

DOI: 10.21294/1814-4861-2026-25-4-5-20
УДК: 616.24-006.6:613.84



Для цитирования: Заридзе Д.Г., Мукерия А.Ф., Шаньгина О.В. Отказ от курения улучшает прогноз онкологических больных и не уступает эффективности инновационной противоопухолевой терапии. Сибирский онкологический журнал. 2026; 25(4): 5–20. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-4-5-20

For citation: Zaridze D.G., Mukeria A.F., Shangina O.V. Smoking cessation improves the prognosis of cancer patients and is comparable to the effectiveness of innovative antitumor therapy. Siberian Journal of Oncology. 2026; 25(4): 5–20. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-4-5-20

ОТКАЗ ОТ КУРЕНИЯ УЛУЧШАЕТ ПРОГНОЗ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ И НЕ УСТУПАЕТ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИННОВАЦИОННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Д.Г. Заридзе^{1,2}, А.Ф. Мукерия^{1,2}, О.В. Шаньгина¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
Россия, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 24

²Общероссийская общественная организация «Противораковое общество России»
Россия, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 24

Аннотация

Курение не только приводит к развитию рака, но и ухудшает прогноз онкологических больных. **Цель исследования:** а) изучить влияние отказа от курения на прогноз больных с диагнозом рака легкого и почки и б) сравнить эти результаты с эффективностью ингибиторов контрольных точек иммунитета (ИКТИ), одобренных Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA). **Материал и методы.** Когорта из 1 240 больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) I–IIIa стадии и 1 025 больных почечно-клеточным раком (ПКР). Опубликованы результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) по изучению эффективности ИКТИ. **Результаты.** У больных НМРЛ, которые отказались от курения, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) на 21,6 мес больше, чем у продолжающих курить. Выгода в медиане ВБП, полученная в результате приема ниволумаба в адъювантном режиме (10,8 мес) и пембролизумаба как неоадъюванта (16,6 мес), уступает выгоде, полученной от отказа от курения. Снижение риска прогрессирования на 30 % (ОР=0,70) у больных, бросивших курить, сравнимо со снижением риска прогрессирования на 37 %, связанного с приемом ниволумаба + химиотерапия, и на 24 % – с приемом пембролизумаба в неоадъювантном режиме. Выгода в медиане ВБП у больных ПКР при отказе от курения в 36 мес, по сравнению с продолжением курения, значительно превосходит все результаты РКИ. Снижение риска общей выживаемости (ОВ) на 49 % (ОР=0,51) и ВБП на 55 % (ОР=0,45) смерти от рака почки на 46 % (ОР=0,54) у больных, бросивших курить, также превосходит соответствующие результаты РКИ: применение пембролизумаба как неоадъюванта (ОР=0,68), ниволумаба + ипилумаба (ОР=0,63) и левантиниба + пембролизумаба (ОР ОВ=0,79, ОР ВБП=0,49). Эффективность отказа от курения универсальна и, в отличие от ИКТИ, не ограничена никакими клиническими группами. В пользу отказа от курения говорит и отсутствие побочных эффектов. Отказ от курения онкологических больных не уступает эффективности противоопухолевой терапии. Включение отказа от курения в схемы лечения повысит эффективность противоопухолевой терапии. Необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: рак легкого, рак почки, отказ от курения, ингибиторы контрольных точек иммунитета, рандомизированные клинические исследования.

SMOKING CESSATION IMPROVES THE PROGNOSIS OF CANCER PATIENTS AND IS COMPARABLE TO THE EFFECTIVENESS OF INNOVATIVE ANTITUMOR THERAPY

D.G. Zaridze^{1,2}, A.F. Mukeria^{1,2}, O.V. Shangina¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia
24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

²All-Russian Public Organization "Anti-Cancer Society of Russia"
24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Abstract

Smoking not only leads to the development of cancer but also worsens the prognosis of cancer patients. **Objective:** to study the impact of smoking cessation on the prognosis of patients diagnosed with non-small cell lung cancer (NSCLC) and clear cell renal cell carcinoma (ccRCC), and to compare these results with the efficacy of FDA-approved immune checkpoint inhibitors (ICIs). **Material and Methods:** a) a cohort of 1.240 patients diagnosed with NSCLC (stages I–IIIa) and 1.025 patients diagnosed with (ccRCC), b) published results of randomized clinical trials (RCTs) examining the efficacy of ICIs. **Results.** In patients with NSCLC (stages I–IIIa) who quit smoking, the median progression free survival (mPFS) was 21.6 months greater than that in the patients who continued smoking. mPFS achieved in patients who were treated with adjuvant nivolumab (10.8 months) and neoadjuvant pembrolizumab (16.6 months) were inferior of the results of smoking cessation. The 30 % reduction in the risk of progression hazard ratio (HR=0.70) due to smoking cessation was comparable to the 37 % reduction in the risk of progression associated with nivolumab plus chemotherapy and the 24 % reduction associated with neoadjuvant pembrolizumab. In patients with ccRCC who quit smoking 36-month benefit in mPFS in comparison with continuation of smoking, exceed all relevant results from the presented RCTs. A 49 % (HR=51) and 55 % (HR=45) reduction in the risk of overall survival (OS) and progression in ccRCC patients who quit smoking exceed the corresponding results in RCTs: risk reductions due to use of pembrolizumab (HR=0.68), nivolumab plus ipilumab (HR=0.63), and lenvatinib plus pembrolizumab (HR=0.79). The effectiveness of smoking cessation is universal and, unlike ICIs, is not limited to any clinical groups. The absence of adverse side effects also supports smoking cessation.

Key words: lung cancer, kidney cancer, smoking cessation, immune checkpoint inhibitors, randomized clinical trials.

Введение

Курение продолжает оставаться ведущей причиной предотвратимой смертности, ежегодно унося более 8 млн жизней во всем мире, из них 7 млн – в результате непосредственного употребления табака и 1,6 млн – в результате пассивного курения [1]. Трансляция научных знаний о канцерогенности курения на популяционный уровень, т.е. внедрение в практику научно обоснованных рекомендаций по отказу от курения, привела к снижению распространенности курения в ряде стран и, соответственно, к снижению смертности от болезней, связанных с курением [2]. Курение является не только причиной развития рака, но и ухудшает прогноз онкологических больных. Первые публикации об отрицательном влиянии продолжения курения после постановки диагноза на прогноз онкологических больных появились более 45 лет назад. В частности, показано, что у больных с опухолями органов головы и шеи, которые продолжали курить во время лучевой терапии, частота полного ответа была значительно ниже по сравнению с больными, которые отказались от курения [3].

В 2014 г. в докладе главного санитарного врача США впервые освещена проблема негативного

влияния продолжения курения онкологических больных и лиц, переживших это заболевание, на прогноз [4]. В доклад были включены наиболее значимые работы, опубликованные до 2012 г. К обсуждению этой проблемы санитарный врач США вернулся в своем отчете 2020 г., заключив, что данные о причинной связи между отказом от курения после постановки онкологического диагноза и улучшением показателей общей выживаемости (ОВ) носят предположительный, но не доказательный характер [5].

В 2022 г. в журнале J Thorac Oncol опубликован обзор журнальных статей, вышедших в свет до 2021 г., в которых изучалось влияние отказа от курения после постановки диагноза рака легкого на прогноз. Показано, что отказ от курения как на момент постановки диагноза, незадолго до этого, так и в скором времени после его постановки статистически значимо улучшает показатели общей выживаемости (ОВ) (скорректированный показатель отношения рисков (ОР) 0,71, 95 % ДИ 0,64–0,80), причем независимо от гистологического типа рака [6]. В России важность этой проблемы впервые освещена Д. Заридзе в монографии «Табак – основная причина рака» (2012)[3]. В 2019 г. Д.Г. Заридзе

и А.Ф. Мукерия опубликовали обзор «Влияние курения на прогноз заболевания у онкологических больных», в котором проанализированы статьи, вышедшие в свет до 2018 г. включительно [7].

Исследования в этой области в основном базируются на ретроспективных госпитальных данных, часто без дальнейшего полноценного прослеживания больных и учета статуса курения после постановки диагноза. Для небольшого числа проспективных исследований характерно ограниченное число участников, недостаточно длительный срок последующего наблюдения, а иногда и очевидные методические недочеты. Так, например, среди восьми работ (3 ретроспективных и 5 проспективных исследований), опубликованных в 2017–21 гг. и цитируемых в монографии Национального института рака США (National Cancer Institute, NCI) [8], выбор групп для сравнения был не всегда адекватен и не все результаты были статистически значимыми. Сравнения между продолжавшими курить и отказавшимися от курения после постановки диагноза в этих исследованиях не проводилось. Учитывая дефицит правильно спланированных исследований с четко поставленными целями и задачами, строгими критериями отбора пациентов и длительным прослеживанием, актуальность и своевременность представленного в статье когортного проспективного клинко-эпидемиологического исследования очевидны.

Цель исследования: а) изучить клинический эффект отказа от курения больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) и почечно-клеточным раком (ПКР) и б) сравнить его с эффективностью ингибиторов контрольных точек иммунитета (ИКТИ), одобренных Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA). Результаты исследования были частично опубликованы в англоязычных и российских журналах [9–11].

Материал и методы

Исследование выполнено в отделе клинической эпидемиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, в сотрудничестве с Международным агентством по изучению рака (МАИР). Когорта сформирована из 1 240 больных НМРЛ I–IIIa стадии и 1 025 больных ПКР, которые в период с 2007 по 2016 г. находились на лечении в торакальном и урологическом отделениях НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Критерии включения в исследование: гистологически подтвержденный диагноз НМРЛ (I–IIIa стадии) и ПКР (все стадии), отсутствие какого-либо ранее проведенного лечения по поводу настоящего заболевания, место жительства – г. Москва.

Все участники когорты опрошены по анкете, содержащей подробные вопросы об известных и предполагаемых факторах риска НМРЛ и ПКР. Большое внимание в анкете уделено курению на протяжении всей жизни до момента постановки

онкологического диагноза: длительность и интенсивность курения, периоды отказа и возобновления курения, вид табачных изделий.

В 2012 г., через 5 лет после начала формирования когорты, было начато прослеживание. Медиана активного прослеживания составила 7 лет для НМРЛ и 8,2 года для ПКР. В прослеживание были включены больные с положительным статусом курения при поступлении в стационар. Ежегодно больных или их близких родственников опрашивали по специально разработанной анкете, которая включала вопросы о жизненном и клиническом статусе (ремиссия, прогрессирование, вторая опухоль), статусе курения после выписки из стационара (изменение интенсивности курения, отказ от курения, возобновление курения), дополнительном лечении и всех возможных изменениях за прошедший период с момента последнего опроса, а в случае смерти – ее причине. Информация о жизненном и клиническом статусе, дополнительном лечении и смерти, в случае ее наступления, периодически уточнялась, обновлялась и подтверждалась сведениями из медицинских архивов и канцер-регистра.

