

На правах рукописи

АРТЕМЬЕВА

Елизавета Владимировна

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО
РАКА ЛЕГКОГО В УСЛОВИЯХ СОВРЕМЕННОЙ ПРАКТИКИ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова»

Научный руководитель:

Моисеенко Федор Владимирович – доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Орлов Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, научный руководитель Курчатовского комплекса медицинской приматологии Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (г. Сочи)

Смолин Алексей Владимирович – кандидат медицинских наук, начальник радиологического центра Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации (г. Москва)

Ведущее научное учреждение: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва)

Защита диссертации состоится «____» _____ 2024 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.033.01 при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России по адресу: 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, на сайте www.niioncologii.ru и на официальном сайте ВАК

Автореферат разослан «____» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук

Филатова Лариса Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Рак легкого (РЛ) занимает лидирующие позиции в структуре смертности среди всех злокачественных новообразований (Каприн А.Д. и соавт., 2020). Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) является крайне гетерогенным заболеванием, как с морфологической, с молекулярно-генетической, клинической точки зрения, что определяет сложность алгоритмизации всех применяемых в лечении подходов. При НМРЛ возможно использование всех видов лекарственной терапии (цитостатической, таргетной, иммунной). Современные алгоритмы лекарственной терапии базируются на клинических рекомендациях, разработанных профессиональным сообществом и одобренных Минздравом Российской Федерации.

Формирование клинических рекомендаций (RUSSCO, AOP) осуществляется на основании результатов многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований (КИ). Особенностью большинства КИ являются жесткие критерии, применяемые для отбора «сохранных» пациентов без выраженной сопутствующей патологии. В реальной клинической практике основная часть пациентов не соответствует данным требованиям, что поднимает значимый вопрос о соответствии результатов лечения, продемонстрированных в исследованиях и получаемых в рутинной практике.

В рамках данной научной работы проведен ретроспективный когортный анализ эффективности различных вариантов лекарственного лечения РЛ, основанного на клинических рекомендациях, который отображает, имеющиеся на сегодняшний день успехи системной лекарственной терапии в реальной клинической практике. Отображена зависимость показателей выживаемости и времени без прогрессирования (ВБП) от затрат на лечение. Произведена попытка сопоставления эффективности противоопухолевой лекарственной терапии в различных условиях финансирования, в частности, при проведении лечения в рамках КИ и в условиях ОМС, при использовании метода псевдорандомизации.

Степень разработанности темы исследования

Заболеваемость и смертность от НМРЛ по-прежнему остаются на высоком уровне. На сегодняшний день все варианты противоопухолевого лекарственного лечения, которые могут быть использованы, регламентированы как российскими (RUSSCO, AOP), так и международными (ESMO, NCCN) рекомендациями. Однако ряд терапевтических опций в каждом конкретном клиническом случае достаточно широк и вариателен по своему спектру и имеют ряд различий по стоимости, потенциальной эффективности, токсичности и переносимости. Данные стандарты формируются на базе проведенных крупных КИ, однако имеется выраженная разница в когортах

пациентов в сравнении с рутинной клинической практикой. Вышесказанное обосновывает целесообразность проведения оптимальной селекции пациентов в отношении выбора режима противоопухолевой лекарственной терапии.

Цель исследования

Улучшение отдаленных и непосредственных результатов лечения больных неоперабельным немелкоклеточным раком легкого без наличия активирующих мутаций путем оптимизации выбора противоопухолевой лекарственной терапии.

Задачи исследования

1. Изучить влияние различных вариантов первой линии противоопухолевой лекарственной терапии у больных неоперабельным НМРЛ без активирующих мутаций на показатели выживаемости в реальной клинической практике.

2. Проанализировать показатели выживаемости у пациентов неоперабельным НМРЛ при использовании ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в рамках второй линии лекарственной терапии в реальной клинической практике.

3. Сравнить общую продолжительность жизни у больных неоперабельным НМРЛ без активирующих мутаций, которым проводилась терапия ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, с аналогичным показателем у группы пациентов, получавших только химиотерапию.

4. Оценить соотношение результатов эффективности лечения и затрат на противоопухолевую лекарственную терапию на примере первой и второй линий у пациентов с неоперабельным НМРЛ без активирующих мутаций.

5. Определить влияние сокращенного курса монотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа в рамках первой линии лечения неоперабельного НМРЛ на отдаленные показатели эффективности.

6. Сравнить эффективность лечения пациентов с неоперабельным НМРЛ без активирующих мутаций, получавших терапию в рамках клинических исследований и в стандартной клинической практике с использованием метода псевдорандомизации.

Научная новизна исследования

- Впервые для популяции больных НМРЛ Российской Федерации получены результаты оценки эффективности различных вариантов терапии первой и второй линий, проведенных на основании клинических рекомендаций в условиях рутинной практики без селекции больных по общесоматическому статусу и сопутствующим заболеваниям.
- Впервые в условиях клинической практики при использовании ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в первой и второй линиях системной лекарственной терапии неоперабельного НМРЛ без наличия активирующих

мутаций продемонстрировано одинаковое влияние на общую продолжительность жизни.

- Установлено, что сокращение длительности монотерапии ИКТ иммунного ответа в первой линии лечения пациентов неоперабельным НМРЛ без наличия активирующих мутаций не оказывает негативного влияния на показатели выживаемости пациентов.
- Впервые проведено сравнение сходных по клинически значимым прогностическим факторам групп больных, получавших лечение в рамках клинических исследований и в рутинной практике. Продемонстрировано увеличение медианы ВВП независимо от применения новейших противоопухолевых средств относительно рутинной практики.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные данные после внедрения в клиническую практику позволят оптимизировать тактику лечения больных неоперабельным немелкоклеточным раком легкого без наличия активирующих мутаций и улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что в ходе данной работы было впервые продемонстрировано отсутствие тенденции к уменьшению отдаленных показателей эффективности сокращенного курса монотерапии ИКТ иммунного ответа в рамках первой линии лечения неоперабельного НМРЛ без наличия активирующих мутаций, что определяет необходимость дальнейшего изучения данного вопроса и рассмотрение возможности проведения более крупных исследований. Определено статистически значимое увеличение медианы ВВП у пациентов с неоперабельным НМРЛ без активирующих мутаций, получавших терапию в рамках клинических исследований по сравнению с реальной клинической практикой.

Методология и методы исследования

Анализ эффективности различных вариантов лекарственной терапии был проведен на основании собранных ретроспективно клинических данных 287 пациентов, зарегистрированных в медицинской информационной системе «Инфоклиника», получавших первую и/или вторую линию терапии с 2018 по 2019 гг. в рамках обязательного медицинского страхования (ОМС) по поводу неоперабельного НМРЛ без активирующих мутаций на базе ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова». Также в исследование включена группа пациентов (90 человек), получавших терапию в рамках КИ с 2018 по 2019 гг. В связи с невозможностью достижения однородности групп методом псевдорандомизации, группа пациентов, получавших лечение в рамках ОМС, была расширена до 344 пациентов (добавлено

114 пациентов), получавших лечение в рамках ОМС в 2020 г. Ретроспективный когортный анализ оценки эффективности различных методов лекарственной терапии НМРЛ в реальной практике был проведен на основании ЧОО, ВБП, ОВ.

Методологическая часть исследования включала в себя изучение литературных данных по лечебной тактике пациентов с неоперабельным НМРЛ без активирующих мутаций. На основании полученных данных был составлен план диссертационного исследования. В ходе проведения исследования систематизированы результаты, обоснованы выводы и практические рекомендации. В соответствии с полученными результатами были выявлены достоинства и недостатки различных режимов противоопухолевой терапии, оценены затраты на лечение, проведен анализ отдаленных показателей выживаемости у пациентов с неоперабельным НМРЛ без наличия активирующих мутаций как в первой, так и во второй линиях лечения в условиях реальной клинической практики, а так же проведено сравнение эффективности первой линии лечения в условиях различного финансирования (КИ и ОМС), используя метод псевдорандомизации.

Положения, выносимые на защиту

1. Применение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа как в монорежиме, так и в комбинации с химиотерапевтическими препаратами у пациентов с неоперабельным НМРЛ без наличия активирующих мутаций в условиях реальной клинической практики является более эффективной опцией системной лекарственной терапии по сравнению с другими вариантами противоопухолевого лекарственного лечения.

2. Проведение терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа вне зависимости от линии лечения и распространенности опухолевого процесса у пациентов с неоперабельным НМРЛ без наличия активирующих мутаций необходимо с целью улучшения показателей выживаемости.

3. Использование ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в качестве режима противоопухолевого лечения приводит к более высоким материальным затратам на фоне увеличения продолжительности жизни и медианы ВБП.

