

Есть ли место химиотерапии в первой линии лечения метастатического НМРЛ в эпоху иммунотерапии?

Д. И. Юдин¹, К. К. Лактионов^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²Кафедра онкологии и лучевой терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

В настоящее время наблюдается значительное улучшение результатов лечения пациентов с диагнозом «рак легкого». Постоянно вносятся изменения в рекомендации по лечению, публикуются результаты успешных исследований, появляются новые схемы и препараты в клинической практике. Однако за пределами существующих рекомендаций остаются сложные случаи: пациенты в тяжелом состоянии, ECOG-2, клинически быстро прогрессирующие, с выраженной тревогой, малым количеством опухолевого материала. Такие пациенты не включаются в клинические исследования и формально переносить на них современные стандартные решения неверно. В данном обзоре рассматриваются различные аспекты, связанные с выбором первой линии лечения у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого в условиях нехватки времени для полноценного молекулярно-генетического исследования в реальной клинической практике. Рассматриваются варианты начала лечения с химиотерапии или иммунотерапии ингибиторами контрольных точек, перехода на таргетную терапию или иммунотерапию по мере получения дополнительной информации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: иммунотерапия, ингибиторы контрольных точек, таргетная терапия, немелкоклеточный рак легкого.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Is there a place for chemotherapy in first line of treatment for metastatic NSCLC in era of immunotherapy?

D. I. Yudin¹, K. K. Laktionov^{1, 2}

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

SUMMARY

Nowadays we can see a significant improvement and changes in the treatment of the patients with lung cancer. The current recommendations for the treatment are constantly being changed. New schemes and medicines are coming to the clinical practice. However, there are a group of patients outside of guidelines: patients with ECOG-2 status, clinically rapidly progressing, with severe anxiety. Such patients are not including in clinical trials. Apparently, it is not quite right to transfer the current standard recommendations for the treatment to this group of patients. This review discusses various aspects related to the choice of a first line treatment in patients with metastatic non-small cell lung cancer in the situation of time absence and lack of molecular status of the patient. Is there a place for the starting with chemotherapy or immunochemotherapy, switching to targeted therapy or immunotherapy in the process of treatment?

KEY WORDS: immunotherapy, checkpoint inhibitors, target therapy, non-small cell lung cancer.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Вступление

В настоящий момент уже достигнуты потрясающие успехи в лечении метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), связанные с исследованиями биологических особенностей опухоли, появлением таргетной и иммунотерапии. Принципиальным моментом для выбора первой линии терапии метастатического НМРЛ в настоящий момент является молекулярно-генетическое тестирование, что занимает зачастую до 2–3 недель от момента верификации диагноза. Пациенты в клинических исследованиях имеют данный запас времени, и стандартный скрининговый период в 28 дней не мешает им получить эффективное лечение. Однако пациенты, участвующие в клинических исследованиях,

часто отличаются от тех, кого мы встречаем в реальной клинической практике. В практической работе онколог не выбирает пациентов и оказывает помощь в том числе ослабленным пациентам в неудовлетворительном общем состоянии. Субъективным моментом является так называемое быстрое прогрессирование болезни, реализующееся в клиническом прогрессировании заболевания в короткий промежуток времени, как правило, это 2–3 недели перед осмотром, и связанное с усилением наблюдавшихся ранее симптомов заболевания и появлением новых, что коррелирует с плохим ближайшим прогнозом. Кроме того, существует довольно большое число пациентов, до 43–46 % [1, 2], с тревожными расстройствами и депрессией на фоне метастатического рака легкого. И для

этих пациентов особенно тяжело ожидать начало лечения после верификации диагноза, что создает дополнительное давление на врача, принимающего решение в данной ситуации. Казалось бы, имея успешные результаты исследований трех- и четырехкомпонентных комбинаций иммунотерапевтических препаратов и стандартной химиотерапии, вне зависимости от уровня экспрессии PD-L1, что назначение данных схем с последующим переходом, при необходимости, на таргетную терапию будет оптимальным решением [3–9]. Однако при анализе имеющихся данных кажется, что подобное решение иногда может быть ошибочным.

