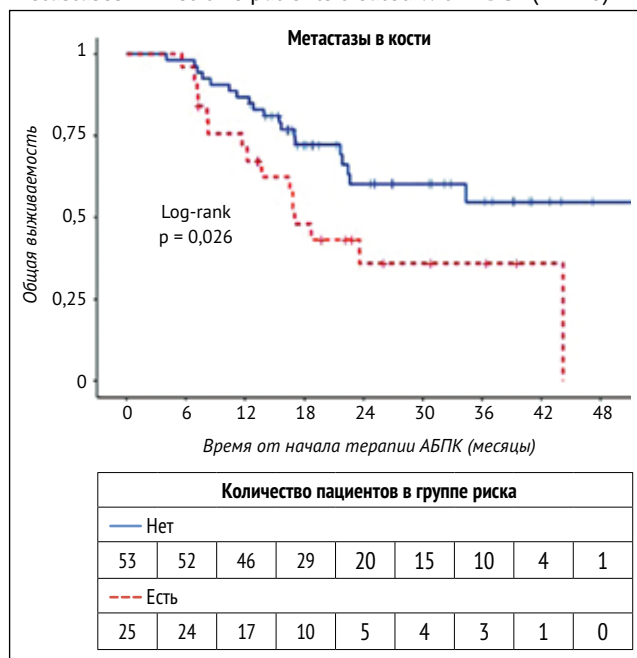
Данный анализ был запланирован и выполнен только для группы пациентов, получивших АБПК в 1-й линии терапии (n = 78) как наиболее крупной однородной когорте внутри выборки исследования.

У пациентов с 3 и более очагами метастазирования на момент начала терапии АБПК медиана ОВ составила 21,6 мес. (95% ДИ 16,5–НД), 2-летняя ОВ – 33,9%. В то время как у пациентов с 2 очагами метастазирования медиана ОВ и 2-летняя выживаемость почти в 2 раза превосходили эти данные: медиана ОВ составила 44,2 мес. (95% ДИ 44,2 – неопределяемая, НО), а 2-летняя ОВ – 68,1%. Схожие результаты были получены и в подгруппе пациентов с 0–1 очагом метастазирования: медиана ОВ неопределяемая (95% ДИ 22,6–НО), 2-летняя ОВ – 67%. Отношение риска смерти для пациентов с большим числом метастазов составило 2,8 (95% ДИ 1,04–7,57) по сравнению с группой пациентов с местнораспространенным и олигометастатическим поражением (0–1 отдаленный метастаз).

<sup>4</sup> <https://www.med-sovet.pro/jour/manager/files/pril.docx>.

● **Рисунок 5.** Общая выживаемость в зависимости от наличия метастазов в костях в подгруппе пациентов, получивших АБПК в 1-й линии (n = 78)

● **Figure 5.** Overall survival according to the presence of bone metastases in first-line patients treated with ABCP (n = 78)



### Сумма наибольших диаметров таргетных очагов

Данный анализ был запланирован и выполнен только для группы пациентов, получивших АБПК в 1-й линии терапии, с измеримым заболеванием, у которых были доступны данные СНД таргетных очагов ( $n = 72$ ). Медиана СНД в данной группе составила 90 мм, минимальное зарегистрированное значение – 16 мм, максимальное – 458 мм (табл. 1). Для анализа риска смерти пациентов разделили на 2 подгруппы: у которых СНД таргетных очагов больше и меньше медианы соответственно.

В подгруппе пациентов, у которых СНД таргетных опухолевых очагов составила более 90 мм, медиана ОВ составила 18,7 мес. (95% ДИ 15,6–23,6). В то время как у пациентов с меньшей опухолевой нагрузкой медиана ОВ оценивается как 44,2 мес. (95% ДИ 44,2–НО). Отличия по ОВ на отметке в 2 года также весьма драматичны: в 1-й группе 2-летняя выживаемость составила 24,5%, а во 2-й – 75,8%. Отношение риска смерти: 3,10 (95% ДИ 1,42–6,74).

### Метастатическое поражение костей

Данный анализ также выполнялся только для группы пациентов, получивших АБПК в 1-й линии терапии ( $n = 78$ ); метастазы в кости были у достаточно большой доли пациентов – 32% (25/78). Для пациентов с поражением костей медиана ОВ составила 17,0 мес. (95% ДИ 13,7–НО), 2-летняя ОВ – 36%. В то время как в группе пациентов без метастатического поражения костей скелета медиана ОВ была неоцениваемая (95% ДИ 22,6–НО), и больше 60% пациентов пережили 2 года наблюдения. Отношение риска смерти при наличии костных очагов составило 2,12 (95% ДИ 1,08–4,19).

### Время без прогрессирования в ЦНС

Медиана времени до прогрессирования в ЦНС в 1-й линии терапии АБПК у пациентов без драйверных мутаций составила 34,4 мес., а в группе пациентов с активирующими мутациями, получавших АБПК после прогрессирования на ИТК, этот показатель составил 32,0 мес.