Для оценки ОВ и выживаемости без прогрессирования (ВБП) использовались регрессионные модели пропорциональных рисков Кокса. Регрессионные модели конкурирующих рисков Грея, рассматривающие смерть от других причин как альтернативный исход, были использованы для оценки кумулятивной специфической для НМРЛ и ПКР смертности среди участников исследования, бросивших курить, по сравнению с продолжающими курить. Во всех моделях время начала наблюдения отсчитывалось от даты постановки диагноза рака. Для оценки вероятности ОВ и рисков смерти от всех причин дата смерти устанавливалась как конец наблюдения, а дата последнего контакта – как дата для цензурирования участников исследования, которые были живы при последнем контакте. Для оценки ВБП дата первого из следующих событий: смерть от любой из причин и смерть от прогрессирования, – определяла конец времени наблюдения. Для пациентов, которые были живы в момент последнего контакта и не имели подтвержденных данных о прогрессировании, дата последнего контакта определяла время цензурирования. Для оценки вероятности специфической для НМРЛ и ПКР смерти дата смерти определяла конец наблюдения, т.е. наступление события. Дата смерти от иных причин определяла время наступления конкурирующих событий. Для пациентов, которые были живы во время последнего контакта, дата контакта определяла время наступления цензурированного события. Многовариантная модель была скорректирована по переменным, характеризующим включенных в исследование пациентов, а именно по полу, возрасту, образованию, индексу массы тела, наличию хронических болезней, по-

треблению алкоголя, кумулятивному количеству сигарет, выкуриваемых к моменту постановки онкологического диагноза, гистологической формы опухоли, стадии опухолевого процесса, хирургическому лечению, химиотерапии, лучевой терапии и году постановки диагноза. Более детальное описание статистических методов и применяемых при анализе статистических пакетов и программного обеспечения дано в online Appendix и тексте статьи [9].

Результаты

На момент постановки диагноза курили 720 (58,2 %) больных НМРЛ (I–IIIa стадии) и 228 (20 %) больных ПКР. Из анализа были исключены 205 больных НМРЛ и 16 больных ПКР, по разным причинам, включая отсутствие гистологического подтверждения диагноза, недостаток информации о статусе курения и других сведений для прослеживания.

Сформированная для дальнейшего наблюдения когорта включала 517 больных НМРЛ и 212 больных ПКР. После постановки диагноза от курения отказались 42,5 % (220) больных НМРЛ и 40 % (84) больных ПКР. Большая часть больных сделали это сразу же после постановки диагноза и до начала проведения лечения. На протяжении всего периода прослеживания было зафиксировано 327 (63 %) случаев смерти пациентов с НМРЛ I–IIIa стадии и 100 (47 %) случаев смерти больных ПКР.

Рак легкого

Медиана ОВ и ВБП у больных НМРЛ, которые отказались от курения после постановки диагноза, на 21,6 мес больше по сравнению с продолжавшими курить пациентами (6,6 года vs 4,8 года, $p=0,001$, и 5,7 года vs 3,9 года, $p=0,004$ соответственно). Вероятность 3-летней ОВ (74,5 vs 66,2 %) и 5-летней ОВ (60,6 vs 48,6 %) на 8 и 12 % больше у пациентов, отказавшихся от курения. Вероятность ВБП в течение 3 лет (67 vs 58,3 %) и 5 лет (54,4 vs 43,8 %), также статистически достоверно выше (на 9 и 11,6 %) у пациентов, бросивших курить. Разница в медианах онкологической смертности от НМРЛ составила 22,8 мес (7,9 vs 6,0 лет; $p=0,040$). Умерли в течение 3 и 5 лет – 23,7 и 35 % больных, отказавшихся от курения, и 30,1 и 45,5 % пациентов, продолжавших курить (табл. 1, рис. 1).

Отказ от курения после постановки диагноза связан со статистически достоверным снижением риска смерти от всех причин ($OR=0,67$; 95 % ДИ 0,53–0,85), риском прогрессирования ($OR=0,70$; 95 % ДИ 0,56–0,89) и риском смерти от НМРЛ ($OR=0,75$; 95 % ДИ 0,58–0,98) (табл. 2). Отказ от курения улучшает прогноз больных НМРЛ независимо от стадии заболевания. Вероятность смертности от всех причин и от НМРЛ в случае отказа от курения при Ia, Ib, IIa стадиях НМРЛ снижена на 32 и 30 %, а при IIb и IIIa стадиях – на

37 и 27 %. Взаимодействие между стадией опухолевого процесса и эффектом отказа от курения статистически не достоверно. Величина риска смертности от всех причин, связанного с отказом от курения, зависит от того, получал ли больной химиотерапию ($OR=0,56$; 95 % ДИ 0,34–0,92) или не получал ($OR=0,74$; 95 % ДИ 0,55–0,96). Риск

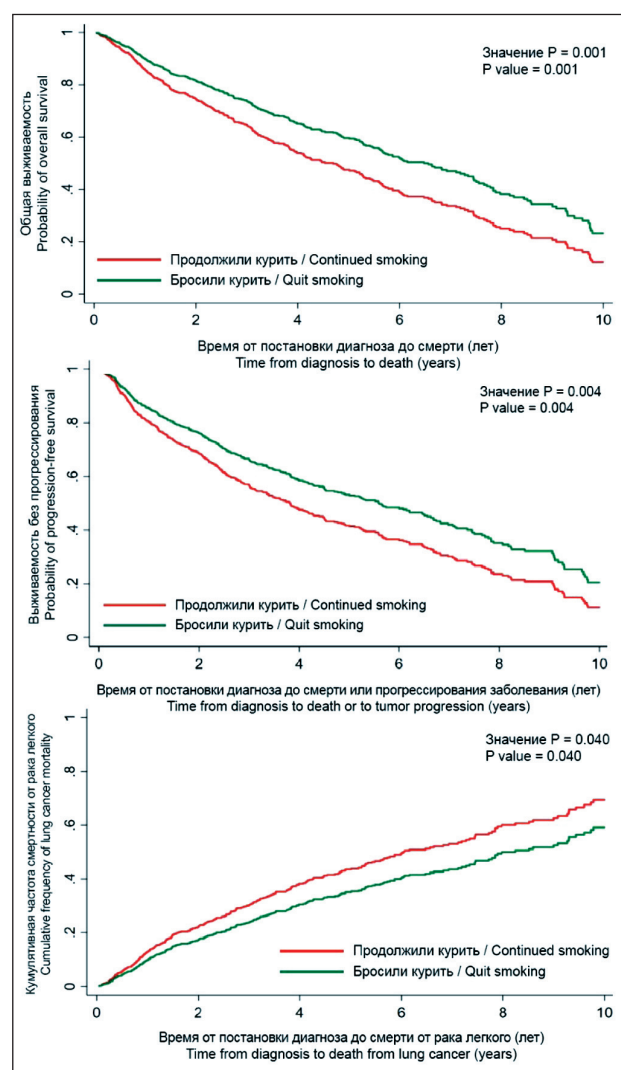


Рис. 1. Общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования и смертность от НМРЛ (I–IIIa стадии) в зависимости от статуса курения после постановки онкологического диагноза [9]. Примечание: воспроизведено с разрешения авторов. Sheikh M., Mukeriya A., Shangina O., Brennan P., Zaridze D. Postdiagnosis Smoking Cessation and Reduced Risk for Lung Cancer Progression and Mortality: A Prospective Cohort Study. Ann Intern Med. 2021; 174(9): 1232–39. URL: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M21-0252>. ©American College of Physicians

Fig. 1. Overall survival, progression-free survival and mortality from NSCLC (I–IIIa stages) according to smoking status after cancer diagnosis [9]. Note: reproduced with permission from Authors. Sheikh M., Mukeriya A., Shangina O., Brennan P., Zaridze D. Postdiagnosis Smoking Cessation and Reduced Risk for Lung Cancer Progression and Mortality: A Prospective Cohort Study. Ann Intern Med. 2021; 174(9): 1232–39. URL: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M21-0252>. ©American College of Physicians

Таблица 1/Table 1

Выживаемость больных НМРЛ (I–IIIa стадии) в зависимости от статуса курения после постановки диагноза [9]**Survival rates among patients with NSCLC (I–IIIa stages) associated with smoking status after diagnosis [9]**

Параметры/Parameters	Продолжали курить/ Continued smoking	Бросили курить/ Quit smoking	p взаимодействия/ p-value for interaction
Больные НМРЛ/Patients	297 (57,4 %)	220 (42,5 %)	
Скорректированная ОВ/Adjusted estimates OS ¹			0,001
Медиана ОВ, лет/Median OS, years	4,8	6,6	
Выживаемость 3-летняя (95 % ДИ)/ Survival at 3 years (95 % CI)	66,2 % (62,3–70,8)	74,5 % (69,1–79,3)	
Выживаемость 5-летняя (95 % ДИ)/ Survival at 5 years (95 % CI)	48,6 % (44,3–55,2)	60,6 % (53,6–67,1)	
Скорректированная ВБП/Adjusted PFS ²			0,004
Медиана ВБП, лет/Median PFS, years	3,9	5,7	
ВБП 3-летняя (95 % ДИ)/ PFS at 3 years (95 % CI)	58,3 % (53,7–63,5)	67,2 % (60,9–72,7)	
ВБП 5-летняя (95 % ДИ)/ PFS at 5 years (95 % CI)	43,8 % (38,1–48,9)	54,4 % (46,7–61,5)	
Скорректированная смертность от НМРЛ/Adjusted lung cancer-specific mortality ³			0,040
Медиана смертности от НМРЛ, лет/ Median mortality NSCLC, years	6,0	7,9	
Смертность от НМРЛ 3-летняя (95 % ДИ)/ Mortality at 3 years (95 % CI)	30,1 % (25,1–34,4)	32,7 % (17,2–27,1)	
Смертность от НМРЛ 5-летняя (95 % ДИ)/ Mortality at 5 years (95 % CI)	43,5 % (38,5–50,0)	35,0 % (27,3–41,7)	

Примечания: ОВ – общая выживаемость; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ¹ – показатели получены на основании скорректированных по времени моделей, где отказ от курения был определен как зависящая от времени переменная; эти модели скорректированы по году постановки диагноза, возрасту на момент постановки диагноза, полу, образованию, индексу массы тела, наличию хронических заболеваний в анамнезе, кумулятивному количеству выкуренных сигарет, потреблению алкоголя, гистологическому строению опухоли, стадии заболевания и лечению (химиотерапия/лучевая терапия). ² – прогрессирование определяется как локальный рецидив, метастазирование или смерть от любой причины. ³ – в этой модели смерть от любой причины, кроме рака легкого, была установлена как конкурирующее событие. Воспроизведено с разрешения авторов. *Sheikh M., Mukeriy A., Shangina O., Brennan P., Zaridze D.* Postdiagnosis Smoking Cessation and Reduced Risk for Lung Cancer Progression and Mortality: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2021; 174(9): 1232–39. URL: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M21-0252>. ©American College of Physicians.