Наличие активирующих мутаций

Появление таргетной терапии у пациентов с активирующими мутациями драматично повысило эффективность лечения у данной категории пациентов с НМРЛ, поэтому этап молекулярно-генетического исследования прочно вошел в стандарты оказания помощи пациентам с метастатическим НМРЛ. Примерно 20 % пациентов с аденокарциномой и каждый третий некурящий пациент с диагнозом «немелкоклеточный рак легкого» в России имеют активирующую мутацию гена *EGFR* [10]. Встречаемость транслокаций *ALK* ниже – 3–7 % аденокарцином; перестройки гена *ROS1* встречаются в 1 % случаев [11]. Наличие мутаций в гене *BRAF*, нуклеотидная замена V600E могут выявляться в 2 % случаев НМРЛ [12]. При этом статус курения у пациента с НМРЛ имеет принципиальное значение. В отдельных редких случаях выявляются *ALK*, *ROS1*, *RET* транслокации при плоскоклеточном раке [13]. Например, нам встретилось сообщение о клиническом случае выявления *ALK* транслокации у некурящей женщины с плоскоклеточным раком легкого и выраженным эффектом от применения алектиниба [14]. В исследовании A. Cheung *et al.* у 4 из 191 пациента с плоскоклеточным раком легкого выявлена активирующая мутация гена *EGFR*. При пересмотре препаратов с применением иммуногистохимического исследования опухолевого материала у одного пациента диагноз был изменен на аденокарциному, а у трех (2 %) подтвержден плоскоклеточный рак, при этом все три пациента не курили [15].

Если задаться вопросом о том, в чем же опасность для пациента с потенциальной активирующей мутацией в начале лечения с комбинации ингибитора контрольных точек и платиносодержащей химиотерапии, то в настоящий момент имеются данные о возрастании числа нежелательных явлений у данных пациентов. В исследовании A. Lisberg *et al.*, посвященном применению пембролизумаба у нелеченых ранее пациентов с метастатическим НМРЛ, активирующей мутацией *EGFR* и высокой экспрессией PD-L1, первичная точка в 26 % объективных ответов достигнута не была. Только 11 из запланированных 25 пациентов были включены в исследование. 70 % пациентов в исследовании с мутацией *EGFR* имели высокий уровень экспрессии PD-L1 (более 50 %). Нежелательные явления наблюдались в 50 % случаев, в одном случае – надпочечниковая недостаточность,

связанная с применением пембролизумаба. У одного пациента в дальнейшем на фоне применения эрлотиниба развился тяжелый пневмонит. Суммируя результаты данного исследования, авторы отмечают одинаковую эффективность ингибиторов тирозинкиназы у пациентов с *EGFR*-мутацией без предшествующей иммунотерапии или после нее. Однако отсутствие ответов на лечение пембролизумабом, развитие надпочечниковой недостаточности у одного и фатального пневмонита у другого пациента позволили авторам заключить, что у *EGFR*-положительных пациентов, даже с высокой экспрессией PD-L1, иммунотерапия пембролизумабом в первой линии нецелесообразна [16]. В ряде исследований сообщается о значимом повышении риска пневмонитов при применении ингибиторов контрольных точек, как одновременно с ингибиторами тирозинкиназы, так и последовательно [17–20], у пациентов с мутацией гена *EGFR*. Есть данные и о повышении случаев печеночной токсичности [18] у данных пациентов. В случае одновременного применения ингибитора контрольных точек (ниволумаб) и кризотиниба у пациентов с *ALK* транслокацией отмечалось значимое повышение случаев развития серьезной печеночной токсичности у 5 (38 %) пациентов, двое из них умерли [21]; в связи с этим данное исследование пришлось прекратить. В другом исследовании с одновременным применением церитиниба и ниволумаба отмечалось повышение кожной токсичности [22].