Анализ методом Каплана – Мейера выполнялся только для группы пациентов, получивших АБПК в 1-й линии терапии ( $n = 78$ ); и стратификация была по наличию или отсутствию метастазов в ЦНС на старте (рис. 6). В этой группе метастазы в ЦНС были изначально у 19,2% пациентов (15/78), медиана ОВ в этой группе составила 18,3 мес. (95% ДИ 13,4–НО), 2-летняя ОВ – 29,3%. У пациентов без поражения ЦНС медиана времени до прогрессирования в ЦНС оценивается как 44,2 мес. (95% ДИ 21,8–НО), больше половины пациентов пережили 2 года наблюдения без признаков прогрессирования в ЦНС (2-летняя ОВ – 56,5%).

### Особенности прогрессирования на поддерживающей терапии атезолизумабом и бевацизумабом при НМРЛ

В настоящий момент прогрессирование заболевания зарегистрировано у 54 из 108 пациентов из включенных в исследование, что составило 50,0%.

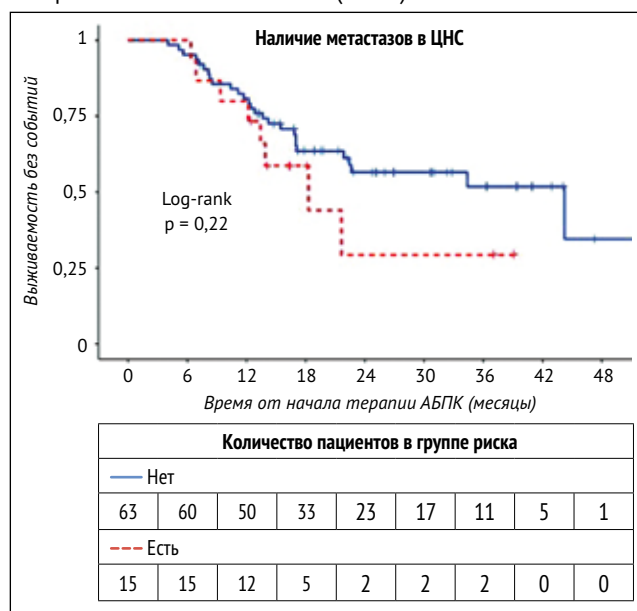
Особенности прогрессирования по подгруппам отражены в табл. 5.

Более 80% пациентов, у которых отмечено прогрессирование болезни на фоне поддерживающей терапии атезолизумабом и бевацизумабом, получили следующую линию терапии в реальной практике. Превалирующим вариантом была химиотерапия, однако, в группе без активирующих мутаций описано также назначение комбинированной терапии и иммунотерапии, а в группе с мутациями *EGFR/ALK* описано назначение таргетной терапии. Более детальная информация представлена в табл. 6.

На момент закрытия базы данных 54 пациента были живы и продолжали наблюдение в исследовательских центрах, 4 пациента сошли с наблюдения.

● **Рисунок 6.** Кривые Каплана – Мейера для выживаемости без прогрессирования в ЦНС в зависимости от наличия метастазов в ЦНС у пациентов, получивших АБПК в 1-й линии ( $n = 78$ )

● **Figure 6.** Kaplan-Meier curves for EFS by treatment groups depending on the presence of metastases in the CNS in first-line patients treated with ABCP ( $n = 78$ )



● **Таблица 5.** Особенности прогрессирования среди всех пациентов, получивших поддерживающую терапию атезолизумабом и бевацизумабом

● **Table 5.** Progression patterns among all patients with maintenance AB therapy

Характеристика	Пациенты без активирующих мутаций ( $n = 78$ )	<i>EGFR/ALK</i> -позитивные пациенты после терапии ИТК ( $n = 30$ )	Все пациенты ( $n = 108$ )
• Прогрессирование на АБПК + АБ	44,9%	63,3%	50,0%
• Не было прогрессирования на АБПК + АБ	55,1%	36,7%	50,0%
Тип прогрессирования:			
• рост ранее описанных очагов	32,1%	53,3%	37,9%
• появление новых очагов	32,1%	26,7%	2,8%
• клиническое прогрессирование	10,3%	0,0%	7,4%
• Прогрессирование в ЦНС	8,9%	13,3%	10,2%
• Не было прогрессирования в ЦНС	91,0%	86,7%	89,8%

● **Таблица 6.** Последующая линия терапии  
 ● **Table 6.** Subsequent lines of therapy

Характеристика	Пациенты без активирующих мутаций (n = 30)	EGFR/ALK-позитивные пациенты после терапии ИТК (n = 17)	Все пациенты (n = 47)
Доля пациентов от всей когорты, которым начата следующая линия терапии, %	38,5%	56,7%	43,5%
Тип следующей линии терапии, n			
• химиотерапия	22	13	35
• иммунотерапия	2	0	2
• таргетная терапия	0	3	3
• комбинированная терапия	6	1	7

