DOI: https://doi.org/10.17650/2949-5857-2026-16-2-81-87

CC BY 4.0

Отдаленные результаты лечения пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого при развитии иммуноопосредованных нежелательных явлений в реальной клинической практике

Д.И. Юдин, К.К. Лактионов, И.А. Джанян

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Денис Иванович Юдин *yudinden@mail.ru*

Введение. Негативная сторона лечения ингибиторами иммунных контрольных точек для пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) – развитие иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ).

Цель исследования – определение взаимосвязи между развитием иоНЯ и общей выживаемостью (ОВ), выживаемостью без прогрессирования (ВБП) у пациентов с метастатическим НМРЛ, получающих иммунотерапию.

Материалы и методы. В исследование включены данные о лечении пациентов с метастатическим НМРЛ, получивших иммунотерапию в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина с 2015 по 2023 г. Больные разделены на 2 группы: с развитием иоНЯ (1-я группа) и без них (2-я группа). Первичными конечными точками исследования стали ОВ и ВБП. С целью коррекции ошибки бессмертия выполнен лэндмарк-анализ.

Результаты. В исследование включен 461 пациент. У 138 больных развились иоНЯ разной степени тяжести (1-я группа), у 323 пациентов иоНЯ не отмечены (2-я группа). Медиана времени наблюдения составила 60,7 мес. При условии дожития до 16-го месяца от начала иммунотерапии медиана ОВ пациентов 1-й и 2-й групп составила 70 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 39,93–100,06) против 45,4 мес (95 % ДИ 38,78–52,01) соответственно (p = 0,048). При лэндмарк-анализе медиана ВБП при условии дожития до 6,5 мес в 1-й группе составила 16,7 мес (95 % ДИ 1,25–32,14) против 20,6 мес (95 % ДИ 14,98–26,21) во 2-й группе (p = 0,942).

Заключение. При выполнении лэндмарк-анализа выявлено, что развитие иоНЯ у пациентов с метастатическим НМРЛ на фоне иммунотерапии ассоциируется с лучшими показателями ОВ.

Ключевые слова: отдаленный результат, немелкоклеточный рак легкого, иммуноопосредованное нежелательное явление, иммунотерапия, глюкокортикостероид

Для цитирования: Юдин Д.И., Лактионов К.К., Джанян И.А. Отдаленные результаты лечения пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого при развитии иммуноопосредованных нежелательных явлений в реальной клинической практике. Хирургия и онкология 2026;16(2):81–7.
DOI: https://doi.org/10.17650/2949-5857-2026-16-2-81-87

Long-term real-world outcomes in patients with metastatic non-small cell lung cancer and immune-mediated adverse events

D.I. Yudin, K.K. Laktionov, I.A. Djanyan

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacts: Denis Ivanovich Yudin *yudinden@mail.ru*

Background. The negative side of immunotherapy with immune checkpoint inhibitors for patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) is the development of immune-mediated adverse events (imAE).

Aim. To determine the association between imAE and overall survival (OS), progression-free survival (PFS) in patients with metastatic NSCLC receiving immunotherapy.
Materials and methods. The study included data on treatment of patients with metastatic NSCLC who received immunotherapy at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology between 2015 and 2023. The patients were divided into two groups: those who developed any grade imAE and those who did not. The primary endpoints of the study were PFS and OS. Landmark analysis was performed to avoid immortal time bias.
Results. The study included 461 patients. Any grade imAE occurred in 138 patients, while 323 patients did not experience imAE. The median follow-up time was 60.7 months. For the patients with and without imAE in a 16-month landmark analysis, median OS was 70.0 months (95 % confidence interval (CI) 39.93–100.06) and 45.4 months (95 % CI 38.78–52.01) ($p = 0.048$), respectively. And in a 6.5-month landmark analysis, median PFS was 16.7 months (95 % CI 1.25–32.14) and 20.6 months (95 % CI 14.98–26.21) ($p = 0.942$) for patients with and without imAE, respectively.
Conclusion. Immune-mediated adverse events during immunotherapy in patients with metastatic NSCLC are associated with better overall survival when a landmark analysis was applied.