Notes: OS – overall survival; PFS – progression free survival; ¹ – estimates are derived from adjusted time-dependent models, where quitting smoking was defined as a time-dependent variable. These models are adjusted for year of diagnosis, age at diagnosis, sex, education, body mass index, history of chronic diseases, cumulative cigarettes smoked, alcohol drinking status, tumor histology, tumor stage and treatment (chemotherapy/radiotherapy). ² – progression is defined as local recurrence, metastasis or death from any cause. ³ – in this model, death from any cause other than lung cancer was set as a competing event. Reproduced with permission from Authors. *Sheikh M., Mukeriy A., Shangina O., Brennan P., Zaridze D.* Postdiagnosis Smoking Cessation and Reduced Risk for Lung Cancer Progression and Mortality: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2021; 174(9): 1232–39. URL: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M21-0252>. ©American College of Physicians.

смерти от НМРЛ ассоциируется с химиотерапией. При получении больным химиотерапии ОР составляло 0,62 (95 % ДИ 0,37–1,03), без химиотерапии – 0,74 (95 % ДИ 0,55–0,98). Однако взаимодействие этих двух факторов статистически не достоверно (табл. 3) [9].

Далее представлены результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых изучалась эффективность ИКТИ в сравнении с результатами проспективного когортного исследования по изучению влияния отказа от курения на прогноз НМРЛ.

1. В тройном слепом РКИ больных с диагнозом раннего НМРЛ (PERLS/KEYNOTE-091) [12] по изучению эффективности пембролизумаба в адъю-

вантном режиме показано значимое увеличение в 16,6 мес в медиане выживаемости, свободной от болезни (ВСБ) (53,6 vs 42,0 мес), у больных, получавших пембролизумаб, по сравнению с больными, получавшими плацебо, что значительно ниже по сравнению с выгодой, полученной от отказа от курения (21,6 мес). Риск прогрессирования, рецидива или смерти был на 24 % ниже у больных, получавших пембролизумаб, чем у получавших плацебо (ОР=0,76, p=0,004). В то же время риск прогрессирования или смерти в результате отказа от курения составил 30 % (ОР=0,70) (табл. 4). Нежелательные явления III–V степени отмечены у 34,3 % больных, леченных пембролизумабом, и у 25,7 % больных, получавших плацебо. Побочные

**Связь между отказом от курения после постановки диагноза НМРЛ
(I–IIIa стадии) и прогнозом больных [9]**
**Association between quitting smoking postdiagnosis and outcomes among patients with NSCLC
(I–IIIa stages) [9]**

Переменные/Variables	Продолжали курить/ Continued smoking	Бросили курить/ Quit smoking	р взаимо- действия/ p-value for interaction
Больные/Patients	297 (57,4 %)	220 (42,5 %)	
Смертность от всех причин/All-cause mortality			
Число умерших/Total death/	204 (62,3 %)	123 (37,6 %)	
Скорректированное отношение рисков (95 % ДИ)/ Adjusted hazard ratio (95 % CI) ¹	1,00 (reference)	0,67 (0,53–0,85)	0,001
Прогрессирование заболевания или смерть/Disease progression or death ²			
Число больных с прогрессированием/ Number of patients with progression	216 (63,1 %)	126 (36,8 %)	
Скорректированное отношение рисков (95 % ДИ)/ Adjusted hazard ratio (95 % CI) ¹	1,00 (reference)	0,70 (0,56–0,89)	0,004
Специфическая для НМРЛ смертность/NSCLC specific mortality ³			
Число умерших/Total death	171 (62,6 %)	102 (37,3 %)	
Скорректированное отношение рисков (95 % ДИ)/ Adjusted hazard ratio (95 % CI) ¹	1,00 (reference)	0,75 (0,58–0,98)	0,040

Примечания: ¹ – скорректированное отношение рисков; 95 % ДИ; показатели получены на основании скорректированных по времени моделей, где отказ от курения был определен как зависящая от времени переменная; эти модели скорректированы по году постановки диагноза, возрасту на момент постановки диагноза, полу, образованию, индексу массы тела, наличию хронических заболеваний в анамнезе, кумулятивному количеству выкуренных сигарет, потреблению алкоголя, гистологическому строению опухоли, стадии заболевания и лечению (химиотерапия/лучевая терапия). ² – прогрессирование определяется как локальный рецидив, метастазирование или смерть от любой причины. ³ – в этой модели смерть от любой причины, кроме НМРЛ, была установлена как конкурирующее событие. Воспроизведено с разрешения авторов. *Sheikh M., Mukeriya A., Shangina O., Brennan P., Zaridze D.* Postdiagnosis Smoking Cessation and Reduced Risk for Lung Cancer Progression and Mortality: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2021; 174(9): 1232–39. URL: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M21-0252>. ©American College of Physicians.

Notes: ¹ – adjusted hazard ratio; 95 % CI. Estimates are derived from adjusted time-dependent models, where quitting smoking was defined as a time-dependent variable. These models are adjusted for year of diagnosis, age at diagnosis, sex, education, body mass index, history of chronic diseases, cumulative cigarettes smoked, alcohol drinking status, tumor histology, tumor stage and treatment (chemotherapy/radiotherapy). ² – progression is defined as local recurrence, metastasis or death from any cause. ³ – in this model, death from any cause other than NSCLC was set as a competing event. Reproduced with permission from Authors. *Sheikh M., Mukeriya A., Shangina O., Brennan P., Zaridze D.* Postdiagnosis Smoking Cessation and Reduced Risk for Lung Cancer Progression and Mortality: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2021; 174(9): 1232–39. URL: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M21-0252>. ©American College of Physicians.

нежелательные осложнения V степени преобладали в группе пемролизумаба (2,2 vs 1,0 %). Осложнения, связанные с увеличенной иммунной реакцией организма, отмечены в 39,3 % в группе пемролизумаба и в 13,8 % в группе плацебо.

В результате FDA одобрило применение пембролизумаба в адъювантном режиме для лечения НМРЛ IB–IIIA стадий на основании результата РКИ PERLS/KEYNOTE-091, в котором продемонстрировано достоверное и клинически значимое улучшение в ВСБ.

2. В РКИ Checkmate 816, в котором сравнивалась эффективность комбинации ниволумаба (Opdivo) с химиотерапией в неоадъювантном режиме только с химиотерапией, на 24-м мес наблюдения медиана бессобытийной выживаемости (БСВ) на 10,8 мес больше в группе больных, получавших ниволумаб, чем у больных, получавших только химиотерапию [31,6 мес (95 % ДИ 30,20–НД)] vs 20,8 мес [95 % ДИ 14,0–26,7)]. Риск прогрессирования, рецидива

или смерти на 37 % меньше у больных в группе ниволумаба (ОР=0,63 95 % ДИ 0,43–0,91; p=0,005) [13]. Медиана ВБП в результате отказа от курения составила 21,6 мес, а снижение риска прогрессирования и смерти – 30 %, т.е. выгода от отказа курения выше выгоды от применения ниволумаба в сочетании с химиотерапией (табл. 4).

В результате применение ниволумаба совместно с химиотерапией платиновыми препаратами в неоадъювантном режиме для лечения больных с ранним НМРЛ одобрено FDA на основании результатов РКИ Checkmate 816, в котором было зарегистрировано значительное улучшение БСВ.

3. В РКИ IMpower 010 [14] пациенты с ранним НМРЛ (стадии IB–IIIA) были рандомизированы для адъювантной терапии атезолизумабом или лучшего поддерживающего лечения. После наблюдения в течение 32,2 мес лечение атезолизумабом улучшило ВБП по сравнению с поддерживающей терапией у всех пациентов, включенных в исследо-

Таблица 3/Table 3

Связь между отказом от курения после постановки диагноза у больных НМРЛ (I–IIIa стадии) и прогнозом в зависимости от химиотерапии [9]

Association between quitting smoking postdiagnosis and outcomes among patients with NSCLC (I–IIIa stages) who smoked, by receipt of chemotherapy [9]

Переменные/Variables	Химиотерапию не получал/ Did not receive chemotherapy		Химиотерапию получал/ Received chemotherapy		p взаимодействия/ p-value for interaction
	Продолжает курить/ Continued smoking	Бросил курить/ Quit smoking	Продолжает курить/ Continued smoking	Бросил курить/ Quit smoking	
Число больных/ Participants (total participants)	231 (57,6 %)	170 (42,3 %)	66 (56,9 %)	50 (43,1 %)	
Смертность от всех причин/ All-cause mortality*					0,74
Больные/Cases (total deaths in stratum)	147 (63,0 %)	86 (36,9 %)	57 (60,6 %)	37 (39,3 %)	
Скорректированное отношение рисков (95 % ДИ)/ Adjusted hazard ratio (95 % CI)	1,00	0,74 (0,55–0,98)	1,00	0,56 (0,34–0,92)	
Специфическая для рака легкого смертность/ Lung cancer-specific mortality*					0,86
Умерли/Cases (total lung cancer-specific deaths in stratum)	120 (63,4 %)	69 (36,5 %)	51 (60,7 %)	33 (39,2 %)	
Скорректированное отношение рисков (95 % ДИ)/ Adjusted cause-specific hazard ratio (95 % CI)	1,00	0,81 (0,59–1,12)	1,00	0,62 (0,37–1,03)	

Примечания: * – показатели получены на основании скорректированных по времени моделей, где отказ от курения был определен как зависящая от времени переменная. Эти модели скорректированы по году постановки диагноза, возрасту на момент постановки диагноза, полу, образованию, индексу массы тела, наличию хронических заболеваний в анамнезе, кумулятивному количеству выкуренных сигарет, потреблению алкоголя, гистологическому строению опухоли, стадии заболевания и лечению (химиотерапия/лучевая терапия). В данной модели смерть от любой причины, кроме рака легкого, была установлена как конкурирующее событие. Воспроизведено с разрешения авторов. *Sheikh M., Mukeriy A., Shangina O., Brennan P., Zaridze D.* Postdiagnosis Smoking Cessation and Reduced Risk for Lung Cancer Progression and Mortality: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2021; 174(9): 1232–39. URL: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M21-0252>. ©American College of Physicians.

Notes: * – estimates are derived from adjusted time-dependent models, where quitting smoking was defined as a time-dependent variable. These models are adjusted for year of diagnosis, age at diagnosis, sex, education, body mass index, history of chronic diseases, cumulative cigarettes smoked, alcohol drinking status, tumor histology, tumor stage and treatment (chemotherapy / radiotherapy). In this model, death from any cause other than lung cancer was set as a competing event. Reproduced with permission from Authors. *Sheikh M., Mukeriy A., Shangina O., Brennan P., Zaridze D.* Postdiagnosis Smoking Cessation and Reduced Risk for Lung Cancer Progression and Mortality: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2021; 174(9): 1232–39. URL: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M21-0252>. ©American College of Physicians.