### Модификация дозы

В рамках данного ретроспективного исследования не оценивалась безопасность терапии и не собирали данные по нежелательным явлениям (НЯ). На этапе индукционной терапии изменение дозировки хотя бы одного из компонентов схемы АБПК потребовалось 9 пациентам (8,3%): чаще все редуцировали дозу паклитаксела (6 случаев) и карбоплатина (4 случая). Двум пациентам была снижена доза бевацизумаба, ни у одного пациента не было изменения дозы атезолизумаба. На этапе поддерживающего лечения 6 пациентам (5,6%) потребовалось снижение дозы бевацизумаба, ни у одного пациента не было изменения дозы атезолизумаба. Временное прерывание терапии на этапе поддержки отмечено у 14,8% пациентов. Медиана длительности перерыва в терапии составила 2 мес. (от 0,5 до 8 мес.). Непереносимая токсичность как причина отмены поддерживающей терапии атезолизумабом и бевацизумабом отмечена у одной пациентки с аденокарциномой легкого с активирующей мутацией в гене *EGFR*, получавшей 4-компонентную схему после прогрессирования на ИТК.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из ключевых вопросов при интеграции новой успешно зарегистрированной опции лекарственного лечения является оценка соответствия популяции пациентов и особенностей терапии в реальной клинической практике данным клинического исследования. Различия могут оказаться очень существенными. Например, в исследовании IMpower151, проведенном в Китае и опубликованном в 2025 г. [13], сравнивалась эффективность комбинации атезолизумаба и бевацизумаба с химиотерапией против бевацизумаба с химиотерапией, и доля пациентов с активирующей мутацией в гене *EGFR* была очень высока – 53%. Также в этом исследовании в качестве комбинаторного партнера были разрешены как паклитаксел, так и пеметрексед, и в итоге 97% пациентов получали именно пеметрексед. В японском исследовании иммуно-химиотерапии, опубликованном в 2024 г. [14], вместо паклитаксела изначально использовался пеметрексед, выборка пациентов отличалась большим возрастом (медиана 67 лет (от 24 до 89 лет)), а активирующая мутация в гене *EGFR* была выявлена у 30% пациентов.

Целью настоящего исследования было оценить ОВ и ВБП у пациентов с распространенным неплоскоклеточным НМРЛ, ранее не получавших химиотерапию, которые в условиях реальной клинической практики в России получили как минимум 4 цикла терапии по схеме АБПК и перешли на поддерживающую терапию атезолизумабом и бевацизумабом. В данном исследовании нас в первую очередь интересовала устойчивость достигнутого эффекта иммуно-химиотерапии в реальной практике, долгосрочные результаты выживаемости, поэтому мы сфокусировались на данной когорте пациентов, получающих максимальную пользу от 4-компонентного режима иммуно-химиотерапии.

В общих характеристиках наших пациентов обращает на себя внимание более молодой возраст (медиана 58,7 года в группе без активирующих мутаций и 54,8 года у *EGFR/ALK*-позитивных пациентов), в то время как в исследовании IMpower150 медиана возраста составляла 63 года [8] в общей выборке пациентов. Возможно, данные различия связаны с тем, что в реальной практике комбинированная терапия назначается более молодым пациентам, и, возможно, нам следует задуматься над тем, чтобы шире использовать современные лекарственные опции и у пациентов старших возрастных групп, что потенциально может внести существенный вклад в улучшение показателей онкологической помощи пациентам с раком легкого в целом. Также необходимо отметить, что в реальной российской клинической практике 4-компонентный режим в основном назначается пациентам в удовлетворительном общем состоянии – 93,6% с оценкой по шкале ECOG 0–1.

Другими особенностями была большая опухолевая нагрузка в выборке исследования REACT: медиана суммы наибольших диаметров таргетных очагов составила 90 мм, в то время как в IMpower150 – 72 мм [8]. Кроме того, 47,2% пациентов в настоящем исследовании имели 3 и более метастатических очага. Таким образом, пациентов в настоящем исследовании отличала большая диссеминация и опухолевая нагрузка, чем в регистрационном исследовании [8, 15]. Это может отражать реальную клиническую практику и показывать нам, что в реальной жизни мы видим большую распространенность заболевания. С другой стороны, это может быть связано с тем, что на терапию АБПК в клинической практике онкологи принципиально отбирают пациентов с большой опухолевой нагрузкой, т. к. в исследовании IMpower150 было показано, что пациенты с высокой опухолевой нагрузкой получали наибольшую пользу от схемы АБПК [16], что нашло отражение в практических рекомендациях RUSSCO [12]. В исследовании IMpower150 добавление атезолизумаба к схеме карбоплатин + паклитаксел + бевацизумаб показало снижение риска смерти на 30% у пациентов с СНД  $\geq$  3-го квартиля (108 мм) (OR = 0,70, 95% ДИ 0,5–0,97) и снижение риска смерти на 28% у пациентов с  $\geq$  2 очагами метастазирования (OR = 0,72, 95% ДИ 0,58–0,90); разница в выживаемости (по OR) была максимальной именно в этих группах пациентов [16]. Таким образом, хотя высокая опухолевая нагрузка – это неблагоприятный прогностический признак, именно этим пациентам режим АБПК, вероятно,

помогает значительно больше, чем стандартная химиотерапия с бевацизумабом [12, 16].

В исследовании REACT среди пациентов без активирующих мутаций 37,2% никогда не курили, а у 25,6% экспрессию PD-L1 не определяли. Это значимое отличие от регистрационного исследования, в котором 80% пациентов имели опыт курения, а статус экспрессии PD-L1 был известен у всех пациентов [8]. Возможно, выборки сильно отличаются по фенотипу опухолей и молекулярным механизмам, лежащим в основе активации сигнальных путей онкогенеза в этих группах, что могло повлиять на результаты.