4. Сокращение длительности монотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа в первой линии лечения пациентов с неоперабельным НМРЛ не приводит к уменьшению отдаленных показателей эффективности.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно осуществлен подготовительный этап исследования – обзор литературы, постановка цели и задач, формирование исследуемой группы и клиническое обследование пациентов, сбор и систематизация результатов инструментальных и лабораторных исследований. Соискатель принимал непосредственное участие в обследовании и лечении части пациентов, получавших

первую и вторую линию лечения по поводу неоперабельного НМРЛ, а также осуществлял динамическое наблюдение за ними. Автором самостоятельно выполнен сбор данных, статистическая обработка и анализ полученных результатов, на основании чего сформулированы выводы и практические рекомендации по материалам исследования.

Степень достоверности и апробация диссертации

Достоверность результатов исследования подтверждено большим количеством клинических наблюдений (287 пациентов). Сформулированные положения, выводы и практические рекомендации основаны на фактических данных, продемонстрированных в приведенных таблицах и рисунках. Статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Материалы и результаты исследования представлены на научно-практической конференции «Иммунотерапия злокачественных новообразований. Взгляд практикующего онколога» (Санкт-Петербург, 18.12.2020 г.); VII-м Петербургском онкологическом форуме с международным участием «Белые Ночи» (Санкт-Петербург, 21-27.06.2021 г.); VIII-м Петербургском онкологическом форуме с международным участием «Белые Ночи» (Санкт-Петербург, 27.06-03.07.2022 г.); Современные возможности иммуноонкологической терапией (Санкт-Петербург, 16.12.2023 г.). Получено I место на конкурсе молодых ученых в рамках XIII Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (27-29.04.2022 г.), в ходе которого доложены результаты исследования «Сравнение результатов лечения больных неоперабельным НМРЛ в рамках клинических исследований и стандартной клинической практики методом псевдорандомизации».

Основные материалы исследования опубликованы в 10 печатных работах, из них 4 – статьи в журналах из перечня ВАК РФ, в которых рекомендуются публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 1 – статья в индексируемом журнале scopus, 2 – тезисы, опубликованные в материалах международных конгрессов и конференций, 1 – тезисы, опубликованные в материалах российских конгрессов и конференций.

Внедрение результатов исследования

Результаты работы внедрены и используются в клинической практике в ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова» (акт внедрения от 11.10.2023)

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия («медицинские науки»).

Объем и структура диссертации

Текст диссертации составляет 144 страницы компьютерного текста на русском языке, содержит 14 таблиц, 32 рисунков. Список литературы включает 108 источников, в том числе 8 на русском языке и 100 на иностранном языке.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

В 2018-2019 гг. 230 пациентов с неоперабельным НМРЛ без наличия активирующих мутаций получили системную лекарственную терапию на базе «СПб КНПЦ СВМП(о) им. Н.П. Напалкова» в рамках 1-ой линии лечения и 100 пациентов получили 2-ю линию системной лекарственной терапии. CONSORT диаграмма включенных в анализ пациентов представлены на рисунке 1. Лишь 43 пациента из тех, кто вошел в анализ эффективности 2-ой линии лекарственной терапии, за указанный календарный период получили 1-ю линию терапии, 57 пациентов 1-ую линию лечения получили до 2018 г. Таким образом, 287 пациентов подходили под критерии назначения системной лекарственной терапии по поводу неоперабельного или метастатического морфологически верифицированного НМРЛ без активирующих мутаций и были включены в ретроспективный анализ. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, выписка из протокола № 01-02/2021 от 11.02.2021 г.

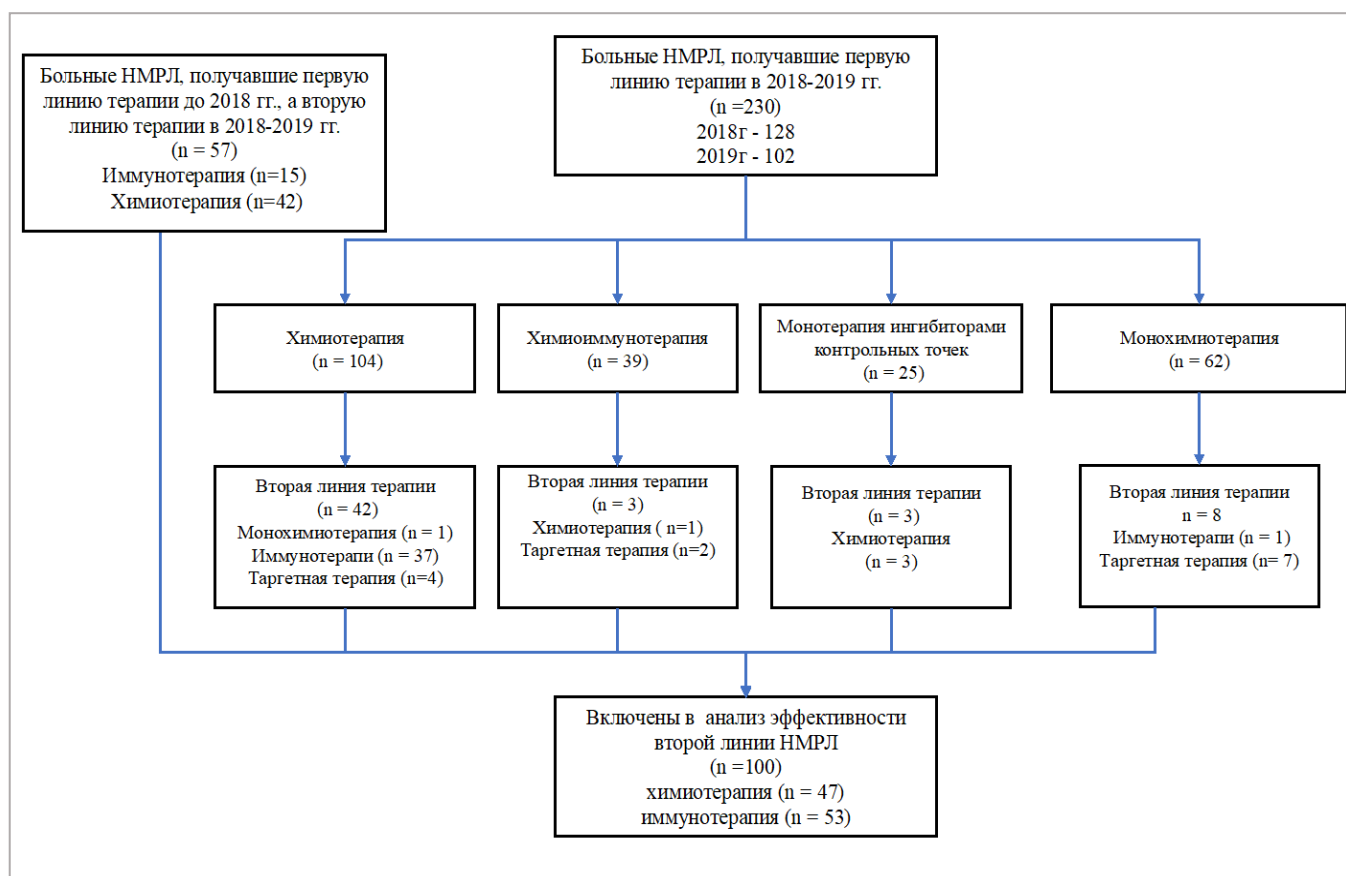


Рисунок 1 – Диаграмма включения пациентов с НМРЛ в анализ эффективности первой и второй линий системной терапии

Тактика лечения пациентов определялась решением мультидисциплинарной команды (радиолог, онколог и хирург) в соответствии с федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 29.05.2019) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Показания для проведения лекарственной терапии в рамках паллиативного лечения определены в соответствии с рекомендациями RUSSCO от 2018 года (Лактионов К.К. и соавт., 2018) и клиническими рекомендациями АОР от 2019 года (Аллахвердиев А.К. и соавт., 2019).

Перед началом терапии, перед каждым последующим циклом выполнялся объективный осмотр, сбор жалоб, контроль гематологических показателей (клинический, биохимический анализы крови, коагулограмма) для оценки переносимости и токсичности проводимой терапии, ЭКГ перед каждым циклом, ЭхоКГ 1 раз в 3 месяца. Степень токсичности определялась согласно критериям токсичности CTCAE v.4.03 (Common terminology Criteria for Adverse Events). Отмена терапии проводилась в случаях прогрессирования болезни, непереносимой токсичности, отказа пациента от дальнейшего лечения или решении врача о прекращении терапии.