Keywords: long-term outcomes, non-small cell lung cancer, immune-mediated adverse events, immunotherapy, corticosteroids

For citation: Yudin D.I., Laktionov K.K., Djanyan I.A. Long-term real-world outcomes in patients with metastatic non-small cell lung cancer and immune-mediated adverse events. Khirurgiya i onkologiya = Surgery and Oncology 2026;16(2): 81–7. (In Russ.).
DOI: https://doi.org/10.17650/2949-5857-2026-16-2-81-87

Введение

Появление ингибиторов контрольных точек (ИКТ) иммунитета в арсенале онкологов произвело настоящую революцию, в том числе и для пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Однако увеличение 5-летней общей выживаемости (ОВ) сопровождалось и появлением нового класса нежелательных явлений – иммуноопосредованных, которые могут поражать любой орган и систему. Согласно опубликованным данным, частота иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ) III–IV степени при моноиммунотерапии НМРЛ составляет от 9,4 до 27 % [1–8]. В случае использования комбинированных режимов частота иоНЯ III–IV степени возрастает до 13,3–57,3 % [9–11], достигая 32,8–62,4 % при использовании двойной иммунотерапии [12–14]. Основой коррекции иоНЯ служит применение кортикостероидов с целью иммуносупрессии, эффективность этой терапии зависит от дозы и срока начала лечения. Наличие эффекта иммуносупрессии предполагает возможное снижение эффективности ИКТ. Сегодня имеются работы, авторы которых делают вывод о снижении эффективности лечения при применении кортикостероидов с целью коррекции осложнений, связанных с течением опухолевого заболевания, например 2 метаанализа 2020 и 2021 гг. [15, 16]. При этом в обоих исследованиях не наблюдается снижения эффективности иммунотерапии при применении кортикостероидов с целью коррекции иоНЯ. Более того, в настоящий момент появились данные о преимуществе в отдаленных результатах лечения именно у пациентов с развившимися иоНЯ по сравнению с пациентами без таковых [17, 18]. Таким образом, в данное время наблюдается окончательно не разрешенная двойственность в отношении развития иоНЯ и влияния применения иммуносупрессивных препаратов на эффективность ИКТ иммунитета.

Цель исследования – оценить взаимосвязь между развитием иоНЯ и ОВ, выживаемостью без прогрессирования (ВБП) у пациентов с метастатическим НМРЛ, получающих иммунотерапию в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы

В ретроспективное одноцентровое исследование включены данные о лечении пациентов с метастатическим НМРЛ, получавших иммунотерапию в монорежиме анти-PD1/PD-L1-препаратами или в комбинации с химиотерапией и/или анти-CTLA-4-препаратами в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 2015 по 2023 г. Дата сбора данных – 28.02.2025. В зависимости от развития иоНЯ или его отсутствия (по данным записей лечащего врача в первичной медицинской документации) пациенты разделены на 2 группы (1-я и 2-я группы соответственно). Оценку иоНЯ проводили согласно Общим терминологическим критериям нежелательных явлений Национального института рака США версии 4.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v.4.0, NCI CTCAE v. 4.0). Первичными конечными точками исследования выбраны ВБП, определяемая как время от начала иммунотерапии до прогрессирования заболевания или смерти, а также ОВ – время от начала иммунотерапии до смерти пациента. Факт прогрессирования заболевания устанавливал лечащий врач на основании критериев iRECIST 1.1 по результатам контрольной компьютерной или магнитно-резонансной томографии в рамках рутинной практики, в этом случае датой прогрессирования считали дату исследования. Отмену иммунотерапии из-за иоНЯ не считали прогрессированием. Пациенты без события в анализе цензурировались по дате последнего контакта. Все пациенты подписали разрешение на использование

медицинской информации для проведения научного исследования.