Важной особенностью реальной клинической практики по сравнению с регистрационным исследованием было то, что 24,4% пациентов получили от 5 до 7 циклов платиносодержащей химиотерапии на начальном этапе АБПК [17]. На этапе поддерживающего лечения (АБ) только единичным пациентам (5,6% в общей популяции) потребовалось снижение дозы бевацизумаба; временное прерывание терапии на этапе поддержки отмечено у 14,8% пациентов, отмена поддерживающей терапии из-за непереносимой токсичности у 1 пациентки, что значительно меньше, чем в регистрационном исследовании [18]. В окончательном анализе исследования IMpower150 отмечено, что НЯ, приведшие к редукции дозы или перерыву в терапии, отмечены у 65,1% пациентов, а отмена любого из компонентов схемы – у 41% пациентов [8]. Вероятно, такие различия связаны с тем, что большинство НЯ возникают в течение первых 4 циклов индукционной терапии, чаще связаны с химиотерапевтическими компонентами схемы, а пациенты, которые не дошли до этапа поддерживающей терапии из-за токсичности, не были включены в настоящее исследование. С другой стороны, полученные данные, возможно, говорят нам о том, что пациенты, которые начали поддерживающую терапию, в дальнейшем лечение переносят хорошо, и частота отмены поддерживающей терапии очень низкая.

При анализе 2 ключевых групп в исследовании REACT более высокие показатели ЧОО (59 против 50%), ВБП (медиана 14,7 против 9,3 мес.) и ОВ (медиана 34,4 против 24,2 мес.) наблюдались у пациентов без активирующих мутаций по сравнению с *EGFR/ALK*-позитивными. Полученные результаты в целом согласуются с результатами регистрационного исследования IMpower150, особенно для подгруппы пациентов с *EGFR/ALK*-мутациями [15], также сопоставимы данные по времени без прогрессирования в ЦНС [19]. Так, при дополнительном анализе в 2022 г. для группы пациентов с активирующими мутациями в гене *EGFR* было показано, что 4-компонентный режим против бевацизумаба с платиносодержащей химиотерапией у пациентов с активирующими мутациями в гене *EGFR* улучшает показатели ОВ (все пациенты: ОР = 0,60; 95% ДИ 0,31–1,14; после терапии ИТК: ОР = 0,74; 95% ДИ 0,38–1,46); однако, статистической значимости получено не было. Сами авторы объясняли это небольшим числом пациентов в группах [15]. Для пациентов с распространенным НМРЛ с активирующими мутациями в гене *EGFR* использование схемы АБПК является важной опцией терапии при прогрессировании на осимертинибе и, по

нашим данным, также показывает достойные результаты в клинической практике в этой сложной, предлеченной группе пациентов.

В группе пациентов без активирующих мутаций в исследовании REACT были получены впечатляющие результаты – медиана ВБП составила 14,7 мес., в то время как в исследовании IMpower150 – 8,3 мес. [7]; медиана ОВ составила 34,4 мес., в то время как в исследовании IMpower150 – 19,5 мес. [8]. Полученные данные следует интерпретировать с учетом разницы в дизайне исследований, критериях включения, особенностях исследуемых выборок и зрелости данных. Вероятно, часть различий в результатах обусловлена тем, что в исследование REACT включались только пациенты, которые получили как минимум 4 цикла терапии по схеме АБПК и перешли на поддерживающую терапию атезолизумабом и бевацизумабом, т. е. мы сфокусировались на когорте пациентов, получающих максимальную пользу от 4-компонентного режима иммуно-химиотерапии.

Еще одним важным аспектом исследовательского поиска является определение потенциальных предиктивных и прогностических маркеров как клинических, так и биологических. Так, поисковый анализ подгрупп по уровням экспрессии PD-L из исследования IMpower150 выявил значимое преимущество по ОВ при использовании режимов с атезолизумабом по сравнению с бевацизумабом у пациентов с экспрессией PD-L1 более 1% и более 50%; в то время как в подгруппе с уровнем экспрессии PD-L1 менее 1% было продемонстрировано ограниченное преимущество по ОВ, статистически значимых различий получено не было [8]. В нашем исследовании не было показано связи между уровнем экспрессии PD-L1 и ОВ, даже при высокой экспрессии PD-L1 (более 50%): отношение рисков составило 0,34 (95% ДИ 0,08–1,54;  $p = 0,163$ ) по отношению к пациентам с экспрессией PD-L1 <1% (результаты однофакторной модели пропорциональных рисков Кокса, см. Приложение<sup>5</sup>). При сравнении группы с экспрессией PD-L1 более 1% отношение рисков составило 0,95 (95% ДИ 0,46–1,97,  $p = 0,885$ ) по отношению к пациентам с экспрессией PD-L1 <1% (результаты однофакторной модели пропорциональных рисков Кокса, Приложение<sup>6</sup>). Таким образом, в реальной клинической практике, по данным нашего исследования, не было показано статистически значимых различий в эффективности 4-компонентной схемы в зависимости от уровня экспрессии PD-L1. Возможно, это связано с небольшим числом пациентов в подгруппах, а также с тем фактом, что у 25,6% пациентов в реальной практике экспрессия PD-L1 не определялась.