С целью определения эффективности терапии до начала лечения, а затем каждые 6-8 нед. на фоне терапии и после ее окончания проводилось контрольное обследование,

которое включало в себя компьютерную томографию (КТ) грудной клетки, брюшной полости и магнитно-резонансную томографию головного мозга. Оценку эффективности лечения проводили в соответствии с международными критериями оценки ответа солидных опухолей RECIST 1.1., если пациент получал ИКТ иммунного ответа, при выявлении прогрессирования опухолевого процесса, проводилось повторное КТ исследования для исключения псевдопрогрессирования через 4-8 недель.

Характеристика включенных в исследование пациентов

В анализ эффективности первой линии лекарственной терапии вошли 230 пациентов со следующим распределением: 180 из 230 (78,3%) – мужчины, 50 из 230 (21,7%) – женщины; средний возраст в этой группе пациентов составил 64,9 лет (32,5-89,8). Преобладающим гистологическим подтипом являлся плоскоклеточный рак, доля которого составила 49,1% (113 из 230). Аденокарцинома легкого была обнаружена в 43,9% случаев (101 из 230). В анализ были включены 8 пациентов с крупноклеточной карциномой (3,5%) и другими гистологическими подтипами (смешанные формы рака), подтвержденными в 3,5% случаев (8 из 230). У 73,5% (169 из 230) пациентов на момент начала лечения после проведенного обследования, учитывая критерии стадирования TNM 8-го издания, была установлена IV стадия; у 26,5% (61/230) – III стадия. Пациентам с III стадией рака легкого проводилась системная лекарственная терапия в рамках первой линии лечения только в случае невозможности проведения локальных методов лечения (хирургического или химиолучевого), ввиду распространенности или наличия противопоказаний.

Различные варианты первой линии системной лекарственной терапии были разделены на следующие группы:

1. Монохимиотерапия (моноХТ) – терапия этопозидом и винорелбином.
2. Химиотерапия (ХТ) – различные варианты платиновых дуплетов.
3. Химиоиммунотерапия (ХИТ) – комбинированная терапия платиновыми дуплетами и ингибиторами контрольных точек (ИКТ).
4. Иммунотерапия (ИТ) – монотерапия ИКТ.

В первую группу пациентов (моноХТ) вошли 62 человека (27%). Именно в этой группе оказалась самая высокая частота наличия метастазов в головном мозге – 14,5% (9 из 62).

Во вторую группу вошли 104 пациента (45,2%), которые получали различные варианты платиновых дуплетов: паклитаксел + карбоплатин получали 53 из 104 (51%); паклитаксел + карбоплатин + бевацизумаб – 5 из 104 (4,8%); гемцитабин + цисплатин – 15 из 104 (14,4%), пеметрексед + карбоплатин или цисплатин – 16 из 104 (15,3%);

этопозид + карбоплатин – 9 из 104 (8,7%); другие схемы лечения получали 6 из 104 (5,8%).

В третью группу ХИТ вошли 39 пациентов, что составило 16,95%. Все больные данной группы получали терапию ИКТ: пембролизумаб – 19 из 39 (48,7%) либо атезолизумаб – 20 из 39 (51,3%). Химиотерапевтические опции были следующие комбинации: паклитаксел + карбоплатин – 18 из 39 (46,2%); паклитаксел + карбоплатин + бевацизумаб – 15 из 39 (28,5%); пеметрексел + карбоплатин или цисплатин – 4 из 39 (10,2%), этопозид + карбоплатин – 2 из 39 (5,1%); другие схемы лечения не применялись.

Последняя группа пациентов, получавших моноИТ, включала 25 из 230 больных (10,85%). В данной группе лечение проводилось пембролизумабом.

Более подробная характеристика пациентов, включенных в исследование и получавших системную лекарственную терапию в рамках первой линии, отображена в таблице 1.

Таблица 1 – Клиническая характеристика пациентов с НМРЛ, включенных в анализ эффективности первой линии терапии

Характеристика	МоноХТ		ХТ		ХИТ		ИТ		<i>p</i>	Всего		
	n=62	%	n=104	%	n=39	%	n=25	%		n=230	%	
Пол										0,201		
М	52	83,9	83	79,8	29	74,4	16	64,0		180	78,3	
Ж	10	16,1	21	20,2	10	25,6	9	36,0		50	21,7	
Возраст										0,001*		
Средний возраст (мин-макс)	69,2 (49-82)		63,8 (38-89,8)		60,7 (32,5-75,4)		65,4 (46,7-80)			64,9 (32,5-89,8)		
Гистологическая форма										0,391		
Аденокарцинома	26	41,9	39	37,5	23	59,0	13	52,0		101	43,9	
Плоскоклеточный	33	53,2	54	51,9	14	35,9	12	48,0		113	49,1	
Крупноклеточный	1	1,6	6	5,8	1	2,6	0	0,0		8	3,5	
Другие	2	2,3	5	4,8	1	2,6	0	0,0		8	3,5	
Уровень PD-L1										0,001		
0	0	0,0	9	8,7	4	10,3	0	0		16	7,0	
1-49	1	1,6	7	6,7	8	20,5	4	16,0		24	10,4	
≥50	0	0,0	2	1,9	4	10,3	18	72,0		66	28,7	
Не оценен	61	98,4	86	82,7	23	59,0	3	12,0		124	53,9	

Продолжение таблицы 1

Характеристика	МоноХТ		ХТ		ХИТ		ИТ		<i>p</i>	Всего	
	n=62	%	n=104	%	n=39	%	n=25	%		n=230	%
Стадия НМРЛ									0,600		
III	20	32,3	27	26,0	8	20,5	6	24,0		61	26,5
IV	42	67,7	77	74,0	31	79,5	19	76,0		169	73,5
Метастазы в головном мозге до начала терапии									0,663		
Да	9	14,5	12	8,2	2	5,0	0	0,0		23	8,0
Нет	53	85,5	92	91,8	37	95,0	25	100,0		207	92,0
Вариант иммунотерапии									0,001		
Нет	62	100	104	100	0	0	0	0		166	72,2
Пембролизумаб	0	0	0	0	19	48,7	25	100,0		45	19,1
Атезолизумаб	0	0	0	0	20	51,3	0	0		20	8,7
Схема химиотерапии первой линии									0,001		
ТС	0	0,0	53	51,0	18	46,2	0	0,0		71	30,9
ТС + bev	0	0,0	5	4,8	15	38,5	0	0,0		20	8,7
CDDP+Gem	0	0,0	15	14,4	0	0,0	0	0,0		15	6,5
CDDP/Cb+Pem	0	0,0	16	15,3	4	10,2	0	0,0		10	8,7
EP	0	0,0	9	8,7	2	5,1	0	0,0		11	4,8
Другие схемы	0	0,0	6	5,8	0	0,0	0	0,0		6	2,6
Монотерапия без платины (этопозид, винорельбин)	62	100	0	0	0	0	0	0		62	27,0
Примечание – (ТС – паклитаксел + карбоплатин; ТС+bev – паклитаксел + карбоплатин + бевацизумаб; CDDP+Gem – цисплатин + гемцитабин; CDDP/Cb+Pem – цисплатин или карбоплатин + пеметрексед; EP – этопозид + карбоплатин).											

Исследование эффективности второй линии терапии НМРЛ было проведено у 100 пациентов. Различные варианты второй линии системной лекарственной терапии были разделены на следующие группы:

1. Химиотерапия (ХТ) – пероральный этопозид, винорельбин, доцетаксел или платиновые дуплеты;
2. Иммунотерапия (ИТ) – монотерапия ИКТ (пембролизумаб, ниволумаб или атезолизумаб).