Если обратиться к вопросу об эффективности применения иммунотерапии у пациентов с активирующими мутациями как в первой, так и во второй линии, то имеющиеся данные говорят о крайне низкой эффективности данных препаратов [23, 24, 25], за исключением *BRAF*- [23, 26, 27] и *KRAS*-мутации [23].

Экспрессия PD-L1

Другим принципиально важным и доступным маркером успешного лечения у пациентов с метастатическим НМРЛ является высокий уровень экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках. При этом от 23 до 28 % пациентов с НМРЛ без активирующих мутаций демонстрируют высокую экспрессию PD-L1 на опухолевых клетках [28], что позволяет ожидать крайне высокой эффективности иммунотерапии в монорежиме у данных пациентов при меньшей токсичности, чем платиносодержащая химиотерапия или комбинированное лечение [4, 6, 7].

Неудовлетворительное общее состояние, ECOG-PS2

Как уже было сказано ранее, довольно часто в реальной клинической практике приходится сталкиваться с пациентами в неудовлетворительном состоянии, в частности ECOG-PS2 (The Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status). Без сомнения, что у данных пациентов применение химиотерапии имеет значимое преимущество в увеличении продолжительности жизни перед отказом от лечения и использованием только симптоматической терапии [29, 30]. При этом карбоплатиносодержащий дууплет имеет преимущество в эффективности у данных пациентов при сохранении приемлемой токсичности

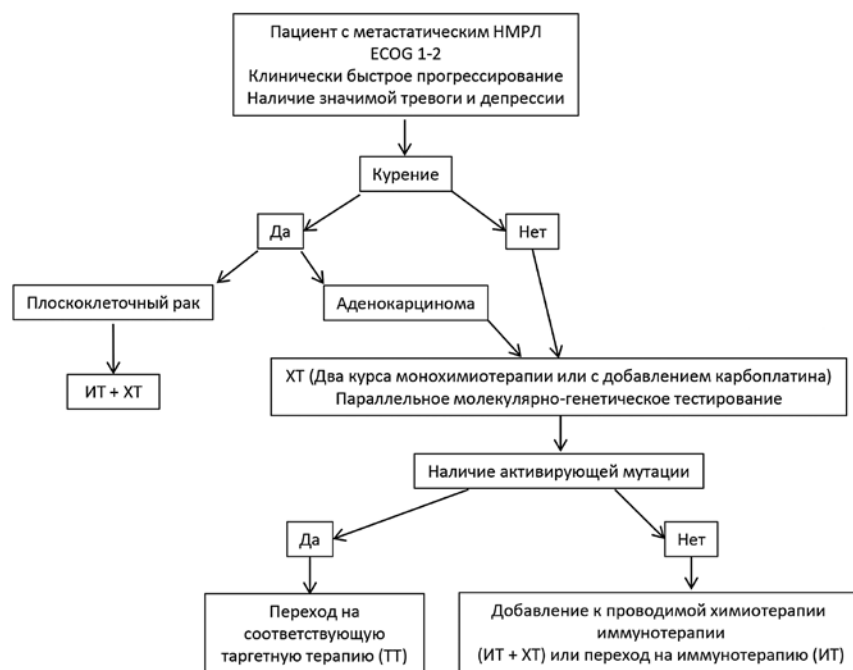


Рисунок 1. Предлагаемый алгоритм диагностики и лечения пациентов с метастатическим НМРЛ. Примечание: ИТ – иммунотерапия, ХТ – химиотерапия, ТТ – таргетная терапия.

[30, 31].