Одной из сильных сторон данного обсервационного исследования является то, что все его результаты отражают клиническую практику. Кроме того, данное исследование имеет сплошной дизайн, что позволяет описать характеристики пациентов и результаты лечения с меньшими искажениями. Еще одной сильной стороной является многоцентровой дизайн исследования.

<sup>5</sup> <https://www.med-sovet.pro/jour/manager/files/pril.docx>.

<sup>6</sup> Там же.

Тем не менее, необходимо учитывать ряд ограничений. Во-первых, это малый объем выборки, ретроспективный дизайн и отсутствие централизованной оценки. Учитывая наблюдательный характер этого исследования, определение эффективности лечения осуществлялось локально – лечащим врачом. Таким образом, показатель ВБП, возможно, был несколько завышен, а показатели объективного ответа, наоборот, занижены в сторону преобладания «стабилизации» заболевания. Во-вторых, в данное исследование были включены только пациенты, перешедшие на этап поддерживающей терапии, и следует учитывать это при интерпретации данных. Кроме того, стоит отметить, что измерение суммы наибольших диаметров таргетных очагов как фактора стратификации имеет свои ограничения, т.к. не все опухолевые очаги могут быть учтены (включены в таргетные), что не полностью отражает истинный объем опухолевой нагрузки. Также для оценки долгосрочной эффективности иммунотерапии определение медиан ВБП и ОВ является не самым удачным методом, и требуется оценка показателей выживаемости на более длительном горизонте, чем 2 года. Тем не менее, на момент закрытия базы данных, половина пациентов были живы, и, возможно, дальнейшие исследования позволят нам проследить долгосрочные результаты в этой группе.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном исследовании реальной клинической практики, сфокусированном на пациентах, которые успешно завершили индукционную терапию и перешли на поддерживающую терапию, режим АБПК продемонстрировал высокую эффективность. Эти результаты согласуются с данными исследования IMpower150 для пациентов с *EGFR/ALK*-положительным НМРЛ после прогрессирования на ИТК и показывают значительное увеличение выживаемости в группе пациентов, получивших АБПК в 1-й линии терапии. При подгрупповом анализе эффективность поддерживающей терапии атезолизумабом и бевацизумабом была сопоставимой в большинстве подгрупп. Отмечена хорошая переносимость терапии у пациентов, перешедших на фазу поддержки. В условиях российской рутинной практики 4-компонентный режим иммуно-химиотерапии чаще применяется у более молодых пациентов и пациентов с большой опухолевой нагрузкой по сравнению с выборкой регистрационного исследования IMpower150.