В первую группу было включено 47 из 100 пациентов (47%), во вторую 53 из 100 (53%). Распределение по полу, возрасту и гистологическим формам существенно не различалось между группами. В обеих группах преобладали мужчины: 40 из 47 (85,1%) в группе ХТ; 39 из 53 (73,6%) в группе ИТ. Средний возраст в группах ХТ и ИТ был сопоставим и составил 62,7 лет (38,0-80,0) и 63,4 лет (38,6-89,8) соответственно. Среди гистологических подтипов преобладал плоскоклеточный рак, доля которого составила 49,0% (49 из 100), пациентов с верифицированной аденокарциномой легкого оказалось 44,0% (44 из 100), крупноклеточная карцинома была подтверждена в 5% случаев (5 из 100), другие гистологические подтипы (смешанные формы рака) в 2,0% (2 из 100). Исследование уровня экспрессии PD-L1 было проведено у 25 из 100 пациентов (25,0%) (у 10,6% в группе цитостатической терапии и у 37,7% в группе ИТ). Необходимо отметить, что в рамках второй линии системной лекарственной терапии ИКТ могут быть назначены вне зависимости от показателя уровня PD-L1. Важно обратить внимание на то, что в группе ИТ у 5 из 53 пациентов (9,4%) был выявлен высокий (>50%) уровень экспрессии PD-L1. Клинические характеристики лиц, получавших лечение во второй линии и включенных в анализ, представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Клинические характеристики пациентов с НМРЛ, получавших вторую линию терапии и включенных в анализ

Характеристика	ХТ		ИТ		Хи-квадрат	Всего	
	n=47	%	n=53	%		n=100	%
Пол					0,292		
М	40	85,1	39	73,6		79	79,0
Ж	7	14,9	14	26,4		21	21,0
Возраст							
Средний (мин-макс)	62,7 (38,0-80,0)		63,4 (38,6-89,8)		NA	63,0 (38,0-89,8)	
Гистологическая форма					0,188		
Аденокарцинома	19	40,4	25	47,2		44	44,0
Плоскоклеточный	22	46,8	27	50,9		49,0	49,0
Крупноклеточный	4	8,5	1	1,9		5	5,0
Другие	2	4,3	0	0,0		2	2,0
Уровень PD-L1					0,026		

Продолжение таблицы 2

Характеристика	ХТ		ИТ		Хи-квадрат	Всего	
	n=47	%	n=53	%		n=100	%
0	4	8,5%	4	7,5%		8	8,0%
1-49	0	0,0%	11	20,8%		11	11,0%
≥50	1	2,1%	5	9,4%		6	6,0%
Не оценен	42	89,4%	33	62,3%		75	75,0%
Иммунотерапия					0,001		
Нет	47	100,0	0	0		47	47,0
Пембролизумаб	0	0	8	15,1		8	8,0
Ниволумаб	0	0	40	75,5		40	40,0
Атезолизумаб	0	0	5	9,4		5	5,0
Цитостатическая терапия					0,001		
Не было	0	0	53	100		53	53,0
Паклитаксел + карбоплатин	10	21,3	0	0		10	10,0
Этопозид пероральный	10	21,3	0	0		10	10,0
Доцетаксел	14	29,8	0	0		14	14,0
Винорелбин	13	27,7	0	0		13	13,0

Далее было проведено сравнения эффективности терапии в рамках клинических исследований (КИ) и лечения в рамках рутинной клинической практики. В данное исследование включена группа пациентов (90 человек), получавшие лечение на базе ГБУЗ «СПб КНПЦ СВМП(о) им. Н.П. Напалкова» в период с 2018-2019 гг. в рамках первой линии системной лекарственной терапии НМРЛ в международных КИ. Данные пациенты были включены в анализ после исключения из программы КИ. Включение производилось независимо от режима лечения и варианта сопутствующей иммуно- или таргетной терапии (блокаторы фактора роста эндотелия сосудов). Так, в части исследований (29%) не предполагалось использование иммунотерапевтического компонента. В связи с невозможностью достижения однородности групп методом псевдорандомизации, группа пациентов, получавших лечение в рамках обязательного медицинского страхования (ОМС), была расширена до 344 пациентов (добавлено 114 пациентов), получавших лечение в рамках ОМС в 2020 г. Клинические характеристики обеих групп представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Клиническая характеристика пациентов с НМРЛ, включенных в анализ эффективности в рамках первой линии терапии в рамках ОМС и КИ

Характеристика		До рандомизации			
		реальная клиническая практика		пациенты, получавшие терапию в рамках клинических исследованиях	
		n=344	%	n=90	%
Пол	м	267	77,6%	67	74,4%
	ж	77	22,4%	23	25,6%
ECOG	0	289	84,0%	44	48,9%
	1	41	11,9%	46	51,1%
	2	13	3,8%	0	0%
	3	1	0,3%	0	0%
Гистологическая форма	аденокарцинома	287	83,4%	70	77,8%
	плоскоклеточный	57	16,6%	20	22,2%
Характеристика N	0	47	13,6%	0	0%
	1	74	21,6%	15	16,6%
	2	160	46,5%	36	40,0%
	3	63	18,3%	39	43,4%
Характеристика M	0	39	11,3%	12	13,3%
	1	305	88,6%	78	86,7%
Метастазы в головном мозге до начала терапии	да	35	10,1%	3	3,3%
	нет	309	89,9%	87	96,7%
Метастазы в печени до начала терапии	да	34	9,9%	48	53,3%
	нет	310	90,1%	42	46,7%
Метастазы в костях до начала терапии	да	42	12,2%	20	22,2%
	нет	302	87,8%	70	77,8%

Статистические методы

Базу данных формировали и наполняли с применением MS Excel. Статистическая обработка осуществлялась в программном пакете GraphPad Prism и SPSS (IBM SPSS Statistics v.20).

Расчет стоимости лечения был произведен на основании тарифов для законченных клинико-статических групп (КСГ), выставленных на отдельного пациента в соответствии с классификатором для Санкт-Петербурга, актуального в 2020 году.

Для статистической обработки применялись методы параметрической и непараметрической статистики, а также событийного анализа.

При наличии ненормального распределения применяли методы непараметрической статистики. Анализ номинативных данных проводился с применением критерия хи-квадрат, для непрерывных величин использовали Т-тест или дисперсионный анализ (ANOVA), для множественных сравнений – с поправкой Бонферрони и других критериев при необходимости.

Сравнительный анализ выживаемости в группах проводился с помощью теста логранка. Для сравнения вероятности событий в группах применялся регрессионный анализ Кокса (в случае изучения выживаемости) или биномиального регрессионного анализа (если речь шла об определенном событии) для вычисления относительного риска и 95% доверительных интервалов. Нулевую гипотезу об отсутствии разницы между группами отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Оценка эффективности первой линии терапии НМРЛ

Максимальная длительность наблюдения была в группе стандартной платиносодержащей ХТ - 9,2 мес. (95% ДИ 8,0-10,4); в группе моноХТ - 6,6 мес. (95% ДИ 5,1-8,2). Наименьшие значения отмечены в группах, получавших ИКТ: ХИТ - 5,5 мес. (95% ДИ 4,1-6,9), для группы моноИТ - 5,3 мес. (95% ДИ 3,4-7,2). У всех пациентов были оценены показатели эффективности лечения в соответствии с критериями RECIST v1.1. ЧОО существенно различалась между исследованными группами. Минимальная эффективность была зафиксирована в группе моноХТ. Ответ был зафиксирован у 6 из 62 пациентов (9,7%). Во всех остальных группах наблюдалось сходное число объективных ответов: 21 из 104 (20,2%) в группе платиносодержащей ХТ, 13 из 39 (33,3%) в группе ХИТ и 4 из 25 (16%) в группе моноИТ. Сравнение результатов лечения между группами методом хи-квадрат подтвердило достоверность наблюдаемых различий – $p < 0,001$. Кроме того, в группах с использованием ИКТ наблюдалась более низкая частота прогрессирования заболевания как максимального эффекта лечения: 10,3% (4 из 39) и 12% (3 из 25) в группах ХИТ и моноИТ соответственно против 25,0% (26 из 104) и 35,5% (22 из 62) для платиновых дуплетов и моноХТ.

В группе моноХТ ВБП составила 4,1 мес. (95% ДИ 2,3-5,9), в группах, включавших назначение платиновых дуплетов, ВБП составила 6,2 мес. (95% ДИ 8,9-

7,5) и 6,5 мес. (95% ДИ 6,0-7,0) без применения ИТ и в комбинации с ней соответственно (рисунок 2). На момент проведения анализа медиана ВБП для группы моноИТ достигнута не была. При сравнении ВБП между группами методом log-rank значимые различия были выявлены между группами моноИТ и моноХТ ($p=0,001$), моноХТ и ХТ ($p=0,043$), и моноИТ и ХТ ($p=0,01$).

