



ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2020 | № 20

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



репринтное издание

Комбинация химиолучевой терапии с иммунотерапией
в лечении пациентов с неоперабельным
немелкоклеточным раком легкого III стадии

ОНКОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ • SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

ONCOLOGY

doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-209-214

Клинический случай / Clinical case

Комбинация химиолучевой терапии с иммунотерапией в лечении пациентов с неоперабельным немелкоклеточным раком легкого III стадии

Н.В. Мариниченко^{1✉}, e-mail: n.marinichenko@mail.ru, К.К. Лактионов^{1,2}, А.В. Назаренко³, Е.В. Реутова¹, М.С. Ардзинба¹, В.Л. Уткина¹, Т.Н. Борисова¹, А.А. Федорова¹, М.С. Ардзинба⁴

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

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

³ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

В течение более чем 10 лет не наблюдалось существенных улучшений в результатах лечения пациентов с неоперабельным местнораспространенным немелкоклеточным раком легкого. В настоящий момент стандартом лечения данной категории пациентов является одновременная химиолучевая терапия. При этом 5-летняя общая выживаемость варьирует в диапазоне 15–25%. Этот показатель способствует модернизации существующих подходов, а также поиску новых путей в лечении пациентов с неоперабельной III стадией немелкоклеточного рака легкого.

Одним из перспективных направлений является комбинация химиолучевой терапии с иммунотерапией. Так, применение препарата «Имфинзи» (дурвалумаб, AstraZeneca) в качестве консолидирующей терапии в рамках клинического исследования III фазы PACIFIC продемонстрировало снижение риска смерти примерно на треть в сравнении со стандартным подходом.

Мы приводим клиническое наблюдение пациента с местнораспространенным немелкоклеточным раком легкого, получившего лечение в рамках одновременной химиолучевой терапии с последующей иммунотерапией дурвалумабом, продолжающейся до настоящего момента. Результатом проводимой терапии является зафиксированный по данным ПЭТ-КТ полный ответ на проведенное специфическое лечение.

Таким образом, применение дурвалумаба в качестве консолидирующей терапии после одновременной химиолучевой терапии у пациентов с неоперабельной III стадией немелкоклеточного рака легкого представляет собой многообещающую стратегию улучшения результатов.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, местнораспространенный рак легкого, химиолучевая терапия, иммунотерапия, дурвалумаб, ингибиторы контрольных точек, анти-PD-L1, PACIFIC

Для цитирования: Мариниченко Н.В., Лактионов К.К., Назаренко А.В., Реутова Е.В., Ардзинба М.С., Уткина В.Л., Борисова Т.Н., Федорова А.А., Ардзинба М.С. Комбинация химиолучевой терапии с иммунотерапией в лечении пациентов с неоперабельным немелкоклеточным раком легкого III стадии. *Медицинский совет*. 2020;(20):209–214. doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-209-214.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Combination of chemoradiation therapy with immunotherapy in the treatment of patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer

Nataliya V. Marinichenko^{1✉}, e-mail: n.marinichenko@mail.ru, Konstantin K. Laktionov^{1,2}, Aleksey V. Nazarenko³, Elena V. Reutova¹, Merab S. Ardzinba¹, Veronika L. Utkina¹, Tatiana N. Borisova¹, Anna A. Fedorova¹, Milada S. Ardzinba⁴

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

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

³ Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia

⁴ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

For more than 10 years, there have been no significant improvements in treatment outcomes for patients with inoperable locally advanced non-small cell lung cancer. At the moment, the standard of treatment for this category of patients is concurrent chemoradiation therapy. At the same time, the 5-year overall survival rate varies in the range of 15–25%. This indicator contributes to the modernization of existing approaches, as well as the search for new ways in the treatment of patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer.

One of the promising areas is the combination of chemoradiation therapy with immunotherapy. Thus, the use of Imfinzi (durvalumab, AstraZeneca) as a consolidation therapy in the Phase III clinical trial PACIFIC demonstrated a reduction in the risk of death by about one third in comparison with the standard approach.

We present a clinical case study of a patient with locally advanced non-small cell lung cancer who received treatment in the framework of concurrent chemoradiation therapy followed by immunotherapy with durvalumab, continuing until now. The result of the therapy is the complete response to the specific treatment, recorded according to PET-CT. Thus, the use of immunotherapy as consolidation therapy represents a promising strategy for improving outcomes after concurrent chemoradiation therapy in patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer

Keywords: non-small cell lung cancer, locally advanced lung cancer, chemoradiotherapy, immunotherapy, durvalumab, checkpoint inhibitors, anti-PD-L1, PACIFIC

For citation: Marinichenko N.V., Laktionov K.K., Nazarenko A.V., Reutova E.V., Ardzinba M.S., Utkina V.L., Borisova T.N., Fedorova A.A., Ardzinba M.S. Combination of chemoradiation therapy with immunotherapy in the treatment of patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(20):209–214. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-209-214.