Поступила / Received 17.10.2025

Поступила после рецензирования / Revised 06.11.2025

Принята в печать / Accepted 12.11.2025

## Список литературы / References

- Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(8):1623–1640. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.01.013>.
- 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>.
- Laktionov K, Smolin A, Stroyakovskiy D, Moiseenko V, Dvorkin M, Andabekov T et al. Prolgolimab with chemotherapy as first-line treatment for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. *Eur J Cancer.* 2025;217:115255. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2025.115255>.
- Brahmer JR, Lee JS, Ciuleanu TE, Bernabe Caro R, Nishio M, Urban L et al. Five-Year Survival Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Chemotherapy as First-Line Treatment for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer in CheckMate 227. *J Clin Oncol.* 2023;41(6):1200–1212. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01503>.
- Reck M, Ciuleanu TE, Schenker M, Bordenave S, Cobo M, Juan-Vidal O et al. Five-year outcomes with first-line nivolumab plus ipilimumab with 2 cycles of chemotherapy versus 4 cycles of chemotherapy alone in patients with metastatic non-small cell lung cancer in the randomized CheckMate 9LA trial. *Eur J Cancer.* 2024;211:114296. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2024.114296>.
- Peters S, Cho BC, Luft AV, Alatorre-Alexander J, Geater SL, Laktionov K et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy in First-Line Metastatic NSCLC: Five-Year Overall Survival Outcomes From the Phase 3 POSEIDON Trial. *J Thorac Oncol.* 2025;20(1):76–93. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.09.1381>.
- Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;378(24):2288–2301. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716948>.
- 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>.
- Wallin JJ, Bendell JC, Funke R, Sznol M, Korski K, Jones S et al. Atezolizumab in combination with bevacizumab enhances antigen-specific T-cell migration in metastatic renal cell carcinoma. *Nat Commun.* 2016;7:12624. <https://doi.org/10.1038/ncomms12624>.
- Garcia J, Hurwitz H, Sandler AB, Miles D, Coleman RL, Deurloo R, Chinot OL. Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook. *Cancer Treat Rev.* 2020;86:102017. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102017>.
- Лактионов КК, Артамонова ЕВ, Борисова ТН, Бредер ВВ, Бычков ЮМ, Владимиров ЛЮ и др. Злокачественное новообразование бронхов и легкого: клинические рекомендации. 2022. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/30\\_4](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/30_4).
- Лактионов КК, Артамонова ЕВ, Бредер ВВ, Горбунова ВА, Демидова ИА, Деньгина НВ и др. Немелкоклеточный рак легкого. Злокачественные опухоли. 2024;14(3s2):65–104. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-04>.
- Laktionov K, Artamonova E, Breder V, Gorbunova V, Demidova I, Dengina N et al. Non-small cell lung cancer. *Malignant Tumours.* 2024;14(3s2-1):65–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-04>.
- Zhou C, Dong X, Chen G, Wang Z, Wu X, Yao Y et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in metastatic nonsquamous NSCLC: the randomized double-blind phase 3 IMpower151 trial. *Nat Med.* 2025;31(7):2375–2384. <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03658-y>.
- Shiraishi Y, Kishimoto J, Sugawara S, Mizutani H, Daga H, Azuma K et al. Atezolizumab and Platinum Plus Pemetrexed With or Without Bevacizumab for Metastatic Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2024;10(3):315–324. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.5258>.
- Nogami N, Barlesi F, Socinski MA, Reck M, Thomas CA, Cappuzzo F et al. IMpower150 Final Exploratory Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in Key NSCLC Patient Subgroups With EGFR Mutations or Metastases in the Liver or Brain. *J Thorac Oncol.* 2022;17(2):309–323. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.09.014>.
- Jotte RM, Batus M, Bernicker E, Copur MS, Kirshner E, Koh HA et al. IMpower150: Exploratory efficacy analysis in patients (pts) with bulky disease. *J Clin Oncol.* 2020;38(15 Suppl.):e21637. [https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15\\_suppl.e21637](https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e21637).
- Rothenstein J, Spira A, Velcheti V, Natale R, Kozloff M, Kosty M et al. P1.01-83 IMpower150: Impact of Chemotherapy Cycles in 1L Metastatic NSCLC in Patients Treated With Atezolizumab + Bevacizumab. *J Thor Oncol.* 2018;13(10 Suppl.):S495. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.08.639>.
- Reck M, Wehler T, Orlandi F, Nogami N, Barone C, Moro-Sibilot D et al. IMpower150: Clinical safety, tolerability and immune-related adverse events in a phase III study of atezolizumab (atezo) + chemotherapy (chemo) ± bevacizumab (bev) vs chemo + bev in 1L nonsquamous NSCLC. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl. 8):VIII498–VIII499. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy292.009>.
- Cappuzzo F, Reck M, Socinski MA, Mok TS, Jotte RM, Finleyet GG et al. IMpower150: Exploratory analysis of brain metastases development. *J Clin Oncol.* 2020;38(15 Suppl.):9587. [https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15\\_suppl.9587](https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9587).

**Вклад авторов статьи:**

Концепция статьи – Д.И. Юдин, К.К. Лактионов, Р.А. Зуков, И.Л. Образ, Д.В. Перунов, М.М. Магомедова, Ф.В. Моисеенко, Е.О. Елсакова, А.В. Султанбаев, К.В. Меньшиков, М.А. Зафирова, С.В. Гамаюнов, А.М. Абдельгафур, В.В. Петкау, В.М. Моисеенко

Концепция и дизайн исследования – Д.И. Юдин, К.К. Лактионов, Р.А. Зуков, И.Л. Образ, Д.В. Перунов, М.М. Магомедова, Ф.В. Моисеенко, Е.О. Елсакова, А.В. Султанбаев, К.В. Меньшиков, М.А. Зафирова, С.В. Гамаюнов, А.М. Абдельгафур, В.В. Петкау, В.М. Моисеенко

Написание текста – Д.И. Юдин

Сбор и обработка материала – Д.И. Юдин, Р.А. Зуков, И.Л. Образ, Д.В. Перунов, М.М. Магомедова, Ф.В. Моисеенко, Е.О. Елсакова, А.В. Султанбаев, К.В. Меньшиков, М.А. Зафирова, С.В. Гамаюнов, А.М. Абдельгафур, В.В. Петкау, В.М. Моисеенко

Обзор литературы – Д.И. Юдин

Анализ материала – Д.И. Юдин

Статистическая обработка – Д.И. Юдин

Редактирование – Д.И. Юдин, К.К. Лактионов

Утверждение окончательного варианта статьи – Д.И. Юдин, К.К. Лактионов, Р.А. Зуков, И.Л. Образ, Д.В. Перунов, М.М. Магомедова, Ф.В. Моисеенко, Е.О. Елсакова, А.В. Султанбаев, К.В. Меньшиков, М.А. Зафирова, С.В. Гамаюнов, А.М. Абдельгафур, В.В. Петкау, В.М. Моисеенко

**Contribution of authors:**

Concept of the article – Denis I. Yudin, Konstantin K. Laktionov, Ruslan A. Zukov, Irina L. Obraz, Dmitry V. Perunov, Maryam M. Magamedova, Fedor V. Moiseenko, Ekaterina O. Elsakova, Alexander V. Sultanbaev, Konstantin V. Menshikov, Marina A. Zafirova, Sergey V. Gamayunov, Ahmed M. Abdelgafur, Vladislav V. Petkau, Vladimir M. Moiseenko

Study concept and design – Denis I. Yudin, Konstantin K. Laktionov, Ruslan A. Zukov, Irina L. Obraz, Dmitry V. Perunov, Maryam M. Magamedova, Fedor V. Moiseenko, Ekaterina O. Elsakova, Alexander V. Sultanbaev, Konstantin V. Menshikov, Marina A. Zafirova, Sergey V. Gamayunov, Ahmed M. Abdelgafur, Vladislav V. Petkau, Vladimir M. Moiseenko