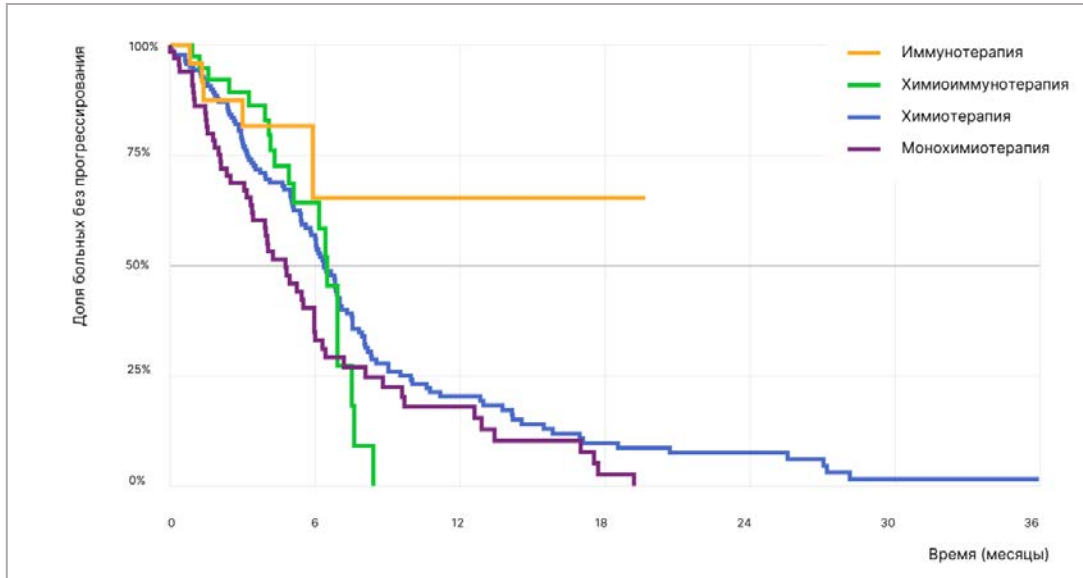


Рисунок 2 – Кривые Каплана Мейера для ВБП при применении различных вариантов первой линии терапии НМРЛ

Медиана ОВ не была достигнута в группах с применением ИКТ: моноИТ и ХИТ. Для моноХТ мОВ составила: 7,4 мес. (95% ДИ 5,0-9,8) и 20,1 мес. (95% ДИ 7,0-33,2) для химиотерапии платиновыми дуплетами (рисунок 3).

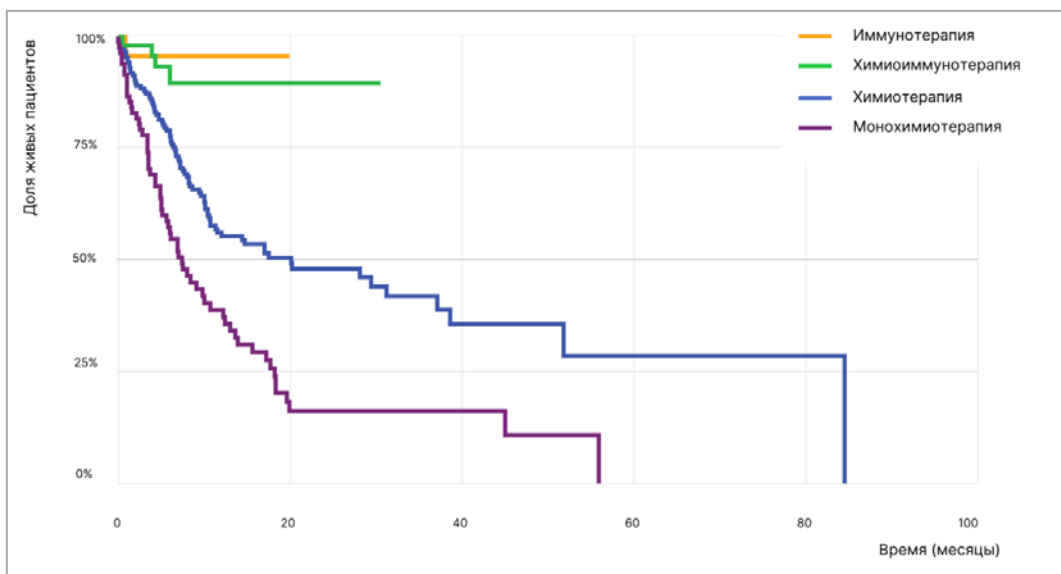


Рисунок 3 – Кривые Каплана Мейера для ОВ при применении различных вариантов терапии первой линии

Сравнение медиан ОВ при применении вариантов цитостатической терапии против режимов с применением ИКТ показало достоверные различия при анализе тестом Вилкоксона ($p < 0,05$).

Доля пациентов, проживших 18 и более месяцев в группе ИТ составила 96%, в группе ХИТ – 84%, в то время как для ХТ – 35%, для моноХТ – 7%.

2. Оценка эффективности второй линии терапии НМРЛ

Среднее число проведенных циклов соответствовало 4,4 в обеих группах. В группе цитостатической терапии ЧОО составила 6,4% (из 47 пациентов у одного выявлен полный ответ и у двоих частичный ответ). Доля пациентов с контролируемым заболеванием (полный ответ, частичный ответ и стабилизация) составила 38,3%. Аналогичные показатели при применении ИКТ были достоверно выше: ЧОО – 7,5% (полный ответ зарегистрирован не был в данной группе пациентов, частичный ответ у 4 из 53), а доля пациентов с достигнутым контролем заболевания – 58,4% ($p=0,003$).

мВБП оказалась статистически достоверно выше в группе пациентов, получавших ИКТ, и составила 8,1 мес. (95% ДИ 4,7-11,5) против 3,7 мес. при использовании цитостатических препаратов (95% ДИ 2,4-5,2), $p=0,005$. Графические результаты моделирования показателей ВБП методом Каплана Мейера представлены на рисунке 4.

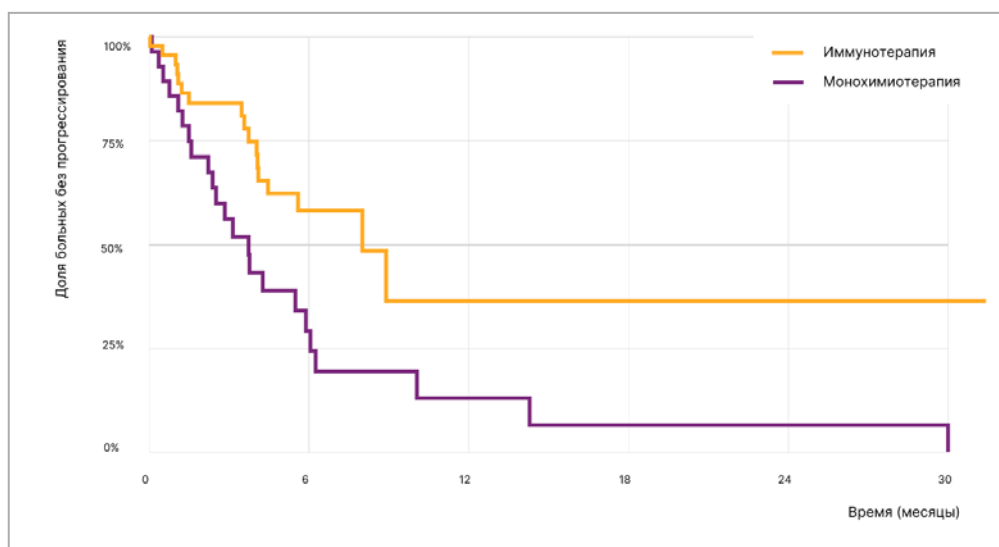
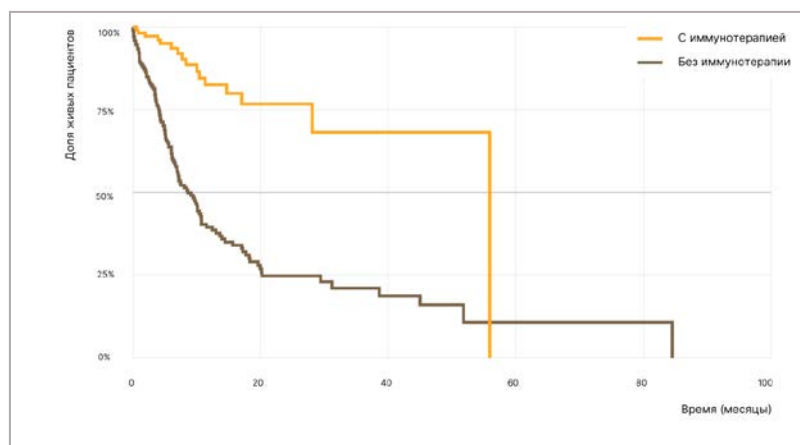


Рисунок 4 – Кривые Каплана Мейера для ВБП при применении различных вариантов терапии второй линии лечения НМРЛ

Закономерно, показатели 6-ти и 12-ти месячной ВБП оказались выше в группе пациентов, получавших ИТ во второй линии лечения по сравнению с химиотерапией (57% против 19% и 36% против 13% соответственно) ($p=0,001$).

3. Анализ влияния иммунотерапии на общую выживаемость

Независимо от линии в 2018-2019 гг. терапия ИКТ была проведена 110 пациентам. Не получали иммунотерапевтические препараты 168 пациентов. При сравнении показателей продолжительности жизни между группой с применением ИТ и без ИТ независимо от линии достоверно более высокая мОВ наблюдалась при применении ИКТ (55,9 мес. против 8,6 мес.; $p < 0,001$) (рисунок 5).



Оранжевая кривая – группа с иммунотерапией; коричневая – без иммунотерапии.