вание, на 31 % (0,79; 0,64–0,96; $p=0,020$), у пациентов с PD-L1 >1 % опухолевыми клетками – на 34 % (ОР=0,66; 95 % ДИ 0,50–0,88; $p=0,0039$) и в популяции ИТТ (intention to treat) – на 19 % (ОР=0,81 (95 % ДИ 0,67–0,99; $p=0,040$)). Побочные эффекты III степени тяжести, связанные с применением атезолизумаба, наблюдались у 53 (11 %) из 495 пациентов, а побочные эффекты V степени тяжести – у 4 (1 %) пациентов. У больных, получавших пембролизумаб (все больные или ИТТ группа), ОР ниже, чем ОР в результате прекращения курения, в то время как в популяции с положительным статусом PD-L1 ОР сопоставимо с результатами, полученными при прекращении курения [14] (табл. 4).

В 2021 г. FDA одобрило атезолизумаб в качестве адъювантной терапии у пациентов со стадией II–IIIa немелкоклеточного рака легкого.

Рак почки

У больных раком почки показатели 3-летней (94 vs 76 %) и 5-летней ОБ (85 vs 61 %) значимо выше у пациентов, отказавшихся от курения, по сравнению с аналогичными показателями у продолжавших курить ($p<0,001$). Трех- (90 vs 67 %) и 5-летняя ВБП (80 vs 57 %) на 23 % выше у больных, бросивших курить. Медиана ВБП на 36 мес больше в группе больных, отказавшихся от курения, по сравнению с теми, кто продолжал курить (10 vs 7 лет) (табл. 5). Отказ от курения после постановки диагноза на 49 % снижал риск смерти от всех причин (ОР=0,51; 95 % ДИ 0,31–0,84), на 55 % – риск прогрессирования (ОР=0,45; 95 % ДИ 0,31–0,78) и на 46 % – риск специфической смертности от ПКР (ОР=0,54; 95 % ДИ 0,32–0,99). Полученные результаты отлича-

Сравнение эффективности применения ИКТИ, одобренных FDA, при раннем НМРЛ с эффективностью отказа от курения после постановки диагноза [9, 12, 13, 14]

The benefits from smoking cessation after the diagnosis of early-stage NSCLC and from treatment with FDA-approved ICIs [9, 12, 13, 14]

Sheikh M., Mukeriy A., Shangina O., Brennan P., Zaridze D. Postdiagnosis Smoking Cessation and Reduced Risk for Lung Cancer Progression and Mortality: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2021; 174(9): 1232–39. doi: 10.7326/M21-0252.

Бросили/курят, ВБП – 67,2 (95 % ДИ 60,9–72,2) vs 58,3 (95 % ДИ 53,7–63,5) ($p=0,004$)/
Quit/continued smoking, DFS 67.2 (95 % CI 60.9–72.2) vs 58.3 (95 % CI 53.7–63.5) ($p=0.004$).

мВБП – 5,7 vs 3,9 лет, $p=0,004$ (выгода – 21,6 мес)/

мDFS 5.7 years vs 3.9 years, $p=0.004$ (benefit 21.6 mth.).

ОР рецидива или смерти – 0,70, $p=0,004$ /HR for recurrence or death – 0.70, $p=0.004$

O'Brien M., Paz-Ares L., Marreaud S., Dafni U., Oselin K., Havel L., Esteban E., Isla D., Martinez-Marti A., Faehling M., Tsuboi M., Lee J.S., Nakagawa K., Yang J., Samkari A., Keller S.M., Maurer M., Jha N., Stahel R., Besse B., Peters S.; EORTC-1416-LCG/ETOP 8-15 – PEARLS/KEYNOTE-091 Investigators. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022; 23(10): 1274–86. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00518-6.

Пембролизумаб vs плацебо/Pembrolizumab vs placebo

мВБП – 58,6 vs 42,0 мес (выгода – 16,6 мес), ОР=0,76, $p=0,004$ /

мDFS 58.6 mth. vs 42.0 mth. (benefit 16.6 mth.), HR=0.76, $p=0.004$

Forde P.M., Spicer J., Lu S., Provencio M., Mitsudomi T., Awad M.M., Felip E., Broderick S.R., Brahmer J.R., Swanson S.J., Kerr K., Wang C., Ciuleanu T.E., Saylor G.B., Tanaka F., Ito H., Chen K.N., Liberman M., Vokes E.E., Taube J.M., Dorange C., Cai J., Fiore J., Jarkowski A., Balli D., Sausen M., Pandya D., Calvet C.Y., Girard N.; CheckMate 816 Investigators. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2022; 386(21): 1973–85. doi: 10.1056/NEJMoa2202170.

Ниволумаб + химиотерапия vs химиотерапия/Nivolumab + chemotherapy vs chemotherapy

мВБП – 31,6 vs 20,8 мес (выгода – 10,8 мес), ОР=0,63 ($p=0,005$)/

мDFS 31.6 mth. vs 20.8 mth. (benefit 10.8 mth.), HR=0.63 ($p=0.005$)

Felip E., Altorki N., Zhou C., Csösz T., Vynnychenko I., Goloborodko O., Luft A., Akopov A., Martinez-Marti A., Kenmotsu H., Chen Y.M., Chella A., Sugawara S., Voong D., Wu F., Yi J., Deng Y., McClelland M., Bennett E., Guitiz B., Wakelee H. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021; 398(10308): 1344–57. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02098-5.

Атезолизумаб vs лучшая поддерживающая терапия/Atezolizumab vs best supportive care

ВБП во всей популяции – ОР 0,79 (95 % ДИ 0,6–0,96, $p=0,020$)/

DFS in the all population – HR 0.79 (95 % CI 0.6–0.96, $p=0.020$)

В ИТТ группе – ОР 0,81 (95 % ДИ 0,67–0,99, $p=0,40$)/

In the ITT group – HR 0.81 (95 % CI 0.67–0.99, $p=0.40$)

В группе с PD-L1 >1 – ОР 0,66 (95 % ДИ 0,50–0,88)/

In the group with PD-L1 >1 – HR 0.66 (95 % CI 0.50–0.88)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

ются высокой статистической достоверностью и не зависят от интенсивности курения и варианта проведенного лечения (табл. 6, рис. 2).

Отказ от курения эффективен независимо от стадии ПКР. У больных с I–II стадией ОР смертности от всех причин, прогрессирования и специфической смертности от ПКР составляют 0,56 (0,27–1,14), 0,58 (0,29–1,14) и 0,97 (0,40–2,35) соответственно, а у больных с III–IV стадией – 0,49 (0,24–1,01), 0,53 (0,28–0,98) и 0,44 (0,21–0,92). Независимость эффективности отказа от курения от стадии иллюстрируется и на примере показателей 5-летней выживаемости. У больных ПКР III и IV стадии, продолжающих курить, вероятность общей выживаемости составляет 89 и 13 %, у бросивших курить – 95 и 39 %. Вероятность выживаемости снижается в обеих группах, а разница в выживаемости между группами не только сохраняется,

но и растет: у больных ПКР I стадии – на 6 %, IV стадии – на 26 %.

Далее представлены результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых изучалась эффективность ИКТИ в сравнении с результатами проспективного когортного исследования по изучению влияния отказа от курения на прогноз ПКР.

1. В двойном слепом РКИ (KEYNOTE-564) [15], которое включало больных ПКР со средним или высоким риском рецидива после нефрэктомии, изучена эффективность пембролизумаба в адъювантном режиме. На 24-м мес наблюдения ВБП в группе пембролизумаба составила 77,3 % (95 % ДИ 72,8–81,1) против 68,1 % (95 % ДИ, 63,5–72,2) в группе плацебо. ОР рецидива или смерти больных, получавших пембролизумаб, составило 0,68 (95 % ДИ, 0,53–0,87), $p=0,002$, т.е. риск на 32 % ниже, чем

Таблица 5/Table 5

Выживаемость больных скПКР в зависимости от статуса курения после постановки диагноза
Survival of patients diagnosed with ccRCC depending on smoking status after diagnosis

Переменные/Variables	Продолжали курить/ Continued smoking	Бросили курить/ Quit smoking	p-значение/ p-value for interaction
Больные скПКР/Patients with ccRCC	128 (60 %)	84 (40 %)	
Общая выживаемость/Overall survival			<0,001
Медиана ОБ, лет/Median OS, years	6,4	нд/на*	
Вероятность 3-летней ОБ (95 % ДИ)/ Probability of 3-year OS (95 % CI)	0,76 (0,68–0,82)	0,94 (0,85–0,97)	
Вероятность 5-летней ОБ (95 % ДИ)/ Probability of 5-year OS (95 % CI)	0,61 (0,52–0,69)	0,85 (0,75–0,91)	
Выживаемость без прогрессирования/ Progression-free survival**			<0,001
Медиана ВБП, лет/Median PFS, years	7,0	10,0	
Вероятность 3-летней ВБП (95 % ДИ)/ Probability of 3-year PFS (95 % CI)	0,67 (0,58–0,74)	0,90 (0,80–0,95)	
Вероятность 5-летней ВБП (95 % ДИ)/ Probability of 5-year PFS (95 % CI)	0,57 (0,48–0,65)	0,80 (0,69–0,87)	

Примечания: скПКР – светлоклеточный почечно-клеточный рак; ОБ – общая выживаемость; ВБП – выживаемость без прогрессирования; * – не достигнута; ** – показатели получены на основании скорректированных по времени моделей, где отказ от курения был определен как зависящая от времени переменная. Эти модели скорректированы по году постановки диагноза, возрасту на момент постановки диагноза, полу, образованию, индексу массы тела, наличию хронических заболеваний в анамнезе, кумулятивному количеству выкуренных сигарет, потреблению алкоголя, гистологическому строению опухоли, стадии заболевания и лечению (химиотерапия/лучевая терапия). Прогрессирование определяется как локальный рецидив, метастазирование или смерть от любой причины. В этой модели смерть от любой причины, кроме рака почки, была установлена как конкурирующее событие; таблица составлена авторами.

Notes: ccRCC – clear cell renal cell carcinoma; OS – overall survival; PFS – progression-free survival; * – not achieved; ** – estimates are derived from adjusted time-dependent models, where quitting smoking was defined as a time-dependent variable. These models are adjusted for year of diagnosis, age at diagnosis, sex, education, body mass index, history of chronic diseases, cumulative cigarettes smoked, alcohol drinking status, tumor histology, tumor stage and treatment (chemotherapy/radiotherapy). In this model, death from any cause other than kidney cancer was set as a competing event; created by the authors.