Первая линия терапии метастатического НМРЛ в реальной практике

Таким образом, достаточно легко следовать имеющимся рекомендациям в случае удовлетворительного общего состояния пациента, статусе ECOG 0–1, имеющейся информации о наличии или отсутствии клинически значимого генетического нарушения (EGFR, ALK, ROS1, BRAF, RET и т.д.) и уровне экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках. В случае же имеющегося дефицита времени для принятия решения, быстрого клинического прогрессирования заболевания, неудовлетворительного общего состояния пациента мы предлагаем следующий алгоритм действий (рис. 1).

Принципиальным моментом является выделение группы пациентов без курения в анамнезе и проведение у них молекулярно-генетической диагностики на наличие активирующих мутаций. Учитывая, что в любом случае лечение начинается с химиотерапевтического этапа или комбинированного лечения (у пациентов с плоскоклеточным раком легкого, курильщиков), то определение экспрессии PD-L1 становится необязательным. Дискуссионным вопросом остается выбор между монорежимом химиотерапии или с добавлением карбоплатина. Предпочтительным видится начало с полихимиотерапии с карбоплатиносодержащим дуплетом, однако, как альтернативное решение, возможно проведение первого курса химиотерапии одним препаратом и в случае хорошей переносимости лечения добавления карбоплатина в дальнейшем. Дополнительным аргументом к началу лечения в рассматриваемой ситуации с химиотерапии являются данные исследований о хорошей переносимости и лучшей эффективности комбинированного лечения (таргетной и химиотерапии) у пациентов с активирующей мутацией гена *EGFR* [32]. Еще одним важным вопросом является время добавления к схеме лечения иммунотерапии. В настоящий момент имеются данные об изменении / повышении показателя экспрессии PD-L1 после проведения двух курсов химиотерапии как на опухолевых [33, 34], так и на иммунных клетках [33]. Таким образом, после второго курса химиотерапии появляется обоснованная возможность добавить к схеме лечения иммуноонкологический препарат или перейти на монотерапию ингибитором контрольных точек. Предпочтительным вариантом начала

лечения у пациентов-курильщиков с плоскоклеточным гистологическим вариантом опухоли является проведение иммунохимиотерапии. Актуальность данной опции связана еще и с большей частотой объективных эффектов у пациентов, получающих иммунохимиотерапию, по сравнению с теми, кто получает только химиотерапию [4]. Это позволяет с большей вероятностью и быстрее обеспечить контроль за развитием опухолевого процесса. Суммируя вышесказанное, в нестандартной ситуации у тяжелого контингента больных при реализации подобного подхода у пациента и врача появляется шанс добиться быстрого контроля над развитием заболевания, получить запас времени и по мере получения дополнительной информации переключиться на более предпочтительные варианты терапии.

Заключение

В эру бурного развития иммунотерапии, появления новых таргетных препаратов, расширения панели обязательных к тестированию генетических маркеров эффективности терапии в определенных трудных ситуациях остается место для химиотерапии, позволяющей соблюсти баланс между эффективностью лечения и развитием побочных явлений. Существующие клинические рекомендации неспособны охватить весь спектр возможного развития заболевания, и индивидуальный подход позволяет добиться наилучших результатов.

Список литературы / References

1. Shi Y., Gu F., Hou L., Hu Y. Self-reported depression among patients with non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer*. 2015 May; 6 (3): 334–337. Published online 2015 Apr 24. DOI: 10.1111/1759-7714.12179.
2. Kovacevic T., Zaric B., Bokan D., Stanic J., Perin B. Influence of anxiety and depression on one-year survival in lung cancer patients. *European Respiratory Journal* 2016 48: PA3073; DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.PA3073.
3. Socinski M. A., Jotte R. M., Cappuzzo F., et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018; 378 (24): 2288–2301. DOI: 10.1056/NEJMoa1716948.
4. Paz-Ares L., Vicente D., Tafresh A., Robinson A., Soto Parra H., Mazieres J., Hermes B., Cicin I., Medgyassay B., Rodriguez-Cid J., et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *JTO*, V 15, Issue 10, P. 1657–1669, October, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.06.015>.