Рисунок 5 – Кривые Каплана Мейера для ОВ в зависимости от применения на любом из этапов лечения ингибиторов контрольных точек

4. Оценка затрат на лечение в зависимости от режима лекарственной терапии

Средний показатель затрат на лечение за все проведенные циклы на одного пациента оказался наибольшим в группе ИТ (2 997 443,83 рублей на одного пациента) и ХИТ (2 632 731,86 рублей на одного пациента). Для цитостатических вариантов терапии данный показатель оказался значительно меньше: 374 699,02 рублей на одного пациента для комбинаций с препаратами платины и 147 217,63 рублей на одного пациента для различных вариантов моноХТ. Значимые различия стоимости проведения ИТ и ХИТ по сравнению с другими режимами терапии объясняются длительностью проводимой терапии ИКТ. Данные различия были статистически достоверны и представлены на рисунке 6. Было проведено попарное сравнение методом т-тест: ХИТ против ИТ $p=0,028$; ХТ против моноХТ $p=0,001$; ХТ против ИТ $p=0,001$; ХТ против ХИТ $p=0,001$.

В ходе исследования, проведен анализ влияния показателя финансовых затрат на обеспечение первой линии терапии и клинические показатели ее эффективности (ЧОО, 6-месячной ВБП и 18-месячной ОВ) (рисунок 6).

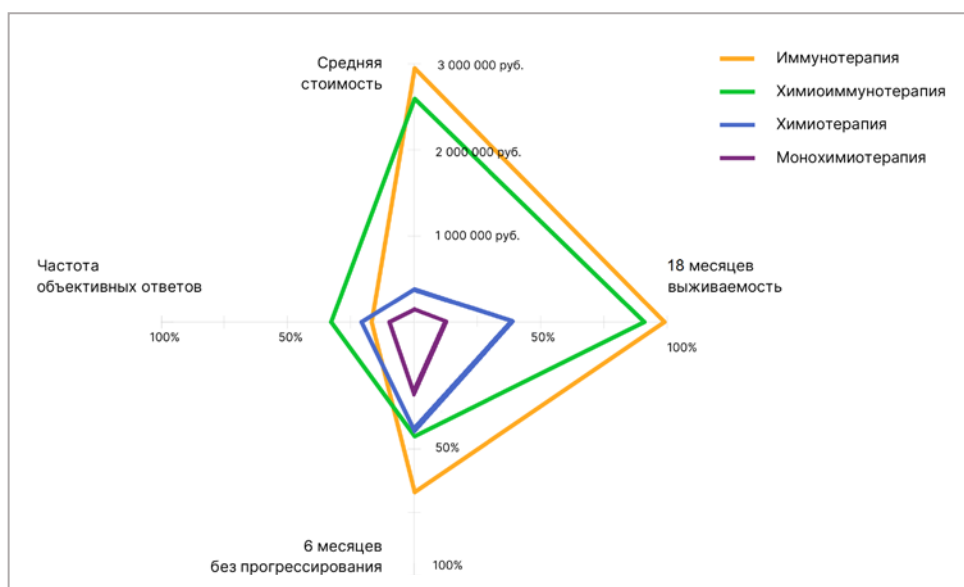


Рисунок 6 – Диаграмма соотношения стоимости вариантов терапии первой линии и их эффективности

При сравнении затрат на лечение в рамках второй линии лечения было подтверждено предположение о повышении затрат при переходе на современный метод лечения (ИКТ) – 2 066 275,86 рублей на одного пациента в группе ИТ, против 132 606,393 рублей на одного пациента в группе ХТ (ANOVA $p < 0,001$).

5. Оценка эффективности сокращенного курса иммунотерапии НМРЛ

На момент проведения анализа среднее время наблюдения составило 13,1 мес. (0,8-26 мес.). Среднее число курсов пембролизумаба в группе моноИТ составило 9,5 (1-28). Эффект лечения был оценен у 18 из 25 пациентов (72%). В связи с зарегистрированным прогрессированием опухолевого процесса лечение было прервано у 12 из 25 пациентов (48%), среднее количество проведенных курсов среди которых составило 4,1 (1-16), 2 пациента погибли после 1-го введения, у 1 из 2 зарегистрировано гиперпрогрессирование. Таким образом, продолжение лечения до 2-х лет требовалось 12 пациентам. На фоне пандемии SARS-CoV-2 и ужесточении мероприятий по профилактике ее распространения лечение было приостановлено у 9 (75%) из 12 пациентов: у 6 (67%) из-за ужесточения требований эпидемиологической ситуации, у 3 (33%) из-за отказа от посещения медицинских учреждений. На фоне терапии у 4 (44%) пациентов эффект терапии оценен как стабилизация опухолевого процесса, а у 5 (56%) был зарегистрирован частичный ответ. В этой группе среднее число введений составило 7,1 (3-16). Среднее время наблюдения после окончания лечения составило 8,5 (3,0-14,2) месяцев.

Прогрессирование после досрочного окончания терапии было зафиксировано у 3 пациентов. Среди них экспрессия PD-L1 $\geq 50\%$ была у одного пациента, 1-49% у двух. На момент анализа 6 пациентов (67%) наблюдаются без прогрессирования в среднем в

течение 9,3 мес. (4,0-12,1). Распределение по эффектам и длительности терапии продемонстрировано на рисунке 7.

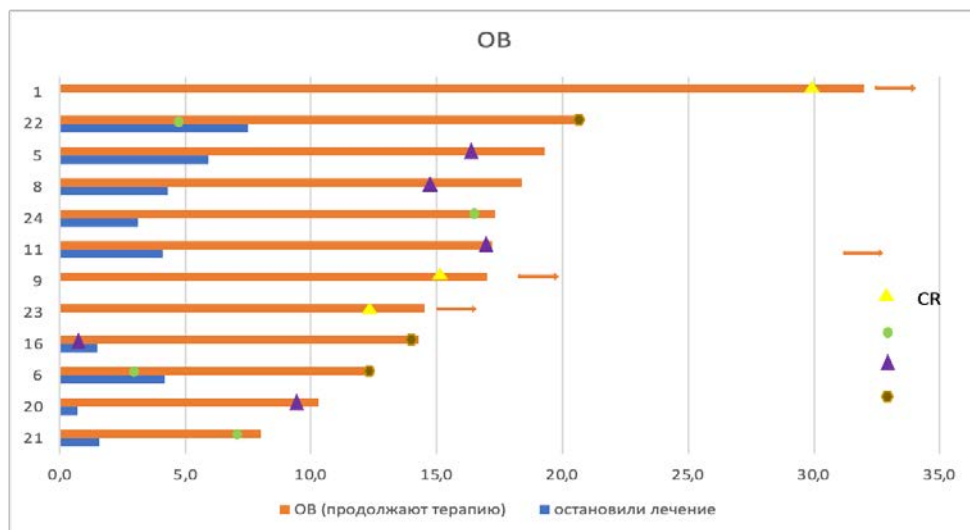
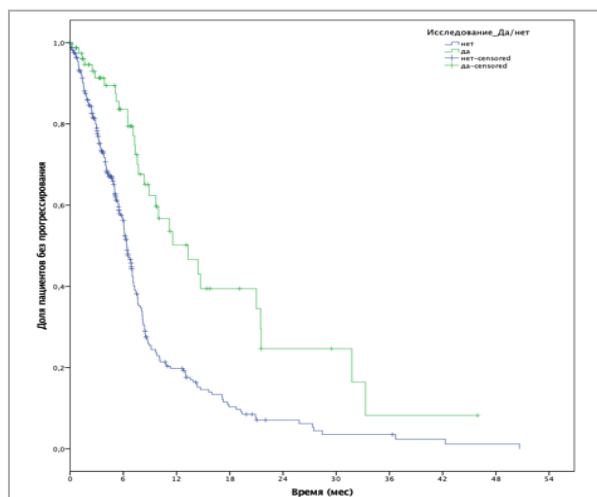


Рисунок 7 – «swimmers-plot» длительности первой линии терапии с использованием ингибиторов контрольных точек у пациентов с НМРЛ

6. Сравнение результатов лечения больных неоперабельным НМРЛ в рамках клинических исследованиях и в стандартной клинической практике

Первым этапом проведено прямое сравнение ВБП двух групп пациентов, так этот показатель оказался значительно выше у пациентов, которые получали терапию в рамках КИ, по сравнению с группой ОМС (6,4 мес. 95% ДИ 5,9-6,9 против 13,3 мес. 95% ДИ 8,1-18,5; log rank $p < 0,001$) (рисунок 8).



Синяя кривая – группа ОМС; зеленая – клинические исследования.