Таблица 6/Table 6

Связь различных исходов заболевания в зависимости от статуса курения после постановки диагноза скПКР

Association between smoking cessation and various disease outcomes after diagnosis of ccRCC

Переменные/Variables	Продолжают курить/ Continued smoking	Бросили курить/ Quit smoking
Смертность от всех причин/All-cause mortality		
Кол-во смертей (% от общего числа)/Number of deaths (% of total)	73 (73 %)	27 (27 %)
Скорректированное ОР (95 % ДИ)/Adjusted HR (95 % CI)	1	0,50 (0,30–0,84)
Прогрессирование/Progression		
Кол-во случаев (% от всех случаев)/Number of cases (% of all cases)	79 (72 %)	31 (31 %)
Скорректированное ОР (95 % ДИ)/Adjusted HR (95 % CI)	1	0,48 (0,31–0,78)
Смертность от ПКР/Mortality from ccRCC		
Кол-во случаев (% от всех случаев)/Number of cases (% of all cases)	55 (71 %)	22 (29 %)
Скорректированное ОР (95 % ДИ)/Adjusted HR (95 % CI)		0,56 (0,32–0,99)

Примечания: скПКР – светлоклеточный почечно-клеточный рак; ОР – отношение рисков; показатели получены на основании скорректированных по времени регрессионных моделей; эти модели скорректированы по возрасту на момент постановки диагноза, полу, наличию хронических заболеваний в анамнезе, кумулятивному количеству выкуренных сигарет, потреблению алкоголя, гистологическому строению опухоли, стадии заболевания и лечению (таргетная терапия/иммунотерапия). Прогрессирование определяется как локальный рецидив, метастазирование или смерть от любой причины. В этой модели смерть от любой причины, кроме рака почки, была установлена как конкурирующее событие. Отказ от курения был определен как зависящая от времени переменная; таблица составлена авторами.

Notes: ccRCC – clear cell renal cell carcinoma; HR – Adjusted hazard ratio. Estimates are derived from time-dependent regression models. These models are adjusted for age at diagnosis, sex, history of chronic diseases, cumulative cigarettes smoked, alcohol drinking status, tumor histology, tumor stage and treatment (target therapy/immunotherapy). In this model, death from any cause other than kidney cancer was set as a competing event. Quitting smoking was defined as a time-dependent variable; created by the authors.

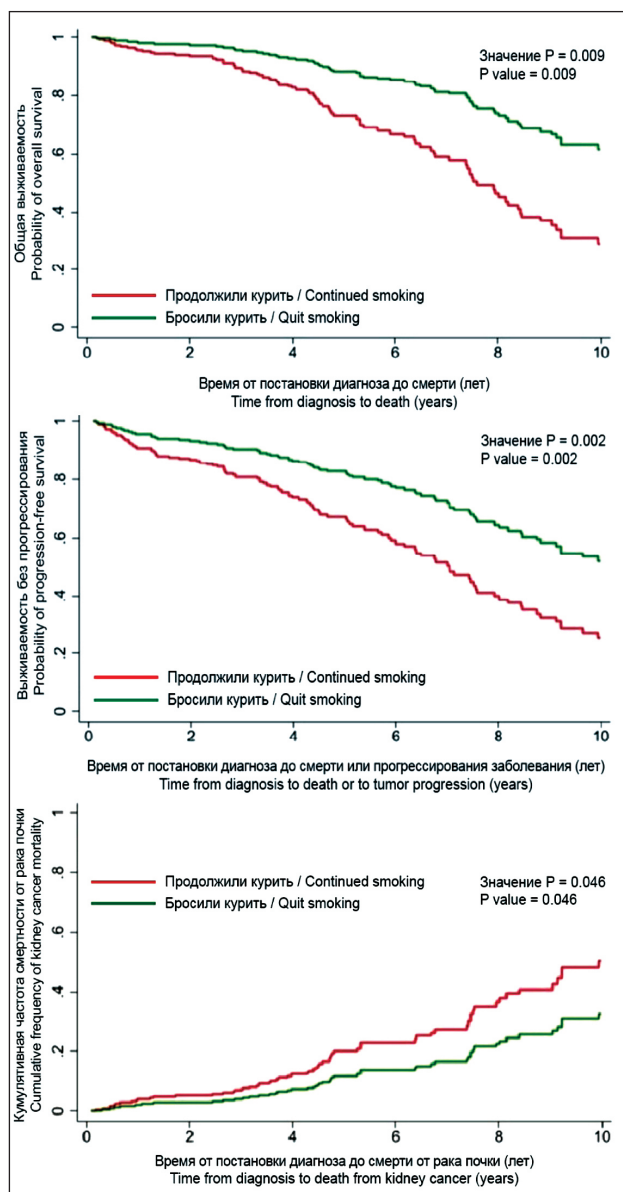


Рис. 2. Общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования и смертность от скПКР в зависимости от статуса курения после постановки онкологического диагноза. Неопубликованные результаты.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Overall survival, progression-free survival and mortality from ccRCC according to smoking status after cancer diagnosis. Non-published results. Note: created by the authors

у больных в группе плацебо. Этот результат значительно ниже эффективности отказа от курения (ОР рецидива или смерти=0,45) (табл. 7).

Пембролизумаб был одобрен FDA в 2021 г. для адъювантного применения у пациентов с ПКР, с высоким или средним риском рецидивирования после нефрэктомии. Это решение основано на достоверном и клинически значимом улучшении ВБП у больных, получавших пембролизумаб, по сравнению с больными в группе плацебо в двойном слепом РКИ.

2. В РКИ первой линии (CheckMate 214) [16] нелеченных больных с метастатическим ПКР

комбинация ниволумаб + ипилумаб показала преимущество в медиане ВБП в 4,2 мес ($p=0,03$) по сравнению с больными, получавшими сунитиниб (11,6 vs 6,4 мес). Преимущество, полученное в экспериментальном плече, по сравнению с контрольным значительно уступает преимуществу, полученному в результате отказа от курения (36 мес). В исследуемой группе ОВ составила 75 % (95 % ДИ, 70–78) по сравнению с 60 % (95 % ДИ, 55–65) в контрольной группе, т.е. вероятность ОВ у больных, получавших ниволумаб плюс ипилумаб, на 15 % выше, чем у больных, получавших сунитиниб. Медиана ОВ не достигнута в группе ниволумаб + ипилумаб. В контрольной группе медиана ОВ составила 26,0 мес (ОР смерти=0,63; $p<0,001$). Соответственно, риск смерти больных в исследуемой группе на 37 % ниже, чем в контрольной. Результат, полученный от отказа от курения (ОР смертности от всех причин=0,51), значительно превосходит таковой, достигнутый в результате приема ниволумаба и ипилумаба, по сравнению с сунитинибом (табл. 7).

Комбинация ниволумаб (Opdivo) плюс ипилумаб (Yervoy) одобрена FDA в 2021 г. для применения при нелеченном распространенном ПКР на основании результатов, полученных в РКИ CheckMate 214, которое показало значимое улучшение ОВ и показателя объективного ответа по сравнению с сунитинибом, особенно при ПКР со средним и высоким рисками.

3. В РКИ CLEAR (KEYNOTE-581) [17] медиана ВБП на 14,7 мес достоверно выше в плече ленвантиниб + пембролизумаб – 23,9 мес (95 % ДИ 20,8–27,7), чем в контрольном плече, – 9,2 мес (95 % ДИ 6,0–11,0). Эта выгода от приема препаратов в исследуемой группе, по сравнению с контрольной, значительно уступает выгоде от отказа от курения, которая составила 36 мес. В то же время снижение риска мВБП [ОР=0,47 (95 % ДИ 0,38–0,57), $p<0,001$] сравнимо со снижением риска у больных, которые отказались от курения. Снижение мОВ [ОР=0,79, 95 % ДИ 0,63–0,99, $p=0,0424$] ниже таковой для больных, отказавшихся от курения. Достоверная разница в вероятности ОВ 66,4 % в плече ленвантиниб + пембролизумаб и 60,2 % в плече сунитиниба указывает на преимущество исследуемого режима терапии по сравнению с контрольным (табл. 7).

FDA в 2021 г. утвердила комбинацию пембролизумаб (Keytruda) плюс ленвантиниб (Lenvima) для первой линии лечения распространенного ПКР у взрослых пациентов на основании РКИ CLEAR (KEYNOTE-581), продемонстрировавшего значительное улучшение в ОВ по сравнению с монотерапией сунитинибом.

Обсуждение

Представлены результаты первого в мире крупного проспективного клинико-эпидемиологического

Таблица 7/Table 7

Сравнение эффективности применения одобренных FDA ИКТИ при ПКР с эффективностью отказа от курения после постановки диагноза [11, 15, 16, 17]

The benefits from smoking cessation after the diagnosis of kidney cancer and from treatment with FDA-approved ICIs [11, 15, 16, 17]

Sheikh M., Mukeriya A., Zahed H., Feng X., Robbins H.A., Shangina O., Matveev V., Brennan P., Zaridze D. Smoking Cessation After Diagnosis of Kidney Cancer Is Associated With Reduced Risk of Mortality and Cancer Progression: A Prospective Cohort Study. *J Clin Oncol.* 2023; 41(15): 2747–55. doi: 10.1200/JCO.22.02472.

Бросили/курят, мВБП – 10 vs 7 лет (выгода – 36 мес)/

Quit/continued smoking, mDFS – 10 years vs 7 years (benefit 36 mth.)

Вероятность ВБП 0,90 % (95 % ДИ 0,80–0,95) vs 0,67 % (95 % ДИ 0,58–0,74), $p < 0,001$ /

Probability DFS 0.90 % (95 % CI 0.80–0.95) vs 0.67 % (95 % CI 0.58–0.74), $p < 0.001$

ОР=0,51 (смерть от всех причин), ОР=0,45 (прогрессирование), ОР=0,54 (смерть от рака почки)/

HR=0.51 (death from all causes), HR=0.45 (progression), HR=0.54 (death from kidney cancer)

Choueiri T.K., Tomczak P., Park S.H., Venugopal B., Ferguson T., Chang Y.H., Hajek J., Symeonides S.N., Lee J.L., Sarwar N., Thiery-Vuillemin A., Gross-Goupil M., Mahave M., Haas N.B., Sawrycki P., Gurney H., Chevreau C., Melichar B., Kopyltsov E., Alva A., Burke J.M., Doshi G., Topart D., Oudard S., Hammers H., Kitamura H., Bedke J., Perini R.F., Zhang P., Imai K., Willeman-Rogerio J., Quinn D.I., Powles T.; KEYNOTE-564 Investigators. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021; 385(8): 683–94. doi: 10.1056/NEJMoa2106391.