Статистический анализ. Исходные клинические и демографические характеристики всех включенных пациентов проанализированы с использованием описательной статистики. Для категориальных показателей представлена численность пациентов (*n*) и доля в % от общей численности в группе, для количественных признаков – среднее значение, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значения. Анализ выживаемости проводили методом Каплана–Майера. Различия считали значимыми при $p < 0{,}05$. С помощью пропорциональной модели Кокса в группах оценивали отношение рисков (ОР) и доверительные интервалы (ДИ). Для коррекции ошибки бессмертия проведен лэндмарк-анализ. Точки лэндмарка выбраны с учетом медианы ВБП и медианы ОВ всех включенных в исследование пациентов (от начала иммунотерапии). Медиана ОВ в общей выборке составила 16,4 мес (95 % ДИ 13,44–19,35), медиана ВБП – 6,5 мес (95 % ДИ 5,54–7,46). Таким образом, выбрана точка лэндмарк-анализа ОВ 16 мес, ВБП – 6,5 мес. Соответственно, 229 пациентов исключены из анализа ОВ (*n* = 232) и 229 пациентов – из анализа ВБП (*n* = 232). Пациенты без иоНЯ в выбранном временном промежутке включены во 2-ю группу даже при развитии у них иоНЯ в дальнейшем (20 пациентов в лэндмарк-анализе ОВ и 41 – в лэндмарк-анализе ВБП). В качестве инструмента статистического анализа использовали программу IBM SPSS Statistics 27.

Результаты

В исследование включен 461 пациент с распространенным НМРЛ. Медиана времени до развития первого иоНЯ без учета его тяжести составила 3 (0,25–54,1) мес. В 1-ю группу – с иоНЯ любой степени тяжести – вошли 138 пациентов, 35 из них проводилась системная терапия глюкокортикостероидами для коррекции иоНЯ III–IV степени. Вторую группу составили 323 пациента, у которых в продолжение всего анализа не отмечалось каких-либо иоНЯ. Медиана времени наблюдения за пациентами на момент сбора данных составила 60,7 мес. Схема отбора пациентов представлена на рис. 1.

В табл. 1 отражены клинические и демографические особенности пациентов, включенных в исследование.

По рассматриваемым характеристикам группы оказались сопоставимы по возрасту, полу, опыту курения, общему состоянию по шкале ECOG, гистотипу опухоли, экспрессии PD-L1, наличию метастазов в печени и головном мозге. Отмечено, что в 1-й группе больше пациентов получили иммунотерапию в 1-й линии лечения по сравнению со 2-й группой (55 % против 36 %). В 1-й группе пациентов с метастатическим поражением костей было меньше (16 % против 31 %).

На момент оценки данных медиана ОВ всей популяции пациентов составила 16,4 мес (95 % ДИ 13,44–19,35), медиана ВБП – 6,5 мес (95 % ДИ 5,54–7,46). После оценки больных по 2 сформированным группам проведен лэндмарк-анализ ВБП и ОВ (рис. 2 и 3).