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

ВВЕДЕНИЕ

Приблизительно у трети пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) на момент обращения в медицинское учреждение диагностируют неоперабельную III стадию заболевания. Стандартным подходом в лечении данной категории пациентов остается дуплетная химиотерапия (ХТ) на основе препаратов платины в сочетании с лучевой терапией (ЛТ) [1–3]. Несмотря на радикальный метод лечения, у большинства пациентов наблюдается прогрессирование заболевания: у 40% из них – локально-регионарное, а приблизительно у 50% и более – отдаленное метастазирование. При этом медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составляет 8–12 мес., а 5-летняя общая выживаемость остается на уровне 15–25% [1, 4, 5]. Долгое время эти показатели оставались неизменными, что, в свою очередь, способствовало поиску новых направлений в лечении больных с местнораспространенной формой НМРЛ.

Учитывая высокий риск метастазирования и непродолжительную ВБП после химиолучевой терапии (ХЛТ), одна из стратегий, направленных на улучшение результатов, – консолидирующая терапия. С 2010 г. наблюдаются значительные успехи в понимании молекулярных механизмов, связанных с иммунологией опухоли, в частности роли иммунных контрольных точек в подавлении противоопухолевого иммунного ответа. Ускользание от иммунной системы опухолевыми клетками происходит с помощью множества механизмов, включая сверхэкспрессию определенных лигандов, таких как PD-L1 [6, 7]. Открытие этих механизмов привело к разработке новых агентов – ингибиторов иммунных контрольных точек. Ингибиторы PD-L1 блокируют взаимодействия между PD-L1 на опухолевых клетках и PD-1 на иммунных клетках, тем самым позволяя иммунной системе атаковать опухолевые клетки [8, 9].

Так, дурвалумаб представляет собой человеческое селективное высокоаффинное моноклональное антитело IgG1, которое блокирует связывание лиганда программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1) с белком программируемой смерти 1 (PD-1) и CD80, что дает возможность Т-клеткам уничтожать опухолевые клетки [2, 9, 10]. Существующие доклинические данные позволяют предположить, что химиотерапия и лучевая терапия могут повышать экспрессию PD-L1 в опухолевых клетках, что является прогностическим фактором ответа на дурвалумаб [11–13].

Ниже приводится клинический случай пациента с местнораспространенной формой НМРЛ, получившего одновременную ХЛТ на основе препаратов платины, с последующей консолидирующей терапией дурвалумабом.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Д., 68 лет, обратился в поликлинику ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ в марте 2018 г.

Из анамнеза известно, что пациент в феврале 2018 г. с жалобами на малопродуктивный кашель, одышку при физической нагрузке обратился в поликлинику по месту жительства, где при дообследовании диагностировано злокачественное новообразование правого легкого. Для уточнения распространенности процесса и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения пациент направлен в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ.

Выполнена бронхоскопия. Гистологическое заключение: плоскоклеточный рак легкого. PD-L1-статус не исследовался. Пациент – курильщик, стаж курения 45 лет, индекс пачка/лет 45. На момент обследования не курил 3 года.

Результаты ПЭТ-КТ от 26.02.2018 г.: в области корня правого легкого определяется гетерогенный конгломерат первичного опухолевого образования и вторично измененных бронхолегочных лимфатических узлов справа, приблизительно размерами 29 x 45 мм с гиперфиксацией РФП (SUV max 14,53), частично ателектазирующее передние сегменты правого легкого. Визуализируются увеличенные (нижний паратрахеальный справа, субкаринальные) лимфатические узлы до 11 мм с гиперфиксацией РФП (SUV max 14,53).

По данным КТ органов грудной клетки от 23.03.2018 г.: в корне правого легкого вокруг верхнедолевого бронха определяется опухолевый узел 3,4 x 4,5 см, сливающийся с ателектазированной частью правого легкого. Опухоль обтурирует просвет правого верхнедолевого бронха, распространяется на правый главный бронх вдоль задней стенки и выступает в просвет промежуточного бронха. В средостении определяются увеличенные нижние правые паратрахеальные лимфатические узлы до 1,8 x 1,0 см, бифуркационные – до 1,7 x 1,5 см. Подмышечные, надключичные и подключичные лимфоузлы не увеличены. Выпота в плевральных полостях нет.

Отдаленные метастазы в ходе обследования не выявлены.

На основании полученных данных пациенту был выставлен диагноз: «центральный рак правого легкого, метастазы в лимфатические узлы средостения, T2N2M0 – IIIA стадия».

На момент обращения в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ сохранялись жалобы на малопродуктивный кашель, одышку при физической нагрузке. Сопутствующие заболевания: ИБС: атеросклероз аорты. Гипертоническая болезнь II ст., 2 ст., риск 3. Хронический бронхит. ECOG 0.