5. Robert Jotte, Federico Cappuzzo, Ihor Vynnychenko, Daniil Stroyakovskiy, Delvys Rodríguez-Abreu, Maen Hussein, Ross Soo, Henry J. Conter, Toshiyuki Kozuki, Kuan-Chieh Huang, Vilma Graupner, Shawn W. Sun, Tien Hoang, Helen Jessop, Mark McClelland, Marcus Ballinger, Alan Sandler, Mark A. Socinski Atezolizumab in Combination With Carboplatin and Nab-Paclitaxel in Advanced Squamous NSCLC (IMpower131): Results From a Randomized Phase III Trial. *JTO*. V15. Issue 8. P. 1351–1360, August 01, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.03.028>
6. Gadgeel S., Rodríguez-Abreu D., Speranza G., Esteban E., Felip E., Dómine M., Hui R., Hochmair M.J., Clingan P., Powell S.F., Cheng S.Y., Bischoff H.G., Peled N., Grossi F., Jennens R.R., Reck M., Garon E.B., Novello S., Rubio-Viqueira B., Boyer M., Kurata T., Gray J.E., Yang J., Bas T., Pietanza M.C., Garassino M.C. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2020 May 10; 38 (14): 1505–1517. DOI: 10.1200/JCO.19.03136. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32150489.
7. Martin Reck, Delvys Rodríguez-Abreu, Andrew G. Robinson, Rina Hui, Tibor Csösz, Andrea Fülöp, Maya Gottfried, Nir Peled, Ali Tafreshi, Sinead Cuffe, Mary O'Brien, Suman Rao, Katsuyuki Hotta, Kristel Vandormael, Antonio Riccio, Jing Yang, M. Catherine Pietanza, and Julie R. Brahmer. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *Journal of Clinical Oncology* 2019 37: 7, 537–546. DOI: 10.1200/JCO.18.00149.
8. Roy S. Herbst, M.D., Ph.D., Giuseppe Giaccone, M.D., Ph.D., Filippo de Marinis, M.D., Niels Reinmuth, M.D., Alain Vergnenegre, M.D., Carlos H. Barrios, M.D., Masahiro Morise, M.D., Enriqueta Felip, M.D., Zoran Andric, M.D., Sarayut Geater, M.D., Mustafa Özgüroğlu, M.D., Wei Zou, Ph.D., et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med* 2020; 383: 1328–1339. DOI: 10.1056/NEJMoa1917346.
9. West H., McCleod M., Hussein M., Morabito A., Rittmeyer A., Conter H. J., Kopp H.G., Daniel D., McCune S., Mekhail T., Zer A., Reinmuth N., Sadiq A., Sandler A., Lin W., Ochi Lohmann T., Archer V., Wang L., Kowanetz M., Cappuzzo F. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial *Lancet Oncol*. 2019 Jul; 20 (7): 924–937. DOI: 10.1016/S1473-2101(19)30167-6. Epub 2019 May 20.
10. Moiseyenko V.M., Prosenko S.A., Levchenko E.V. et al. High efficacy of first-line gefitinib in non-Asian patients with EGFR-mutated lung adenocarcinoma. *Onkologiya*. 2010. Vol. 33. P. 231–238. DOI: 10.1159/000302729.
11. Поляков И.С., Имянитов Е.Н. Молекулярная патология рака легкого: клинические аспекты. *Сибирский онкологический журнал*. 2013; 1 (6): 48–55. УДК: 616.24–006.6:576.3. Polyakov I.S., Imyaninov E.N. Molecular pathology of lung cancer: clinical aspects. *Siberian journal of oncology*. 2013; 1 (6): 48–55. UDC: 616.24–006.6:576.3.
12. Marchetti A., Felicioni L., Malatesta S. et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer harboring BRAF mutations. *J. Clin. Oncol*. 2011. Vol. 29. P. 3574–3579.
13. Zhao W., Choi Y.L., Song J.Y., Zhu Y., Xu Q., Zhang F., et al. ALK, ROS1 and RET rearrangements in lung squamous cell carcinoma are very rare. *Lung Cancer*. 2016; 94: 22–27. DOI: 10.1016/j.lungcan.2016.01.011.
14. Mamesaya N., Nakashima K., Naito T., Nakajima T., Endo M., Takahashi T. ALK-rearranged lung squamous cell carcinoma responding to alectinib: a case report and review of the literature. *BMC Cancer*. 2017; 17: 471. Published online 2017 Jul 6. DOI: 10.1186/s12885-017-3468-1.
15. Cheung A., Tong J., Chung L., Chau S., Ng C., Wan I., To K. et al. EGFR mutation exists in squamous cell lung carcinoma. *Pathology*, Volume 52, Issue 3, April 2020, Pages 323–328. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2019.12.003>
16. Lisberg A., Cummings A., Goldman J.W., et al. A Phase II Study of Pembrolizumab in EGFR-Mutant, PD-L1+, Tyrosine Kinase Inhibitor Naïve Patients with Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2018; 13 (8): 1138–1145. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.03.035>
17. Oshima Y., Tanimoto T., Yuji K., Tojo A. EGFR-TKI-Associated Interstitial Pneumonitis in Nivolumab-Treated Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2018; 4 (8): 1112–1115. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.4526.
18. Liang H., Liu X., Wang M. Immunotherapy combined with epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer treatment. *Onco Targets Ther*. 2018; 11: 6189–6196. <https://doi.org/10.2147/OTT.S178497>