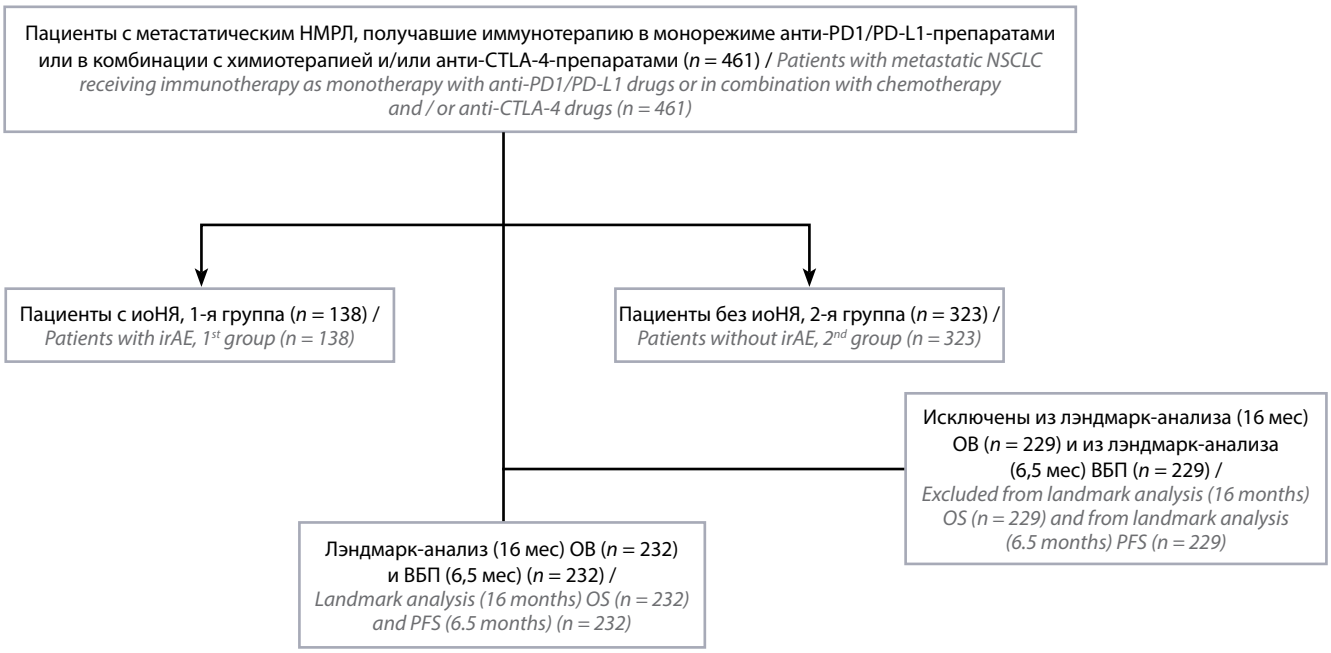


Рис. 1. *Блок-схема отбора пациентов для исследования. НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого; иоНЯ – иммуноопосредованные нежелательные явления; ОВ – общая выживаемость; ВБП – выживаемость без прогрессирования*

Fig. 1. *Flowchart of patient selection for the study. NSCLC – non-small cell lung cancer; imAE – immune-mediated adverse events; OS – overall survival; PFS – progression-free survival*

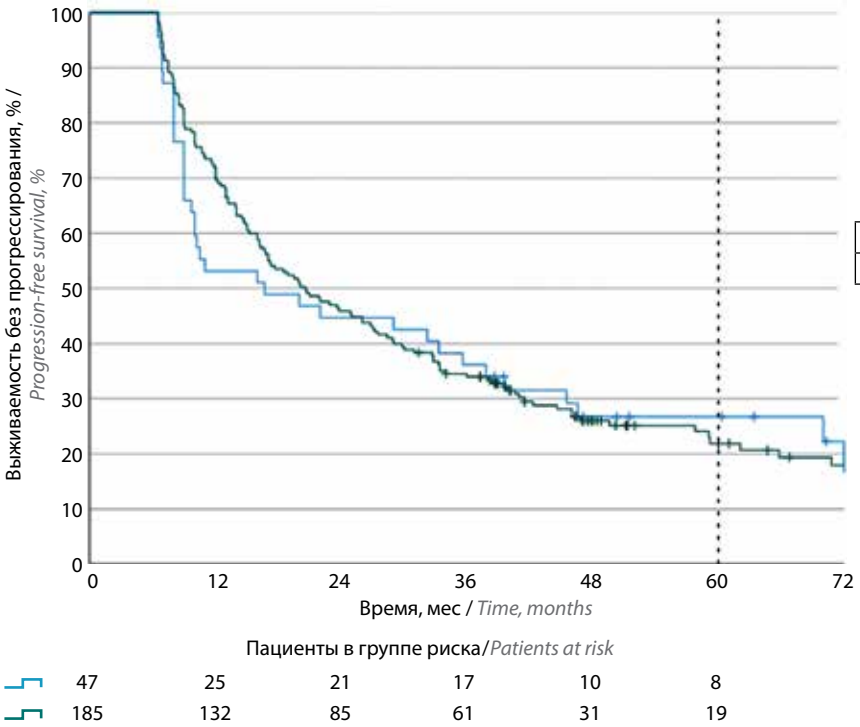
Таблица 1. *Демографические и клинические характеристики пациентов с иммуноопосредованными нежелательными явлениями (иоНЯ) и без таковых*

Table 1. *Demographic and clinical characteristics of the patients with immune-mediated adverse events (irAE) and without them*