Рисунок 8 – Моделирование ВБП методом Каплана-Мейера

С целью исключения влияния отдельных факторов на показатели выживаемости был проведен многофакторный регрессионный анализ, который выявил следующие значения, представленные в таблице 4.

Таблица 4 – Результаты многофакторного регрессионного анализа связи клинических факторов и склонности к прогрессированию

Переменная	OR (95% ДИ)	p
Стадия заболевания	1,484 (1,295-1,702)	0,001
Гистологическая форма	1,194 (1,001-1,426)	0,049
Возраст	0,977 (0,958-0,997)	0,026
Метастатическое поражение паренхимы легких	0,814 (0,689-0,962)	0,016
Метастатическое поражение регионарных л/у	0,606 (0,0490-0,750)	0,001
Метастатическое поражение печени	0,541 (0,331-0,887)	0,015
Метастатическое поражение костей	0,496 (0,285-0,861)	0,013
Метастатическое поражение других зон	0,449 (0,265-0,760)	0,003

Результаты рандомизации пациентов с учетом значимых при монофакторном анализе клинических характеристик представлены в таблице 5.

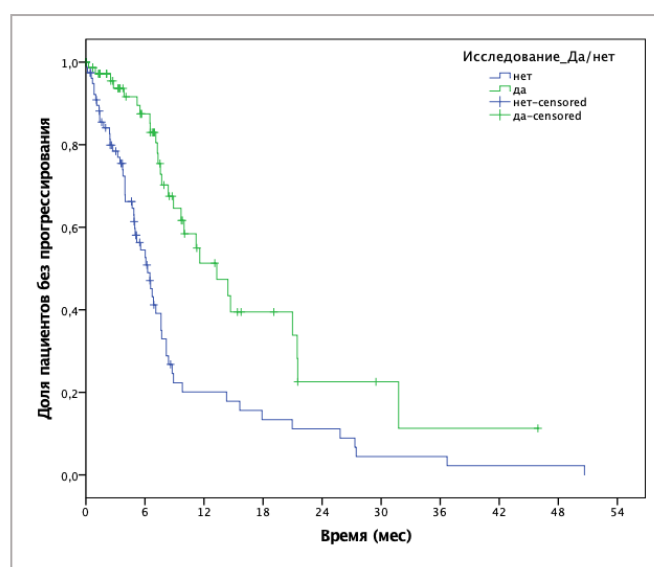
Таблица 5 – Сравнение клинических характеристик группы пациентов, получавшей лечение в рамках ОМС, и в рамках клинических исследований после рандомизации

Характеристика		После рандомизации			
		реальная клиническая практика		пациенты, получавшие терапию в рамках клинических исследованиях	
		(n=83)	%	(n=84)	%
Пол	м	66	79,5%	64	76,2%
	ж	17	20,5%	20	23,8%
ECOG	0	70	84,3%	72	85,7%
	1	13	15,7%	12	14,3%
	2	0	0%	0	0%
	3	0	0%	0	0%
Гистологическая форма	аденокарцинома	66	79,5%	64	76,2%
	плоскоклеточный	17	20,5%	20	23,8%
Средний возраст		62,4 лет		63,8 лет	
Характеристика N	0	6	7,3%	0	0%
	1	18	21,6%	15	17,8%
	2	41	49,4%	34	40,5%
	3	18	21,7%	35	41,7%
Характеристика M	0	29	34,9%	12	14,3%
	1	54	65,1%	72	85,7%
Метастазы в головном мозге до начала терапии	да	13	15,6%	3	3,6%
	нет	70	84,4%	81	96,4%
Метастазы в печени до начала терапии	да	14	9,9%	45	53,6%
	нет	69	90,1%	39	46,4%
Метастатическое поражение плевры до начала терапии	да	12	14,5%	14	16,7%
	нет	71	85,5%	70	83,3%
Метастатическое поражение костей до начала терапии	да	18	21,7%	19	22,6%
	нет	65	78,3%	65	77,4%

Продолжение таблицы 5

Характеристика		После рандомизации			
		реальная клиническая практика		пациенты, получавшие терапию в рамках клинических исследований	
		(n=83)	%	(n=84)	%
Метастатическое поражение надпочечников до начала терапии	да	10	12,0%	20	23,8%
	нет	73	88,0%	64	76,2%
Метастатическое поражение внутригрудных л/у до начала терапии	да	69	83,1%	84	100%
	нет	14	16,9%	0	0%
Метастатическое поражение в других л/у до начала терапии	да	11	13,3%	40	47,6%
	нет	72	86,7%	44	52,4%

После выполнения псевдорандомизации на основании сочетания статистически значимых показателей, получены две сбалансированные группы: 83 пациента в группе рутинной клинической практики и 84 пациента, получавших первую линию лечения в рамках КИ. Следующим этапом был проведен анализ показателя ВВП в этих группах пациентов, данный анализ продемонстрировал достоверно большее ВВП в группе КИ: 13,3 мес., 95% ДИ 8,3 – 18,3 против 6,3 мес., 95% ДИ 4,8 – 7,7; log-rank $p < 0,001$ (рисунок 9).



Синяя кривая – группа ОМС; зеленая – клинические исследования.

Рисунок 9 – Моделирование ВВП методом Каплана-Мейера для пациентов с ECOG 0-1 после выполнения процедуры псевдорандомизации

Заключение

В нашей работе было впервые проведено ретроспективное когортное исследование эффективности лекарственной терапии у пациентов неоперабельным НМРЛ в реальной клинической практике. В результате сравнения лечебных подходов в разных линиях терапии удалось подтвердить эффективность ИКТ при применении как в первой, так и во второй линиях системной лекарственной терапии.

Полученные нами данные косвенно свидетельствуют о том, что в группе пациентов, получавших моноИТ в первой линии лечения и по тем или иным причинам внепланово прекратившим его получать (вопреки рекомендациям продолжать терапию до 2-х лет или до регистрации прогрессирования или непереносимой токсичности), отсутствует тенденция к уменьшению как ВБП, так и ОВ. Это означает, что необходимы дальнейшие исследования оптимальной длительности проведения ИТ.

В нашей работе было показано, что такие показатели эффективности лечения, как ЧОО и ВБП, были значимо выше при применении ИКТ иммунного ответа. При этом достоверных различий в эффективности моноИТ и комбинированной ХИТ выявлено не было, что подтверждает оправданность стратификации пациентов на основании статуса экспрессии PD-L1. Полученные данные иллюстрируют целесообразность обеспечения пациентов распространенным НМРЛ иммунотерапевтическими препаратами. Несмотря на значимое изменение в стандартах подходов в системной лекарственной терапии и на интеграцию в клиническую практику современных препаратов, относящихся к классу ИКТ, чувствительными к ним является лишь часть пациентов с этим заболеванием. В связи с этим включение в КИ с медицинской точки зрения является приоритетным вариантом для конкретного пациента. Участие в КИ становится фактором, который может существенным образом повлиять на эффективность проводимого лечения и позволит существенно снизить финансовую нагрузку на систему здравоохранения. Следовательно, требуется максимально активное использование этого инструмента в клинической практике.

ВЫВОДЫ

1. Дополнение лекарственной терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа в реальной клинической практике позволяет достоверно улучшить отдаленные результаты эффективности первой линии лечения неоперабельного НМРЛ без активирующих мутаций, в частности, повысить восемнадцатимесячную ОВ (в группе монокимиотерапии – 7%, комбинированной химиотерапии – 35%, химиоиммунотерапии – 84%, моноиммунотерапии – 96%); увеличить медиану ВБП (в группе монокимиотерапии – 4,1 мес. (95% ДИ 2,3-5,9); комбинированной

химиотерапии – 6,2 мес. (95% ДИ 8,9-7,5); химиоиммунотерапии – 6,5 мес. (95% ДИ 6,0-7,0); моноиммунотерапии – не достигнута).

2. Применение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в реальной клинической практике во второй линии системной лекарственной терапии пациентов с неоперабельным НМРЛ без активирующих мутаций приводит к достоверному увеличению показателей выживаемости: медиана ВБП в группе химиотерапии – 3,7 мес. (95% ДИ 2,4-5,2), в группе иммунотерапии – 8,1 мес. (95% ДИ 4,7-11,5), $p=0,005$.

3. Медиана ОВ в группе пациентов, получавших ингибиторы контрольных точек иммунного ответа вне зависимости от линии лечения, составила 55,9 мес., против 8,6 мес. в группе пациентов, получавших только химиотерапию ($p < 0,001$).