ВБП Пембролизумаб/Плацебо: 77,3 % (95 % ДИ 72,8–81,1) vs 68,1 % (95 % ДИ, 63,5–72,2), $p = 0,002$ /

DFS Pembrolizumab/Placebo: 77.3 % (95 % CI 72.8–81.1) vs 68.1 % (95 % CI, 63.5–72.2), $p = 0.002$

ОР рецидива или смерти – 0,68 (95 % ДИ 0,53–0,87), $p = 0,002$ /

HR for recurrence or death – 0.68 (95 % ДИ 0.53–0.87), $p = 0.002$

Motzer R.J., Tannir N.M., McDermott D.F., Arén Frontera O., Melichar B., Choueiri T.K., Plimack E.R., Barthélémy P., Porta C., George S., Powles T., Donskov F., Neiman V., Kollmannsberger C.K., Salman P., Gurney H., Hawkins R., Ravnaud A., Grimm M.O., Bracarda S., Barrios C.H., Tomita Y., Castellano D., Rini B.I., Chen A.C., Mekan S., McHenry M.B., Wind-Rotolo M., Doan J., Sharma P., Hammers H.J., Escudier B.; CheckMate 214 Investigators. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018; 378(14): 1277–90. doi: 10.1056/NEJMoa1712126.

Ниволумаб + Ипилиумаб vs Сунитиниб

Вероятность ОВ – 75 % (95 % ДИ, 70–78) vs 60 % (95 % ДИ, 55–65), мВБП – 11,6 vs 6,4 мес (выгода – 5,2 мес)/

Nivolumab + Ipilimumab vs Sunitinib

Probability OS – 75 % (95 % CI, 70–78) vs 60 % (95 % CI, 55–65), mDFS – 11,6 mth. vs 6,4 mth. (benefit 5,2 mth.)

МОВ не достигнута в группе лечения, в контрольной – 26 мес, ОР смерти=0,63, $p < 0,001$ /

mOS is not achieved in the treatment group, in control group – 26 mth., HR mortality=0.63, $p < 0.001$

мВБП – 11,6 (95 % ДИ 8,7–15,5) vs 8,4 (95 % ДИ 7,0–10,8) (выгода – 5,2 мес)/

mDFS – 11.6 (95 % CI 8.7–15.5) vs 8.4 (95 % CI 7.0–10.8) (benefit 5.2 mth.)

ОР прогрессирования или смерти=0,82 (99 % ДИ 0,64–1,05)/

HR of progression or death=0.82 (99 % CI 0.64–1.05)

Motzer R.J., Porta C., Eto M., Powles T., Grünwald V., Hutson T.E., Alekseev B., Rha S.Y., Merchan J., Goh J.C., Lalani A.A., De Giorgi U., Melichar B., Hong S.H., Gurney H., Méndez-Vidal M.J., Kopyltsov E., Tjulandin S., Gordoa T.A., Kozlov V., Alyasova A., Winquist E., Maroto P., Kim M., Peer A., Procopio G., Takagi T., Wong S., Bedke J., Schmidinger M., Rodriguez-Lopez K., Burgents J., He C., Okpara C.E., McKenzie J., Choueiri T.K.; CLEAR Trial Investigators. Lenvatinib Plus Pembrolizumab Versus Sunitinib in First-Line Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma: Final Prespecified Overall Survival Analysis of CLEAR, a Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2024; 42(11): 1222–28. doi: 10.1200/JCO.23.01569.

Ленвантиниб + Пембролизумаб vs Сунитиниб

мВБП 23,9 (95 % ДИ 20,8–27,7) – 9,2 (95 % ДИ 6,0–11,0) (выгода – 14,7 мес), ОР=0,47 (95 % ДИ 0,38–0,57), $p > 0,001$ /

Lenvatinib + Pembrolizumab vs Sunitinib

mDFS 23.9 (95 % CI 20.8–27.7) – 9.2 (95 % CI 6.0–11.0) (benefit 14.7 mth.), HR=0.47 (95 % CI 0.38–0.57), $p > 0.001$

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

когортного исследования, посвященного изучению влияния отказа от курения после постановки онкологического диагноза на прогноз заболевания. Когорта включает 517 больных НМРЛ I–IIIa стадии и 212 больных ПКР, которые курили на момент постановки диагноза. В результате длительного (7–8 лет) активного прослеживания когорты, в течение которого регулярно, каждые 10–12 мес, регистрировались все возможные изменения в

статусе курения пациентов, выявлено, что отказ от курения после постановки диагноза улучшает прогноз заболевания. Протективный эффект отказа от курения распространялся на всех пациентов, независимо от стадии заболевания, типа лечения и интенсивности курения.

Известно, что наблюдательные проспективные когортные исследования уступают в доказательности РКИ, но они превосходят наблюдательные ре-

троспективные исследования. Несмотря на то, что это исследование не является РКИ, особенности его дизайна, в частности, повторная многократная оценка статуса курения в течение всего периода прослеживания, статистический анализ, в котором статус курения оценивался как изменяющаяся во времени экспозиция (фактор), и продуманная корректировка по демографическим данным, факторам образа жизни (потребление алкоголя и курения до постановки онкологического диагноза), лечению, стадии заболевания, а также детальный анализ по подгруппам, а именно по стадиям, лечению, химиотерапии (получал/не получал), лучевой терапии (получал/не получал), количеству выкуриваемых в прошлом сигарет в день, времени отказа от курения после постановки диагноза (<3 мес, > 3 мес), его результаты по информативности сравнимы с результатами, получаемыми в РКИ.

Отказ от курения на 21,6 мес улучшает прогноз больных НМРЛ. ОВ и ВБП больных, бросивших курить, больше, чем больных, продолжающих курить. Риск смерти от всех причин, прогрессирования заболевания и смерти от рака легкого на 33, 30 и 25 % ниже у больных НМРЛ, бросивших курить, по сравнению с продолжающими курить (ОР=0,67, 0,70 и 0,75 соответственно). При ПКР медиана ВБП на 36 мес больше у больных, бросивших курить, чем у тех пациентов, которые не смогли отказаться от этой привычки. Вероятность смерти от всех причин, прогрессирования и смерти от ПКР в 2 раза ниже при отказе от курения (ОР=0,52, 0,45, 0,54 соответственно).

Наши результаты согласуются с опубликованными исследованиями по эффекту отказа от курения на прогноз рака легкого. Итальянскими авторами представлены результаты метаанализа статей, опубликованных в 1980–2024 гг., посвящённых раку легкого и опухолям головы и шеи. В метаанализ было включено 17 000 онкологических больных – активных курильщиков, из которых 42,5 % отказались от курения после постановки диагноза. Отказ от курения после постановки диагноза был связан с улучшением показателей ОВ (ОР=0,71, 95 % ДИ 0,65–0,78) и ВБП (ОР=0,64, 95 % ДИ 0,41–0,98) [18].

Аналогичных исследований по раку почки, в которых оценивался эффект отказа от курения после постановки диагноза на прогноз, в доступной литературе не обнаружено. Все цитируемые ниже работы оценивают эффект статуса курения к моменту или до постановки диагноза рака почки. В частности, метаанализ, включавший 24 исследования, показал, что риск смерти от рака почки был повышен на 32 % у куривших на момент постановки диагноза [19]. N. Kroeger et al. [20] изучили эффект статуса курения на выживаемость больных, получавших таргетную терапию по поводу метастатического рака почки, и показали, что выживаемость больных, куривших к моменту

начала таргетной терапии, ниже по сравнению с никогда не курившими или отказавшимися от курения пациентами.

Во всех этих исследованиях информация о статусе курения была получена ретроспективно на основании записей в историях болезни, что вызывает некоторое сомнение в точности этих данных. Соответственно, наше исследование, в котором информация о статусе курения и его изменении в течение 7–8 лет наблюдения за больными получена на основании регулярных опросов пациентов, можно считать первым и единственным, в котором дана достоверная оценка статуса курения и, соответственно, эффекта отказа от курения после постановки диагноза на прогноз больных НМРЛ и ПКР.

Полученные нами результаты значительно превосходят «значимую пользу» («meaningful benefit») достижения медианы улучшения ОВ в пределах 2,5–6 мес для противоопухолевых препаратов, предложенную Американским обществом клинических онкологов (ASCO) [21]. Собственно, на основании этой формулировки «значимой пользы» нами была предложена и доказана гипотеза, что эффективность отказа от курения, скорее всего, не ниже эффективности ИКТИ, одобренных FDA.

Увеличение медианы ВБП при НМРЛ на 21,6 мес в результате отказа от курения превышает результаты современных ИКТИ, применение которых увеличивало медиану ВБП лишь на 10,8 и 16,6 мес. Снижение риска прогрессирования на 30 % в результате отказа от курения сравнимо со снижением риска на 37 и 24 % в связи с лечением ИКТИ [12–14].

Эффективность отказа от курения более выражена при ПКР и в ряде случаев превосходит выгоду от применения ИКТИ, одобренных FDA. Так, выгода от отказа от курения в ВБП составляет 36 мес, что превосходит все соответствующие показатели в представленных выше РКИ. ОР смерти от всех причин, прогрессирования и смерти от ПКР на 50, 52 и 44 % ниже у больных, бросивших курить, в то время как риск рецидива или смерти больных, получавших ИКТИ, на 32 и 37 % ниже, чем больных, получавших плацебо [15–17].

Как было отмечено выше, наше исследование по своей информативности не уступает РКИ. Кроме того, проведение РКИ для изучения эффективности отказа от курения трудно осуществимо как с этической, так и с технической точки зрения. Рандомизировать больных по статусу курения (отказались от курения vs продолжают курить) и сохранять эти группы неизменными в течение всего срока прослеживания, т.е. исключить возможность отказа от курения в течение срока прослеживания, противоречит не только цели исследования, но и нарушает этические нормы. В нашем исследовании эти события регистрировались и учитывались при статистическом анализе, в котором статус курения

оценивался как экспозиция, изменяющаяся во времени.

Каков механизм действия курения на клиническое течение и прогноз онкологического заболевания? Экспозиция к канцерогенным веществам в табачном дыме приводит к дополнительным мутациям ДНК опухолевых клеток [22]. Табачный дым способствует повышенному образованию фактора роста эндотелиальных сосудов (VEGF), стимулирует эпителиально-мезенхимальный переход [23]. Воздействие на опухолевые клетки конденсата табачного дыма приводит к развитию популяции опухолевых стволовых клеток [24]. Табачный дым воздействует на сигнальный путь, который представляет собой мишень для таргетного препарата. Например, табачный дым снижает чувствительность опухолевых клеток с *EGFR*-мутацией к гефинитибу (*anti-EGFR tyrosine kinase inhibitor* [TKI]). Курение отрицательно влияет на выживаемость больных раком легкого с мутированным *EGFR*, которые получают *EGFR*-TKI-терапию [25]. В микроокружении опухоли курящих онкологических больных достоверно ниже количество CD8+цитотоксических Т-лимфоцитов, PCK (pan-cytokeratin), PD-L1 положительных опухолевых и неопухолевых клеток, снижено образование интерферонов и экспрессия генов гемоцитокинов (CXCL9, CXCL10, and CXCL11), отвечающих за активность интерферонов (IFN- α and IFN- γ), чем у некурящих больных. Данные о влиянии курения на состав микроокружения опухоли особенно важны в свете применения ИКТИ, в частности *anti-PD-L1*-терапии, эффективность которой ниже у курящих, чем у некурящих больных [26].