Характеристика Characteristic	1-я группа (с иоНЯ), *n* = 138 1st group (with irAE), *n* = 138	2-я группа (без иоНЯ), *n* = 323 2nd group (without irAE), *n* = 323
Средний возраст ± стандартное отклонение (мин.–макс.), лет Mean age ± standard deviation (min–max), years	61,34 ± 9,7 (25–81)	60,07 ± 10,56 (20–86)
Пол, *n* (%): Sex, *n* (%): мужской male женский female	 99 (72) 39 (28)	 237 (73) 86 (27)
Курение, *n* (%): Smoking status, *n* (%): да current/former нет never	 97 (70) 41 (30)	 228 (70) 95 (30)
ECOG-статус, *n* (%): Status ECOG, *n* (%): 0 1 2–3	 12 (9) 114 (82) 12 (9)	 35 (10) 229 (70) 59 (20)
Гистотип, *n* (%): Histology, *n* (%): аденокарцинома adenocarcinoma плоскоклеточный рак squamous cell carcinoma	 73 (53) 65 (47)	 189 (58) 134 (42)
Экспрессия PD-L1, *n* (%): PD-L1 expression, *n* (%): <1 % ≥1 % неизвестно unknown	 16 (11) 49 (36) 73 (53)	 42 (13) 107 (33) 174 (54)
Линия лечения, *n* (%): Treatment line, *n* (%): 1 ≥2	 77 (55) 61 (45)	 118 (36) 205 (64)
Наличие метастазов в головной мозг, *n* (%) Brain metastases, *n* (%)	19 (13)	60 (18)
Наличие метастазов в печень, *n* (%) Liver metastases, *n* (%)	20 (14)	43 (13)
Наличие метастазов в кости, *n* (%) Bone metastases, *n* (%)	22 (16)	100 (31)

По результатам лэндмарк-анализа медиана ВБП при условии дожития до 6,5 мес в 1-й группе составила 16,7 мес (95 % ДИ 1,25–32,14) против 20,6 мес (95 % ДИ 14,98–26,21) во 2-й. Пятилетняя ВБП достигла 26,7 и 21,9 % соответственно. ОР по факту прогрессирования или смерти после 6,5 мес от начала иммунотерапии составило 1,01 (95 % ДИ 0,7–1,46); $p = 0,942$.

В 1-й группе пациентов медиана ОВ при условии дожития до 16 мес с начала иммунотерапии оказалась выше, чем среди больных 2-й группы: 70 мес (95 % ДИ 39,93–100,06) против 45,4 мес (95 % ДИ 38,78–52,01) соответственно. Пятилетняя ОВ составила 54,8 и 35,0 % соответственно. При этом ОР по ОВ от соответствующего лэндмарка достигло 0,66 (95 % ДИ 0,44–0,99) в пользу пациентов с иоНЯ; $p = 0,048$.