Text development – Denis I. Yudin

Collection and processing of material – Denis I. Yudin, Ruslan A. Zukov, Irina L. Obraz, Dmitry V. Perunov, Maryam M. Magamedova, Fedor V. Moiseenko, Ekaterina O. Elsakova, Alexander V. Sultanbaev, Konstantin V. Menshikov, Marina A. Zafirova, Sergey V. Gamayunov, Ahmed M. Abdelgafur, Vladislav V. Petkau, Vladimir M. Moiseenko

Literature review – Denis I. Yudin

Material analysis – Denis I. Yudin

Statistical processing – Denis I. Yudin

Editing – Denis I. Yudin, Konstantin K. Laktionov

Approval of the final version of the article – Denis I. Yudin, Konstantin K. Laktionov, Ruslan A. Zukov, Irina L. Obraz, Dmitry V. Perunov, Maryam M. Magamedova, Fedor V. Moiseenko, Ekaterina O. Elsakova, Alexander V. Sultanbaev, Konstantin V. Menshikov, Marina A. Zafirova, Sergey V. Gamayunov, Ahmed M. Abdelgafur, Vladislav V. Petkau, Vladimir M. Moiseenko

**Согласие пациентов на публикацию:** пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

**Basic patient privacy consent:** patients signed informed consent regarding publishing their data.

**Информация об авторах:**

**Юдин Денис Иванович**, к.м.н., старший научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина; <https://orcid.org/0000-0002-0620-2696>; yudinden@mail.ru

**Лактионов Константин Константинович**, д.м.н., первый заместитель директора, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; профессор кафедры онкологии и лучевой терапии Института хирургии профессор кафедры онкологии и лучевой терапии Института хирургии, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>; lkoskos@mail.ru

**Зуков Руслан Александрович**, д.м.н., профессор, главный врач, Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского; 660133, Россия, Красноярск, ул. 1-я Смоленская, д. 16; заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-7210-3020>; zukov.ra@krasgmu.ru

**Образ Ирина Леонидовна**, врач-онколог, заведующая отделением дневного стационара противоопухолевой лекарственной терапии №2, Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского; 660133, Россия, Красноярск, ул. 1-я Смоленская, д. 16; <https://orcid.org/0009-0005-5720-659X>; irina.obraz@inbox.ru

**Перунов Дмитрий Владимирович**, врач-онколог, отделение гематологии и противоопухолевой лекарственной терапии, Краевая клиническая больница №1 им. профессора С.В. Очаповского; 350901, Россия, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167; <https://orcid.org/0000-0003-2796-6270>; perunov007@rambler.ru

**Магомедова Марьям Магомедовна**, Республиканский онкологический диспансер; 367027, Россия, Махачкала, ул. Гайдара Гаджиева, д. 24; <https://orcid.org/0009-0006-9635-2650>; mari96mag@mail.ru

**Моисеенко Федор Владимирович**, д.м.н., заведующий отделением химиотерапии, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, посёлок Песочный, Ленинградская ул., д. 68А, лит. А; научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова; профессор кафедры онкологии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; <https://orcid.org/0000-0003-2544-9042>; moiseenkofv@gmail.com

**Елсакова Екатерина Олеговна**, врач-онколог, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, посёлок Песочный, Ленинградская ул., д. 68А, лит. А; <https://orcid.org/0000-0001-9552-9764>; ekostepanova@gmail.com

**Султанбаев Александр Валерьевич**, к.м.н., доцент кафедры педагогики и психологии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; заведующий отделом противоопухолевой лекарственной терапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; старший научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления, Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук; 620049, Россия, Екатеринбург, ул. Первомайская, д. 106; <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>; [rkodrb@yandex.ru](mailto:rkodrb@yandex.ru)

**Меньшиков Константин Викторович**, к.м.н., доцент кафедры онкологии и клинической морфологии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; врач-онколог отдела химиотерапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; [kmenshikov80@bk.ru](mailto:kmenshikov80@bk.ru)

**Зафировна Марина Ахиллесовна**, руководитель химиотерапевтической службы, Свердловский областной онкологический диспансер; 620036, Россия, Екатеринбург, ул. Соболева, д. 29; <https://orcid.org/0009-0007-7248-4242>; [zafirovamar@gmail.com](mailto:zafirovamar@gmail.com)

**Гамаюнов Сергей Викторович**, д.м.н., главный врач, Научно-исследовательский институт клинической онкологии «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»; 603163, Россия, Нижний Новгород, ул. Деловая, д. 11/1; профессор кафедры онкологии, радиологии и лучевой терапии им. Н.Е. Яхонтова, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; <https://orcid.org/0000-0002-0223-0753>; [gamaajnovs@mail.ru](mailto:gamaajnovs@mail.ru)

**Абдельгафур Омар Ахмед Юсри Мохамед Закария**, врач-онколог высшей категории, заведующий 11-м онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии (дневным стационаром), Научно-исследовательский институт клинической онкологии «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»; 603163, Россия, Нижний Новгород, ул. Деловая, д. 11/1; <https://orcid.org/0000-0002-8917-5610>; [abdelgafur75@mail.ru](mailto:abdelgafur75@mail.ru)