19. Ahn M.J., Yang J., Yu H., et al. 136O: Osimertinib combined with durvalumab in EGFR-mutant non-small cell lung cancer: Results from the TATTON phase Ib trial. *J Thorac Oncol*. 2016; 11 (4, Supplement): S115. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1556-0864\(16\)30246-5](https://doi.org/10.1016/S1556-0864(16)30246-5)
20. Schoenfeld A. J., Arbour K. C., Rizvi H., et al. Severe immune-related adverse events are common with sequential PD-(L)1 blockade and osimertinib. *Ann Oncol*. 2019; 30 (5): 839–844. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz077>
21. Spigel D., Reynolds C., Waterhouse D., Garon E.B., Chandler J., Babu S., Thurmes P., Spira A., et al. Phase 1/2 Study of the Safety and Tolerability of Nivolumab Plus Crizotinib for the First-Line Treatment of Anaplastic Lymphoma Kinase Translocation –Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (CheckMate 370). *Journal of Thoracic Oncology*, Volume 13, Issue 5, May 2018, Pages 595–597. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.02.022>
22. Felip E., de Braud F.G., Maur M., et al. Ceritinib plus nivolumab in patients with advanced ALK-rearranged non-small cell lung cancer: results of an open-label, multicenter, phase 1B study. *J Thorac Oncol*. 2020; 15: 392–403. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.10.006>
23. Mazieres J., Dilon A.E., Mhanna L., et al. Efficacy of immune-checkpoint inhibitors (ICI) in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients harboring activating molecular alterations (ImmunoTarget). *J Clin Oncol*. 2018; 36 (15_suppl): 9010–9010. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz167>
24. Gainor J.F., Shaw A.T., Sequist L.V., et al. EGFR Mutations and ALK Rearrangements Are Associated with Low Response Rates to PD-1 Pathway Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis. *Clin Cancer Res*. 2016; 22 (18): 4585–4593. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-3101.
25. Lee C. K., Man J., Lord S., et al. Checkpoint Inhibitors in Metastatic EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer-A Meta-Analysis. *J Thorac Oncol*. 2017; 12 (2): 403–407. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.10.007>
26. Dudnik E., Peled N., Nechushtan H., et al. BRAF Mutant Lung Cancer: Programmed Death Ligand 1 Expression, Tumor Mutational Burden, Microsatellite Instability Status, and Response to Immune Check-Point Inhibitors. *J Thorac Oncol*. 2018; 13 (8): 1128–1137. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.04.024>
27. Planchard D., Smit E.F., Groen H.J.M., et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1307–16. [https://doi.org/10.1016/S1473-2101\(17\)30679-4](https://doi.org/10.1016/S1473-2101(17)30679-4)
28. Reck M., Rodríguez-Abreu D., Robinson A.G., et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375 (19): 1823–1833. DOI: 10.1056/NEJMoa1606774.
29. Gridelli C., Arzoozi A., Le Chevalier T., et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an European Experts Panel. *Ann Oncol* 2004; 15: 419–426. DOI: 10.1093/annonc/mdh087.
30. Quoix E., Zalcman G., Oster J. P. et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378: 1079–1088. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60780-0.
31. Zukin M., Barrios C.H., Pereira J.R., et al. Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2849–2853. DOI: 10.1200/JCO.2012.48.1911.
32. Yang J., Cheng Y., Murakami H., Enatsu S., Puri T., Orlando M. et al. A Randomized Phase 2 Study of Gefitinib With or Without Pemetrexed as First-line Treatment in Nonsquamous NSCLC with EGFR Mutation: Final Overall Survival and Biomarker Analysis. *Journal of Thoracic Oncology* Vol. 15 No. 1: 91–100. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.09.008>
33. Guo L., Song P., Xue X., Guo C., Han L., Fang Q., Ying J., Gao S., Li W. Variation of Programmed Death Ligand 1 Expression After Platinum-based Neoadjuvant Chemotherapy in Lung Cancer. *J Immunother*. 2019 Jul-Aug; 42 (6): 215–220. Published online 2019 May 28. DOI: 10.1097/JCI.0000000000000275.
34. Junghoon Shin, Jin-Haeng Chung, Se Hyun Kim, Kyu Sang Lee, Koung Jin Suh, Ji Yun Lee, Ji-Won Kim, Jeong-Ok Lee, Jin-Won Kim, Yu-Jung Kim, Keun-Wook Lee, Jee Hyun Kim, Soo-Mee Bang, Jong-Seok Lee. Effect of Platinum-Based Chemotherapy on PD-L1 Expression on Tumor Cells in Non-small Cell Lung Cancer. *Cancer Res Treat*. 2019 Jul; 51 (3): 1086–1097. Published online 2018 Nov 5. DOI: 10.4143/crt.2018.537.