4. Достоверное увеличение продолжительности жизни и ВБП при использовании ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, сопряжено с достоверным увеличением стоимости проводимой терапии: в первой линии лечения (средние затраты на весь курс лечения 1 пациента составили: в группе моноиммунотерапии – 2 997 443,83 руб., химиоиммунотерапии – 2 632 731,86 руб., комбинированной химиотерапии – 374 699,022 руб., монокимиотерапии – 147 217,638 руб.), во второй линии лечения (средние затраты на весь курс лечения 1 пациента: в группе иммунотерапии – 2 066 275,86 руб., в группе химиотерапии – 132 606,39 руб., $p=0,001$).

5. Сокращение длительности монотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа в первой линии терапии пациентов с неоперабельным НМРЛ без активирующих мутаций не показало достоверного ухудшения эффективности (6 из 9 пациентов наблюдаются без прогрессирования в среднем в течение 9,3 мес. (4,0-12,1 мес.)).

6. При сравнении медианы ВБП методом псевдорандомизации у пациентов с неоперабельным НМРЛ без активирующих мутаций, получавших терапию либо в рамках клинических исследований, либо в стандартной практике, была выявлена статистически достоверная разница в пользу первой группы пациентов: 13,3 мес. (95% ДИ 8,3-18,3) против 6,3 мес. (95% ДИ 4,8-7,7), $p < 0,001$.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В условиях реальной клинической практики целесообразно применение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа как в монорежиме, так и в комбинации с химиотерапевтическими препаратами по сравнению с другими вариантами противоопухолевой лекарственной терапии вне зависимости от линии лечения у пациентов с неоперабельным НМРЛ без наличия активирующих мутаций.

2. При невозможности проведения полного курса монотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа в первой линии терапии пациентов с

неоперабельным НМРЛ без наличия активирующих мутаций сокращение длительности терапии не приводит к уменьшению показателей выживаемости (среднее число введений иммунотерапии в ходе выполнения данной научной работы составило 7,1 циклов).

3. Включение пациентов в клинические исследования является наиболее предпочтительной опцией ввиду доступности эффективных вариантов лечения, а также снижения затрат на систему здравоохранения.

4. Существенное повышение затрат на лекарственное обеспечение требует определения факторов селекции (распространенность заболевания, объем опухолевой массы, общесоматический статус, уровень PD-L1-экспрессии) для максимально эффективного использования ингибиторов контрольных точек иммунного ответа.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ДАННОЙ ТЕМЫ

Необходимо дальнейшее изучения вопроса определения оптимальной тактики первой и последующих линий системного лекарственного лечения пациентов с неоперабельным НМРЛ без наличия активирующих мутаций. Целесообразно продолжение поиска прогностических и предиктивных маркером эффективности ингибиторов контрольных точек иммунного ответа с целью выделения определенной когорты пациентов, для которых эта опция лечения будет наиболее эффективной. Необходимо проведение дополнительных исследований для определения оптимальной длительности терапии ИКТ иммунного ответа.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Моисеенко, Ф.В. Влияние увеличения финансирования на показатели выживаемости больных НМРЛ (по данным реальной клинической практики) / Ф.В. Моисеенко, М.Ю. Федянин, Н.М. Волков, Н.Х. Абдуллова, Н.В. Левченко, В.А. Чубенко, А.С. Жабина, М.М. Крамчанинов, **Е.В. Артемьева**, М.Л. Степанова, В.М. Моисеенко // Евразийский онкологический журнал. – 2020. – Т. 8, № 2. – С. 781.
2. Моисеенко, Ф.В. Результаты применения иммунотерапевтических препаратов в реальной клинической практике / Ф.В. Моисеенко, Н.М. Волков, Н.Х. Абдуллова, Н.В. Левченко, В.А. Чубенко, А.С. Жабина, В.В. Чернобровцева, Т.Н. Шугинова, К. В. Шелехова, М.В. Носова, В.М. Тулейко, К.В. Шелехова, В.А. Хенштейн, **Е.В. Артемьева**, С.А. Белухин, А.М. Хабичева, М.Л. Степанова, В.М. Моисеенко// Злокачественные опухоли. – 2020. – Т. 10, № 1. – С. 5-20. – <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-1-5-20>.
3. **Артемьева, Е.В.** Эффективность сокращенного цикла моноиммунотерапии при немелкоклеточном раке легкого /**Е.В. Артемьева**, Ф.В. Моисеенко,

- Н.М. Волков, В.В. Егоренков, Н.Х. Абдулоева, А.А. Богданов, А.С. Жабина, Н.В. Левченко, В.М. Моисеенко// ФАРМАТЕКА. – 2021. – Т. 28, № 7. – С. 127-132. – doi: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.7.127-132>.**
4. **Кузнецова О.А. Клинические случаи применения иммунотерапии пембролизумабом у пациентов с немелкоклеточным раком легкого и высоким уровнем экспрессии PD-L1 в первой линии / О.А. Кузнецова, М.А. Красавина, Е.В. Артемьева, Н.Х. Абдулоева, А.С. Жабина, Н.М. Волков, Ф.В. Моисеенко// Медицинский алфавит. – 2021. – № 19. – С. 8-11. – <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-19-8-11>.**
 5. **Моисеенко, Ф.В. Неудачи в лекарственной терапии представленные в 2021 году / Ф.В. Моисеенко, Е.В. Артемьева, В.М. Моисеенко // Практическая онкология. – 2022. – Т. 23, № 1. – С. 23-30. – doi: <https://www.doi.org/10.31917/2301023>.**
 6. **Моисеенко, Ф.В. Сравнение результатов лечения больных неоперабельным немелкоклеточным раком легкого в рамках клинических исследований и стандартной клинической практики методом псевдорандомизации / Ф.В. Моисеенко, М.Ю. Федянин, Н.М. Волков, Н.Х. Абдулоева, Н.В. Левченко, В.А. Чубенко, А.С. Жабина, М.Л. Степанова, Е.В. Артемьева, М.М. Крамчанинов, В.М. Моисеенко//Альманах клинической медицины. – 2022. – Т. 50, № 1. – С. 1-9. – doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-004.**
 7. **Красавина, М.А. Клинические прогностические факторы эффективности иммунотерапии у пациентов с неоперабельным НМРЛ / М.А. Красавина Е.В. Артемьева, А.С. Жабина, С.А. Белухин, М.Л. Макаркина, И.Р. Агранов, Е.О. Елсакова, А.П. Оганесян, В.А. Хейншейнт, Н.М. Волков, В.В. Егоренков, Ф.В. Моисеенко, М.Ю. Федянин, В.М. Моисеенко// Практическая онкология. – 2024. – Т. 25, № 2. – С. 154-165. – doi: <https://www.doi.org/10.31917/2502154>.**
 8. **Artemeva, E. Effectiveness of a shortened cycle of monoimmunotherapy in NSCLC / E. Artemeva, F.V. Moiseenko, N.M. Volkov, V.V. Egorenkov, N.Kh. Abduloeva, A.A. Bogdanov, A.S. Zhabina, N.V. Levchenko, V.M. Moiseenko // Meeting Abstracts. ASCO Annual Meeting I. – 2021. – Vol. 39, Iss. 15, suppl. – DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e21179.**
 9. **Kushnareva, E. Case report: multiple causes of cardiac death after the first infusion of atezolizumab: histopathological and immunohistochemical findings / E. Kushnareva, M. Stepanova, E. Artemeva, T. Shuginova, V. Kushnarev, M. Simakova, F. Moiseenko, O. Moiseeva // Frontiers in immunology. – 2022. – Vol. 13. – Article 871542. – doi: 10.3389/fimmu.2022.871542.**
 10. **Moiseenko, F. Comparison of the results of treatment of patients with unrespectable NSCLC in the framework of clinical trials and in real world practice using pseudo-**

randomization / F. Moiseenko, M. Fedyanin, N. Volkov, **E. Artemeva**, N. Abduloeva, N. Levchenko, V. Chubenko, A. Zhabina, M. Stepanova, M. Kramchaninov, V. Moiseyenko// Meeting Abstracts. ASCO Annual Meeting I. – 2022. – Vol. 40, Iss. 16, suppl. – DOI:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e21049.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АОР	– Ассоциация онкологов России
ВБП	– выживаемость без прогрессирования
ДИ	– доверительный интервал
ИКТ	– ингибиторы контрольных точек
ИТ	– иммунотерапия
КИ	– клинические исследования
КСГ	– клинико-статистическая группа
КТ	– компьютерная томография
НМРЛ	– немелкоклеточный рак легкого
ОВ	– общая выживаемость
ОМС	– обязательное медицинское страхование
РЛ	– рак легкого
ХИТ	– химиоиммунотерапия
ХТ	– химиотерапия
ЧОО	– частота объективного ответа
СТСАЕ	– Common Terminology Criteria for Adverse Event
ESMO	– European Society for Medical Oncology
NCCN	– The National Comprehensive Cancer Network
RUSSCO	– Российское общество клинической онкологии