**Петкау Владислав Владимирович**, заместитель главного врача по лекарственной терапии, Свердловский областной онкологический диспансер; 620036, Россия, Екатеринбург, ул. Соболева, д. 29; <https://orcid.org/0000-0002-0342-4007>; [vpetkau@yandex.ru](mailto:vpetkau@yandex.ru)

**Моисеев Владимир Михайлович**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, поселок Песочный, Ленинградская ул., д. 68А, лит. А; <https://orcid.org/0000-0001-9431-5617>; [moiseykov@gmail.com](mailto:moiseykov@gmail.com)

### Information about the authors:

**Denis I. Yudin**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Antitumor Drug Therapy No. 3, Drug Treatment Department, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0620-2696>; [yudinden@mail.ru](mailto:yudinden@mail.ru)

**Konstantin K. Laktionov**, Dr. Sci. (Med.), First Deputy Director, Head of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 3, 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 Institute of Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>; [lkoskos@mail.ru](mailto:lkoskos@mail.ru)

**Ruslan A. Zukov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Physician, Krasnoyarsk Regional Clinical Oncological Dispensary named after A.I. Kryzhanovskiy; 16, 1<sup>st</sup> Smolenskaya St., Krasnoyarsk, 660133, Russia; Head of the Department of Oncology and Radiation Therapy with a Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7210-3020>; [zukov.ra@krasgmu.ru](mailto:zukov.ra@krasgmu.ru)

**Irina L. Obraz**, Oncologist, Head of Day-Patient Department No. 2 for Antitumor Drug Therapy, Krasnoyarsk Regional Clinical Oncological Dispensary named after A.I. Kryzhanovskiy; 16, 1<sup>st</sup> Smolenskaya St., Krasnoyarsk, 660133, Russia; <https://orcid.org/0009-0005-5720-659X>; [irina.obraz@inbox.ru](mailto:irina.obraz@inbox.ru)

**Dmitry V. Perunov**, Oncologist, Department of Hematology and Antitumor Drug Therapy, Regional Clinical Hospital No. 1 named after Professor S.V. Ochapovsky; 167, 1<sup>st</sup> Maya St., Krasnodar, 350901, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2796-6270>; [perunov007@rambler.ru](mailto:perunov007@rambler.ru)

**Maryam M. Magamedova**, Oncologist, Republican Oncological Dispensary; 24/2, Gaidar Gadzhiev St., Makhachkala, 367027, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-9635-2650>; [mari96mag@mail.ru](mailto:mari96mag@mail.ru)

**Fedor V. Moiseenko**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Chemotherapy Department, Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov; 68А, Lit. А, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; Researcher, Scientific Department of Innovative Methods in Therapeutic Oncology and Rehabilitation, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; <https://orcid.org/0000-0003-2544-9042>; [moiseenkofv@gmail.com](mailto:moiseenkofv@gmail.com)

**Ekaterina O. Elsakova**, Oncologist, Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov; 68А, Lit. А, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4013-181X>; [ekostepanova@gmail.com](mailto:ekostepanova@gmail.com)

**Alexander V. Sultanbaev**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor Department of Pedagogy and Psychology, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; Head of the Department of Antitumor Drug Therapy, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; Senior Researcher, Laboratory of Inflammation Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 106, Pervomayskaya St., Ekaterinburg, 620049, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>; [rkodrb@yandex.ru](mailto:rkodrb@yandex.ru)

**Konstantin V. Menshikov**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor Department of Oncology and Clinical Morphology, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; Oncologist of the Chemotherapy Department, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; [kmenshikov80@bk.ru](mailto:kmenshikov80@bk.ru)

**Marina A. Zafirova**, Head of the Chemotherapy Service, Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary; 29, Sobolev St., Ekaterinburg, 620036, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-7248-4242>; [zafirovamar@gmail.com](mailto:zafirovamar@gmail.com)

**Sergey V. Gamayunov**, Dr. Sci. (Med.), Chief Physician, Research Institute of Clinical Oncology "Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary"; 11/1, Delovaya St., Nizhny Novgorod, 603163, Russia; Professor of the Department of Oncology, Radiology and Radiation Therapy named after N. E. Yakhontov, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0223-0753>; [gamaajnovs@mail.ru](mailto:gamaajnovs@mail.ru)

**Ahmed M. Abdelgafur**, Head of Department, Oncologist of the Highest Qualification Category, Research Institute of Clinical Oncology "Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary"; 11/1, Delovaya St., Nizhny Novgorod, 603163, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8917-5610>; [abdelgafur75@mail.ru](mailto:abdelgafur75@mail.ru)

**Vladislav V. Petkau**, Deputy Chief Physician for Drug Therapy, Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary; 29, Sobolev St., Ekaterinburg, 620036, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0342-4007>; [vpetkau@yandex.ru](mailto:vpetkau@yandex.ru)

**Vladimir M. Moiseenko**, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Director, Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov; 68А, Lit. А, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9431-5617>; [moiseykov@gmail.com](mailto:moiseykov@gmail.com)