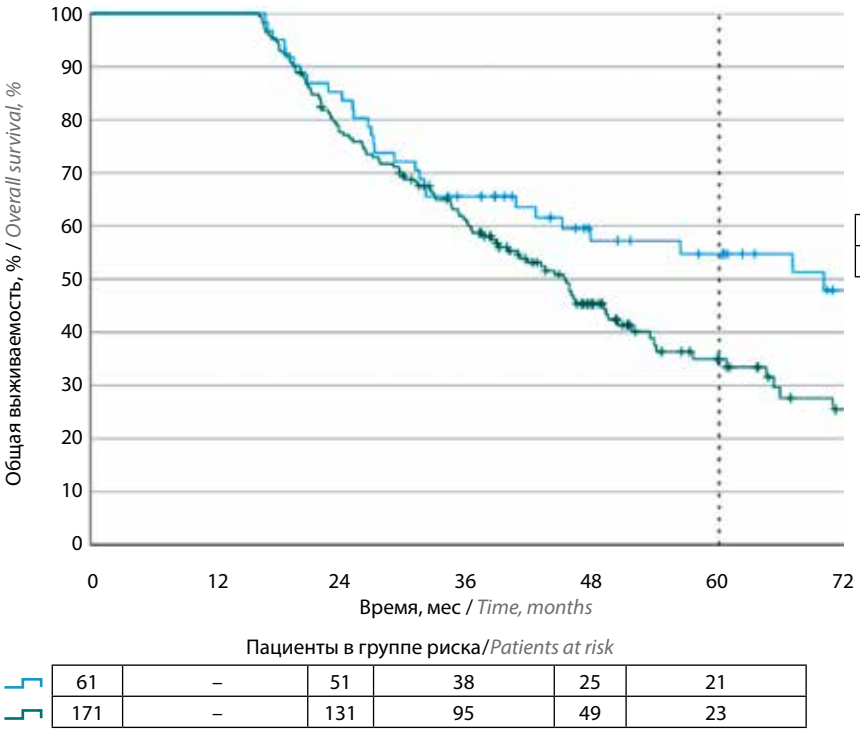


1-я группа / 1st group
2-я группа / 2nd group

	Медиана ВБП (95 % ДИ), мес / PFS median (95 % CI), months	Пятилетняя ВБП, % / Five-year PFS, %	Отношение рисков (95 % ДИ) / Hazard ratio (95 % CI)
	16,7 (1,25–32,14)	26,7	1,01 (0,7–1,46)
	20,6 (14,98–26,21)	21,9	

Рис. 2. *Лэндмарк-анализ выживаемости без прогрессирования (ВБП) при условии дожития до 6,5 мес пациентов 1-й (с иммуноопосредованными нежелательными явлениями, иоНЯ) и 2-й (без иоНЯ) групп. ДИ — доверительный интервал*

Fig. 2. *Six and a half-month landmark analysis of progression-free survival (PFS) in patients of the 1st (with immune-mediated adverse events, imAE) and 2nd (without imAE) groups. CI — confidence interval*



1-я группа / 1st group
2-я группа / 2nd group

	Медиана ОВ (95 % ДИ), мес / OS median (95 % CI), months	Пятилетняя ОВ, % / Five-year OS, %	Отношение рисков (95 % ДИ) / Hazard ratio (95 % CI)
	70 (39,93–100,06)	54,8	0,66 (0,44–0,99)
	45,4 (38,78–52,01)	35	

Рис. 3. *Лэндмарк-анализ общей выживаемости (ОВ) при условии дожития до 16 мес пациентов 1-й (с иммуноопосредованными нежелательными явлениями, иоНЯ) и 2-й (без иоНЯ) групп. ДИ — доверительный интервал*

Fig. 3. *Sixteen-month landmark analysis of overall survival (OS) rates in patients of the 1st (with immune-mediated adverse events, imAE) and 2nd (without imAE) groups. CI — confidence interval*

Обсуждение

Основываясь на имеющемся опыте, можно сказать, что развитие иоНЯ не только негативный фактор безопасности, но и, возможно, суррогатный положительный маркер потенциальной эффективности иммунотерапии ИКТ. Эти выводы основываются как на результатах регистрационных рандомизированных исследований, так и на данных исследований реальной клинической практики. Так, по данным окончательного анализа исследования CheckMate 227, среди пациентов с серьезными иоНЯ, прекративших лечение ниволумабом и ипилимумабом, показатель 5-летней ОВ составил 39 %, при этом в группе пациентов двойной иммунотерапии он остался на уровне 24 % [19]. В целом ряде исследований реальной клинической практики мы также видим преимущество как по ВБП, так и по ОВ у пациентов с развившимися иоНЯ [17, 20, 21]. В исследовании 2020 г. среди итальянской популяции пациентов (n = 1959), получавших ниволумаб по поводу метастатического НМРЛ (в нашем исследовании также присутствует большая группа пациентов, получавших ниволумаб), иоНЯ развились у 17,8 %. У этих больных отмечалось увеличение медианы ВБП (6,0 мес (95 % ДИ 4,9–7,1) против 3,0 мес (95 % ДИ 2,8–3,2); p <0,0001) и медианы ОВ (16,7 мес (95 % ДИ 13,5–19,9) против 9,4 мес (95 % ДИ 8,4–10,4); p <0,00001) [22]. В некоторых исследованиях наблюдалось только достоверное увеличение ВБП [23]. В нашей работе при лэндмарк-анализе по ОВ (при условии дожития до 16 мес) получены статистически значимые различия между группами (ОР 0,66; 95 % ДИ 0,44–0,99), а при анализе ВБП (при условии дожития до 6,5 мес) различия между группами не были статистически значимы (ОР 1,01; 95 % ДИ 0,7–1,46).