Статья поступила / Received: 14.04.22
Получена после рецензирования / Revised: 25.05.22
Принята в печать / Accepted: 29.05.22

Сведения об авторах

Юдин Денис Иванович, к.м.н., с.н.с.¹. E-mail: yudinden@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0620-2696

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., проф. кафедры², зав. отделением онкологическим лекарственными методами лечения (химиотерапевтическое) № 17¹. E-mail: lkoskos@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4469-502X

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²Кафедра онкологии и лучевой терапии лечебного факультета ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Юдин Денис Иванович. E-mail: yudinden@mail.ru

About authors

Yudin Denis I., PhD Med, senior researcher¹. E-mail: yudinden@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0620-2696

Laktionov Konstantin K., DM Sci (habil.), professor at Dept of Oncology and Radiation Therapy of Therapeutic Faculty², head of Dept of Oncological Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapeutic) No. 17¹. E-mail: lkoskos@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4469-502X

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Corresponding author: Yudin Denis I. E-mail: yudinden@mail.ru

Для цитирования: Юдин Д.И., Лактионов К.К. Есть ли место химиотерапии в первой линии лечения метастатического НМРЛ в эпоху иммунотерапии? *Медицинский алфавит*. 2022; (13): 18–21. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-13-18-21>

For citation: Yudin D.I., Laktionov K.K. Is there a place for chemotherapy in first line of treatment for metastatic NSCLC in era of immunotherapy? *Medical alphabet*. 2022; (13): 18–21. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-13-18-21>