Помимо клинического значения, отказ от курения после постановки онкологического диагноза экономически выгоден. Лечение никотиновой зависимости экономически выгодно для системы здравоохранения, особенно по сравнению с другими методами лечения. И наоборот, продолжение курения после диагноза значительно увеличивает траты на лечение [27, 28].

В нашей когорте курили 58 % больных НМРЛ и 20 % больных ПКР. Эти результаты согласуются с данными литературы по распространенности курения среди онкологических больных, согласно которым 20–60 % продолжают курить после постановки диагноза, причем доля курящих выше среди больных с табакозависимыми опухолями. Хотя распространенность курения среди людей с диагнозом «рак» снизилась, данные свидетельствуют о более высоких показателях курения среди лиц, переживших рак, чем в общей популяции. Большая часть пациентов, а возможно и врачей, не считают отказ от курения важным компонентом контроля онкологического заболевания и уверены, что бросать курить больным с онкологическим диагнозом уже поздно. Например, в США всего 50 % врачей-онкологов рекомендуют своим пациентам

отказаться от курения, причем большинство из них не предоставляет необходимой информации о том, как это сделать. Только половина из принявших решение отказаться от курения после постановки диагноза успешно это осуществляет. Среди них у 13–60 % наступает «рецидив курения» после лечения [10, 29–32].

Согласно мнению ряда экспертов, отказ от курения должен стать четвертым столпом в лечении рака наряду с хирургической операцией, лучевой и лекарственной химиотерапией. Все онкологические клиники и центры должны быть обеспечены программами по лечению курения [30]. Авторы обновленной в 2023 г. версии клинического руководства по отказу от курения для онкологических больных в США рекомендуют мотивировать к отказу от потребления всех табачных продуктов, основанных на горении, а также оральных форм табака, всех онкологических больных независимо от формы рака, стадии или методов лечения; использовать мультимодальный подход к лечению табакокурения, включающий научно обоснованные методы мотивационной поддержки с поведенческой терапией и консультированием; научно обоснованную фармакотерапию, никотинзаместительную терапию и последующее наблюдение с повторным лечением при необходимости [33]. В рекомендациях предлагается считать лечение никотиновой зависимости неотъемлемым компонентом противоопухолевой терапии, которая должна продолжаться на протяжении всего континуума онкологической помощи, включая хирургическое вмешательство, лучевую терапию, лекарственную терапию и паллиативную помощь в конце жизни.

Онкологическим больным, которые используют электронные системы доставки никотина (ЭСДН), для отказа от курения рекомендован переход на научно обоснованную фармакотерапию и поведенческое консультирование. По мере того, как пациент становится более уверенным в решении отказаться от курения, ему предлагается отказаться от ЭСДН, но только при отсутствии риска рецидива курения традиционных сигарет. Данные РКИ, проведенных среди населения, свидетельствуют, что использование ЭСДН может повысить вероятность отказа от курения среди взрослых, которые курят и достаточно мотивированы, чтобы предпринять попытку бросить курить [34].

Заключение

Целью нашей статьи не является детальный анализ РКИ эффективности иммунотерапии раннего НМРЛ и ПКР. Мы лишь хотим обратить внимание читателей на то, что выгода от отказа от курения (улучшение выживаемости и снижение смертности) при НМРЛ сравнима с эффективностью ИКТИ, а в некоторых РКИ незначительно превосходит таковую. Что же касается РКИ по изучению эффективности ИКТИ при ПКР, то вы-

года от их применения уступает выгоде от отказа от курения.

Необходимо отметить, что эффективность отказа от курения практически универсальна, не ограничена никакими демографическими и клиническими параметрами. В то же время эффективность ИКТИ ограничивается определенными клиническими подгруппами, в частности PD-L1+ опухолями, которые составляют не менее половины (40–60 %) НМРЛ. В пользу отказа от курения говорит и отсутствие побочных нежелательных эффектов, кроме синдрома абстиненции, который купируется никотинзаместительной терапией или альтернативными средствами никотин замещения, чего нельзя сказать об иммунотерапии, при которой осложнения III–V степени, иногда приводящие к прекращению лечения, фиксируются у 25–35 % пациентов. Полученные нами результаты предоставляют уникальную возможность существенно улучшить выживаемость онкологических больных. Включение отказа от курения и лечение никотиновой зависимости в программу лечения онкологических больных, а соответственно, и в клинические рекомендации имеет важнейшее значение. Преимущества прекращения курения

после постановки онкологического диагноза для пациентов настолько значительны и очевидны, что отказ от курения, бесспорно, должен быть одним из важнейших компонентов лечения и стандартом оказания онкологической помощи. Результат – повышение эффективности всех методов противоопухолевой терапии, включая хирургию, лекарственное и лучевое лечение.

В настоящее время основным и единственным направлением в улучшении прогноза, т.е. prolongation of life of oncological patients, являются разработка и оперативное внедрение в практику новых лекарственных препаратов, эффективность которых, к сожалению, не всегда соответствует заявленной и применение которых ограничивают их цены и доступность. Только это направление, в которое вкладывают большую часть ресурсов, выделяемых для оказания онкологической помощи, не может решить проблему улучшения выживаемости онкологических больных. В связи с этим считаем, что разработка методов интервенции, внедрение которых будет способствовать улучшению показателей выживаемости и смертности онкологических больных, актуальна.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Global Burden of Disease 2023*. Seattle: Institute for Health Metrics and Evaluation; 2025. [Internet]. [01.03.2026]. URL: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>.
2. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel R.L., Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024; 74(3): 229–63. doi: 10.3322/caac.21834.
3. Заридзе Д. Г. Табак – основная причина рака. М., 2012. 208 с. [Zaridze D.G. Tobacco is the main cause of cancer. Moscow, 2012. 208 p. (in Russian)].
4. *U.S. Department of Health and Human Services*. The Health Consequences of Smoking: 50 Years of Progress. A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2014. 944 p.
5. *Suggested Citation U.S. Department of Health and Human Services*. Smoking Cessation. A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2020.
6. Caini S., Del Riccio M., Vettori V., Scotti V., Martinoli C., Raimondi S., Cammarata G., Palli D., Banini M., Masala G., Gandini S. Quitting Smoking at or Around Diagnosis Improves the Overall Survival of Lung Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Thorac Oncol*. 2022; 17(5): 623–36. doi: 10.1016/j.jtho.2021.12.005.
7. Заридзе Д.Г., Мукекия А.Ф. Влияние курения на прогноз заболевания у онкологических больных. Вопросы онкологии. 2019; 65(3): 321–29. [Zaridze D.G., Mukeriy A.F. Effects of smoking on the disease prognosis in cancer patients. *Problems in Oncology*. 2019; 65(3): 321–29. (in Russian)]. EDN: XDCJCN.
8. *U.S. National Cancer Institute*. Treating Smoking in Cancer Patients: An Essential Component of Cancer Care. National Cancer Institute Tobacco Control Monograph 23. Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute; 2022.
9. Sheikh M., Mukeriy A., Shangina O., Brennan P., Zaridze D. Postdiagnosis Smoking Cessation and Reduced Risk for Lung Cancer Progression and Mortality: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2021; 174(9): 1232–39. doi: 10.7326/M21-0252.
10. Заридзе Д.Г., Мукекия А.Ф., Шаньгина О.В., Стилиди И.С. Отказ от курения после постановки диагноза рака легкого улучшает прогноз заболевания. Локальные опухоли. 2021; 11(3): 15–22. [Zaridze D.G., Mukeriy A.F., Shangina O.V., Stilidi I.S. Smoking cessa-

- tion after lung cancer diagnosis improves disease prognosis. *Malignant Tumours*. 2021; 11(3): 15–22. (in Russian)]. doi: 10.18027/22245057-2021-11-3-15-22. EDN: MKERNB.
11. Sheikh M., Mukeriy A., Zahed H., Feng X., Robbins H.A., Shangina O., Matveev V., Brennan P., Zaridze D. Smoking Cessation After Diagnosis of Kidney Cancer Is Associated With Reduced Risk of Mortality and Cancer Progression: A Prospective Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2023; 41(15): 2747–55. doi: 10.1200/JCO.22.02472.
12. O'Brien M., Paz-Ares L., Marreud S., Dafni U., Oselin K., Havel L., Esteban E., Isla D., Martinez-Marti A., Faehling M., Tsuboi M., Lee J.S., Nakagawa K., Yang J., Samkari A., Keller S.M., Mauer M., Jha N., Stahel R., Besse B., Peters S.; EORTC-1416-LCG/ETOP 8-15 – PEARLS/KEYNOTE-091 Investigators. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022; 23(10): 1274–86. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00518-6.
13. Forde P.M., Spicer J., Lu S., Provencio M., Mitsudomi T., Awad M.M., Felip E., Broderick S.R., Brahmer J.R., Swanson S.J., Kerr K., Wang C., Ciuleanu T.E., Saylors G.B., Tanaka F., Ito H., Chen K.N., Liberman M., Vokes E.E., Taube J.M., Dorange C., Cai J., Fiore J., Jarkowski A., Balli D., Sausen M., Pandya D., Calvet C.Y., Girard N.; CheckMate 816 Investigators. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2022; 386(21): 1973–85. doi: 10.1056/NEJMoa2202170.
14. Felip E., Altorki N., Zhou C., Csösz T., Wynnychenko I., Goloborodko O., Luft A., Akopov A., Martinez-Marti A., Kenmotsu H., Chen Y.M., Chella A., Sugawara S., Voong D., Wu F., Yi J., Deng Y., McClelland M., Bennett E., Gitlitz B., Wakelee H. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021; 398(10308): 1344–57. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02098-5.
15. Choueiri T.K., Tomczak P., Park S.H., Venugopal B., Ferguson T., Chang Y.H., Hajek J., Symeonides S.N., Lee J.L., Sarwar N., Thiery-Vuillemin A., Gross-Goupil M., Mahave M., Haas N.B., Sawrycki P., Gurney H., Chevreau C., Melichar B., Kopylov E., Alva A., Burke J.M., Doshi G., Topart D., Oudard S., Hammers H., Kitamura H., Bedke J., Perini R.F., Zhang P., Imai K., Willemann-Rogier J., Quinn D.I., Powles T.; KEYNOTE-564 Investigators. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021; 385(8): 683–94. doi: 10.1056/NEJMoa2106391.
16. Motzer R.J., Tannir N.M., McDermott D.F., Arén Frontera O., Melichar B., Choueiri T.K., Plimack E.R., Barthélémy P., Porta C., George S., Powles T., Donskov F., Neiman V., Kollmannsberger C.K., Salman P., Gurney H., Hawkins R., Ravaud A., Grimm M.O., Bracarda S.,