Безусловно, ретроспективный характер исследования, особенности сбора информации, использование различных препаратов и схем лечения, особенности и ограничения лэндмарк-анализа (например, характеристики пациентов, доживших до точки лэндмарка, могут отличаться от характеристик тех, кто не дожил) должны учитываться при интерпретации данных нашего исследования реальной клинической практики. В связи с этим очень важно принимать во внимание результаты других исследований на схожих популяциях пациентов.

Заключение

Развитие иоНЯ у пациентов с метастатическим НМРЛ на фоне иммунотерапии ассоциируется с лучшими показателями ОВ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Borghaei H., Gettinger S., Vokes E.E. et al. Five-year outcomes from the randomized, phase III trials CheckMate 017 and 057: nivolumab *versus* docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2021;39(7):723–33. DOI: 10.1200/JCO.20.01605. Erratum in: J Clin Oncol 2021;39(10):1190. DOI: 10.1200/JCO.21.00546
2. Herbst R.S., Garon E.B., Kim D.W. et al. Five-year survival update from KEYNOTE-010: pembrolizumab *versus* docetaxel for previously treated, programmed death-ligand 1-positive advanced NSCLC. J Thorac Oncol 2021;16(10):1718–32. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.05.001
3. Mazieres J., Rittmeyer A., Gadgeel S. et al. Atezolizumab *versus* docetaxel in pretreated patients with NSCLC: final results from the randomized phase 2 POPLAR and phase 3 OAK clinical trials. J Thorac Oncol 2021;16(1):140–50. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.09.022
4. Ardizzoni A., Azevedo S., Rubio-Viqueira B. et al. Final results from TAIL: updated long-term efficacy of atezolizumab in a diverse population of patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer. J Immunother Cancer 2022;10(11):e005581. DOI: 10.1136/jitc-2022-005581
5. Miura S., Nishio M., Akamatsu H. et al. Effectiveness and safety of atezolizumab monotherapy in previously treated japanese patients with unresectable advanced or recurrent NSCLC: a multicenter, prospective, observational study (J-TAIL). JTO Clin Res Rep 2023;4(3):100484. DOI: 10.1016/j.jtocrr.2023.100484
6. Reck M., Rodríguez-Abreu D., Robinson A.G. et al. Five-year outcomes with pembrolizumab *versus* chemotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score ≥50. J Clin Oncol 2021;39(21):2339–49. DOI: 10.1200/JCO.21.00174
7. Rizvi N.A., Cho B.C., Reinmuth N. et al.; MYSTIC Investigators. Durvalumab with or without tremelimumab *versus* standard chemotherapy in first-line treatment of metastatic non-small cell lung cancer: the MYSTIC phase 3 randomized clinical trial. JAMA Oncol 2020;6(5):661–74. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.0237. Erratum in: JAMA Oncol 2020;6(11):1815. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.5538
8. Carbone D.P., Reck M., Paz-Ares L. et al.; CheckMate 026 Investigators. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2017;376(25):2415–26. DOI: 10.1056/NEJMoa1613493
9. Novello S., Kowalski D.M., Luft A. et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in squamous non-small-cell lung cancer: 5-year update of the phase III KEYNOTE-407 study. J Clin Oncol 2023;41(11):1999–2006. DOI: 10.1200/JCO.22.01990
10. Gogishvili M., Melkadze T., Makharadze T. et al. Cemiplimab plus chemotherapy *versus* chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. Nat Med 2022;28(11):2374–80. DOI: 10.1038/s41591-022-01977-y
11. Socinski M.A., Nishio M., Jotte R.M. 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):1909–24. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.07.009
12. Hellmann M.D., Paz-Ares L., Bernabe Caro R. et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2019;381(21):2020–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1910231