- Barrios C.H., Tomita Y., Castellano D., Rini B.I., Chen A.C., Mekan S., McHenry M.B., Wind-Rotolo M., Doan J., Sharma P., Hammers H.J., Escudier B.; CheckMate 214 Investigators. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018; 378(14): 1277–90. doi: 10.1056/NEJMoa1712126.
17. Motzer R.J., Porta C., Eto M., Powles T., Grünwald V., Hutson T.E., Alekseev B., Rha S.Y., Merchan J., Goh J.C., Lalani A.A., De Giorgi U., Melichar B., Hong S.H., Gurney H., Méndez-Vidal M.J., Kopylov E., Tjulandin S., Gudo T.A., Kozlov V., Alyasova A., Winquist E., Maroto P., Kim M., Peer A., Procopio G., Takagi T., Wong S., Bedke J., Schmidinger M., Rodríguez-Lopez K., Bургентс J., He C., Okpara C.E., McKenzie J., Choueiri T.K.; CLEAR Trial Investigators. Lenvatinib Plus Pembrolizumab Versus Sunitinib in First-Line Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma: Final Prespecified Overall Survival Analysis of CLEAR, a Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2024; 42(11): 1222–28. doi: 10.1200/JCO.23.01569.
18. Caini S., Gorini G., Del Riccio M., Saieva C., Carreras G., Bonomo P., Salvestrini V., Cattaruzza M.S., Assedi M., D'Ecclesiis O., Gaeta A., Albini A., Masala G., Gandini S. Upgrading your best chances: postdiagnosis smoking cessation boosts life expectancy of patients with cancer – a systematic review and meta-analysis. *Tob Control*. 2025; 6:tc-2024-058873. doi: 10.1136/tc-2024-058873.
19. Cumberbatch M.G., Rota M., Catto J.W., La Vecchia C. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. *Eur Urol*. 2016; 70(3): 458–66. doi: 10.1016/j.eururo.2015.06.042.
20. Kroeger N., Li H., De Velasco G., Donskov F., Sim H.W., Stühler V., Wells J.C., Stukalin I., Heide J., Bedke J., Agarwal N., Parekh H., Rini B.I., Knox J.J., Pantuck A., Choueiri T.K., Chin Heng D.Y. Active Smoking Is Associated With Worse Prognosis in Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients Treated With Targeted Therapies. *Clin Genitourin Cancer*. 2019; 17(1): 65–71. doi: 10.1016/j.clgc.2018.09.006.
21. Ellis L.M., Bernstein D.S., Voest E.E., Berlin J.D., Sargent D., Cortazar P., Garrett-Mayer E., Herbst R.S., Lilienbaum R.C., Sima C., Venook A.P., Gonen M., Schilsky R.L., Meropol N.J., Schnipper L.E. American Society of Clinical Oncology perspective: Raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. *J Clin Oncol*. 2014; 32(12): 1277–80. doi: 10.1200/JCO.2013.53.8009.
22. Györfy E., Anna L., Györi Z., Segesdi J., Minárovits J., Soltész I., Kostic S., Csekeo A., Poirier M.C., Schöket B. DNA adducts in tumour, normal peripheral lung and bronchus, and peripheral blood lymphocytes from smoking and non-smoking lung cancer patients: correlations between tissues and detection by 32P-postlabelling and immunoassay. *Carcinogenesis*. 2004; 25(7): 1201–1209. doi: 10.1093/carcin/bgh131.
23. Yu T., Jin L., Datta P.K. Effect of Cigarette Smoking on Epithelial to Mesenchymal Transition (EMT) in Lung Cancer. *J Clin Med*. 2016; 5(4): 44. doi: 10.3390/jcm5040044.
24. Clarke M.F. Clinical and Therapeutic Implications of Cancer Stem Cells. *N Engl J Med*. 2019; 380(23): 2237–45. doi: 10.1056/NEJMr1804280.
25. Liu M., Zhou C., Zheng J. Cigarette smoking impairs the response of EGFR-TKIs therapy in lung adenocarcinoma patients by promoting EGFR signaling and epithelial-mesenchymal transition. *Am J Transl Res*. 2015; 7(10): 2026–35.
26. de la Iglesia J.V., Slebos R.J.C., Martin-Gomez L., Wang X., Teer J.K., Tan A.C., Gerke T.A., Aden-Buie G., van Veen T., Masannat J., Chaudhary R., Song F., Fournier M., Siegel E.M., Schabath M.B., Wadsworth J.T., Caudell J., Harrison L., Wenig B.M., Conejo-Garcia J., Hernandez-Prera J.C., Chung C.H. Effects of Tobacco Smoking on the Tumor Immune Microenvironment in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2020; 26(6): 1474–85. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1769.
27. Warren G.W., Cartmell K.B., Garrett-Mayer E., Salloum R.G., Cummings K.M. Attributable Failure of First-line Cancer Treatment and Incremental Costs Associated With Smoking by Patients With Cancer. *JAMA Netw Open*. 2019; 2(4): e191703. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.1703.
28. Заридзе Д.Г., Попович Л.Д., Мукерия А.Ф., Шаньгина О.В., Светличная С.В., Лактионов К.К. Оценка экономических последствий (выгоды) отказа от курения у онкологических больных. Общественное здоровье. 2024; 4(3): 30–38. [Zaridze D.G., Popovich L.D., Mukeriya A.F., Shangina O.V., Svetlichnaya S.V., Laktionov K.K. Assessment of the economic benefit of smoking cessation in cancer patients. *Public Health*. 2024; 4(3): 30–38. (in Russian)]. doi: 10.21045/2782-1676-2024-4-3-30-38. EDN: MULHCF.
29. Jassem J. Tobacco smoking after diagnosis of cancer: clinical aspects. *Transl Lung Cancer Res*. 2019; 8(Suppl 1): S50–S58. doi: 10.21037/tlcr.2019.04.01.
30. Fiore M.C., D'Angelo H., Baker T. Effective Cessation Treatment for Patients With Cancer Who Smoke-The Fourth Pillar of Cancer Care. *JAMA Netw Open*. 2019; 2(9): e1912264. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.12264.
31. Shields P.G. New NCCN Guidelines: Smoking Cessation for Patients With Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015; 13(5 Suppl): 643–45. doi: 10.6004/jnccn.2015.0191.
32. Palmer A.M., Rojewski A.M., Nahhas G.J., Michael Cummings K., Warren G.W., Toll B.A. Associations between cancer diagnosis and patients' responses to an inpatient tobacco treatment intervention. *Cancer Med*. 2021; 10(15): 5329–37. doi: 10.1002/cam4.4082.
33. Shields P.G., Bierut L., Arenberg D., Balis D., Cinciripini P.M., Davis J., Edmondson D., Feliciano J., Hitsman B., Hudmon K.S., Jaklitsch M.T., Leone F.T., Ling P., McCarthy D.E., Ong M.K., Park E.R., Prochaska J., Sandoval A.J., Sheffer C.E., Spencer S., Studts J.L., Tanvetayanon T., Tindle H.A., Tong E., Triplett M., Urbanic J., Videtic G., Warner D., Whitlock C.W., McCullough B., Darlow S. Smoking Cessation, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023; 21(3): 297–322. doi: 10.6004/jnccn.2023.0013.
34. Lindson N., Butler A.R., McRobbie H., Bullen C., Hajek P., Wu A.D., Begh R., Theodoulou A., Nottley C., Rigotti N.A., Turner T., Livingstone-Banks J., Morris T., Hartmann-Boyce J. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2025; 1(1): CD010216. doi: 10.1002/14651858.CD010216.pub9.

Поступила/Received 05.03.2026

Одобрена после рецензирования/Revised 31.07.2026

Принята к публикации/Accepted 03.09.2026

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Заридзе Давид Георгиевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отдела клинической эпидемиологии НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; президент, Общероссийская общественная организация «Противораковое общество России» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9739-1250. Researcher ID (WOS): K-5605-2013. Autor ID (Scopus): 7005676681. ORCID: 0000-0002-2824-3704.

Мукерия Ануш Феликсовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела клинической эпидемиологии НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; исполнительный директор, Общероссийская общественная организация «Противораковое общество России» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8622-9340. Autor ID (Scopus): 6603026158. ORCID: 0000-0002-6847-9295.

Шаньгина Оксана Валентиновна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела клинической эпидемиологии НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4109-7508. Researcher ID (WOS): E-9068-2019. Autor ID (Scopus): 13204358800. ORCID: 0000-0003-2431-068X.

ВКЛАД АВТОРОВ

Заридзе Давид Георгиевич: разработка концепции научной работы, планирование и проведение исследования, сбор и обработка данных, написание статьи.

Мукерия Ануш Феликсовна: планирование и проведение исследования, сбор и обработка данных, редактирование статьи.

Шаньгина Оксана Валентиновна: сбор и обработка данных.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Заридзе Д.Г. (доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН) является членом редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

Информированное согласие

Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

Генеративный искусственный интеллект

Авторы не использовали технологии генеративного искусственного интеллекта при написании статьи.

ABOUT THE AUTHORS

David G. Zaridze, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Clinical Epidemiology, Research Institute of Clinical Oncology named after Academician of the Russian Academy of Sciences and Russian Academy of Medical Sciences N.N. Trapeznikov, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; President, All-Russian Public Organization “Anti-Cancer Society of Russia” (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): K-5605-2013. Autor ID (Scopus): 7005676681. ORCID: 0000-0002-2824-3704.

Anush F. Mukeria, MD, DSc, Leading Researcher, Department of Clinical Epidemiology, Research Institute of Clinical Oncology named after Academician of the Russian Academy of Sciences and Russian Academy of Medical Sciences N.N. Trapeznikov, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Executive director, All-Russian Public Organization “Anti-Cancer Society of Russia” (Moscow, Russia). Autor ID (Scopus): 6603026158. ORCID: 0000-0002-6847-9295.

Oxana V. Shangina, MD, PhD, Senior Scientist, Department of Clinical Epidemiology, Research Institute of Clinical Oncology named after Academician of the Russian Academy of Sciences and Russian Academy of Medical Sciences N.N. Trapeznikov, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): E-9068-2019. Autor ID (Scopus): 13204358800. ORCID: 0000-0003-2431-068X.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

David G. Zaridze: development of the concept of scientific work, planning and conducting research, data collection and interpretation, writing the manuscript.

Anush F. Mukeria: planning and conducting research, data collection and interpretation, editing the manuscript.

Oxana V. Shangina: data collection and interpretation.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

Prof. Zaridze D.G. is a member of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.

Voluntary informed consent

Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.

Generative Artificial Intelligence

No generative AI tools were used in the preparation of this manuscript.