13. Ready N.E., Audigier-Valette C., Goldman J.W. et al. First-line nivolumab plus ipilimumab for metastatic non-small cell lung cancer, including patients with ECOG performance status 2 and other special populations: CheckMate 817. J Immunother Cancer 2023;11(2):e006127. DOI: 10.1136/jitc-2022-006127
14. Boyer M., Şendur M.A.N., Rodríguez-Abreu D. et al.; KEYNOTE-598 Investigators. Pembrolizumab plus ipilimumab or placebo for metastatic non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score ≥50 %: randomized, double-blind phase III KEYNOTE-598 study. J Clin Oncol 2021;39(21):2327–38. DOI: 10.1200/JCO.20.03579
15. Petrelli F., Signorelli D., Ghidini M. et al. Association of steroids use with survival in patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. Cancers (Basel) 2020;12(3):546. DOI: 10.3390/cancers12030546
16. Wang Y., Yang M., Tao M. et al. Corticosteroid administration for cancer-related indications is an unfavorable prognostic factor in solid cancer patients receiving immune checkpoint inhibitor treatment. Int Immunopharmacol 2021;99:108031. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.108031
17. Hayashi H., Nishio M., Akamatsu H. et al. Association between immune-related adverse events and atezolizumab in previously treated patients with unresectable advanced or recurrent non-small cell lung cancer. Cancer Res Commun 2024;4(11):2858–67. DOI: 10.1158/2767-9764.CRC-24-0212
18. Reck M., Ciuleanu T.E., Schenker M. 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. DOI: 10.1016/j.ejca.2024.114296
19. Brahmer J.R., Lee J.S., Ciuleanu T.E. 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):1200–12. DOI: 10.1200/JCO.22.01503
20. Cortellini A., Friedlaender A., Banna G.L. et al. Immune-related adverse events of pembrolizumab in a large real-world cohort of patients with NSCLC with a PD-L1 expression ≥50 % and their relationship with clinical outcomes. Clin Lung Cancer 2020;21(6):498–508.e2. DOI: 10.1016/j.cllc.2020.06.010
21. Zhang M., Rodrigues A.J., Pollom E.L. et al. Improved survival and disease control following pembrolizumab-induced immune-related adverse events in high PD-L1 expressing non-small cell lung cancer with brain metastases. J Neurooncol 2021;152(1):125–34. DOI: 10.1007/s11060-020-03686-3
22. Baldini E., Lunghi A., Cortesi E. et al. Immune-related adverse events correlate with clinical outcomes in NSCLC patients treated with nivolumab: the Italian NSCLC expanded access program. Lung Cancer 2020;140:59–64. DOI: 10.1016/j.lungcan.2019.12.014
23. Chen M., Li Q., Xu Y. et al. Immunotherapy as second-line treatment and beyond for non-small cell lung cancer in a single center of China: outcomes, toxicities, and clinical predictive factors from a real-world retrospective analysis. Thorac Cancer 2020;11(7):1955–62. DOI: 10.1111/1759-7714.13488

Вклад авторов
Д.И. Юдин: разработка концепции и дизайна исследования, обзор литературы, сбор и обработка материала, анализ и статистическая обработка материала, написание и редактирование статьи, перевод на английский язык, утверждение окончательного варианта статьи;
К.К. Лактионов: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи;
И.А. Джанян: сбор и обработка материала, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.
Authors' contributions
D.I. Yudin: study concept and design, literature review, data collection and processing, analysis and statistical processing, article writing and editing, translation into English, approval of the final version of the article;
K.K. Laktionov: study concept and design, editing, and approval of the final version of the article;
I.A. Dzhanyan: data collection and processing, editing, and approval of the final version of the article.

ORCID / ORCID of authors
Д.И. Юдин / D.I. Yudin: https://orcid.org/0000-0002-0620-2696
К.К. Лактионов / K.K. Laktionov: https://orcid.org/0000-0003-4469-502X
И.А. Джанян / I.A. Djanyan: https://orcid.org/0000-0002-6323-511X

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. Authors declare no conflict of interests.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.
All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 12.12.2025. **Принята к публикации:** 26.02.2026. **Опубликована онлайн:** 20.06.2026.
Article submitted: 12.12.2025. **Accepted for publication:** 26.02.2026. **Published online:** 20.06.2026.