Тактика лечения пациента была обсуждена на мультидисциплинарном консилиуме. С учетом результатов данных обследования, общего состояния пациенту было предложено проведение хирургического лечения в объеме пневмонэктомии справа. Однако пациент от предложенного хирургического вмешательства отказался, в связи с чем было принято решение о проведении ХЛТ по радикальной программе. С 27.04.18 г. по 22.05.2018 г. проведено 2 курса ПХТ в рамках одновременной ХЛТ по схеме: Паклитаксел 175 мг/м² + Карбоплатин AUC5. Лечение перенес удовлетворительно, нежелательных явлений не отмечено.

С 28.05.2018 г. по 27.06.2018 г. пациенту проведен курс дистанционной конформной ЛТ на линейном ускорителе Varian Clinac 2300 iX с применением трехмерного планирования объема облучения (3D CRT), многолепесткового коллиматора Milenium 120 и динамических клиновидных фильтров фотонами с энергией 6–18 МэВ. Первая точность укладки контролировалась с использованием технологии КТ в коническом пучке (Conebeam CT) и рентгеновских снимков в ортогональных проекциях на ускорителе Clinac 2300 iX. Область облучения: на узел в корне правого легкого РОД 2,7 Гр СОД 59,4 Гр, одновременно на пораженные лимфатические узлы РОД 2,2 Гр, СОД 48,4 Гр. Облучение проводилось ежедневно, 5 раз в неделю. Лучевые реакции не выражены.

29.06.2018 г. проведен 3-й курс ПХТ по прежней схеме: Паклитаксел 175 мг/м² + Карбоплатин AUC5. Лечение без непосредственных осложнений.

Через 1,5 мес. после завершения ХЛТ было проведено контрольное обследование – КТ органов грудной клетки. По данным КТ органов грудной клетки от 08.08.2018 г. отмечается сокращение опухолевого узла в корне правого легкого вокруг верхнедолевого бронха до 2,1 x 2,2 см. Стал частично прослеживаться просвет верхнедолевого бронха, частично восстановилась воздушность верхней доли. Перестал определяться эндо-

бронхиальный компонент в просвете правого главного бронха. В средостении увеличенные лимфатические узлы сократились: паратрахеальные до 1,1 x 0,8 см, бифуркационные до 1,2 см в диаметре (рис. 1).

Таким образом, после проведения одновременной ХЛТ был достигнут частичный ответ (-43,3%).

Пациент находился на динамическом наблюдении. С момента завершения ХЛТ жалоб активно не предъявлял.

В сентябре 2018 г. пациенту предложено участие в персонализированной программе использования незарегистрированного лечебного препарата дурвалумаб (MEDI 4736) для терапии больных с местнораспространенным нерезектабельным НМРЛ после окончания ХЛТ при отсутствии признаков прогрессирования заболевания. Пациент дал согласие на продолжение лечения в рамках программы. С 17.10.2018 г. начато проведение иммунотерапии – введение дурвалумаба в дозировке 10 мг/кг внутривенно капельно, каждые 2 нед.

После 3 циклов иммунотерапии проведено контрольное обследование. По данным КТ органов грудной клетки от 07.12.2018 г. появилась инфильтрация легочной ткани в прикорневых отделах правого легкого, на фоне которой прослеживаются просветы мелких бронхов. Размер узла в корне правого легкого сократился до 1,6 x 1,7 см. Лимфатические узлы средостения – без динамики (рис. 2).

Рисунок 1. Компьютерная томография
Figure 1. CT scan



26.02.2018 г. КТ. При обращении в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, до начала терапии. Определяется опухолевый узел в корне правого легкого с распространением в главный правый бронх



08.08.2018 г. КТ. После проведения ХЛТ. Отмечается уменьшение размеров опухолевого узла в корне правого легкого

Рисунок 2. Компьютерная томография
Figure 2. CT scan



08.08.2018 г. КТ. После проведения ХЛТ. Отмечается уменьшение размеров опухолевого узла в корне правого легкого после ХЛТ



07.12.2018 г. КТ. Уплотнение в корне правого легкого, постлучевые изменения

Таким образом, отмечалась положительная динамика в виде уменьшения в размерах опухолевого узла (-51,6%), при этом отмечены постлучевые изменения, не требующие медикаментозной коррекции (пульмонит 1 ст.).

Контрольные обследования пациента в рамках данной программы лечения проводились через каждые 3–4 курса дурвалумаба. В течение длительного периода у пациента сохранялась КТ-картина без динамики (рис. 3), ECOG 0, жалоб активно не предъявлял.

С учетом отсутствия изменений со стороны опухоли, для оценки распространенности процесса принято решение о проведении ПЭТ-КТ. Согласно результатам проведенного исследования в очагах уплотнения в правом легком гиперфиксации РФП не отмечено (рис. 4).

Таким образом, с 17.10.18 г. по настоящий момент проведено 53 введения дурвалумаба. Нежелательных явлений, требующих коррекции или прекращения терапии, не отмечено, лечение переносит удовлетворительно. Общая выживаемость (ОВ) составляет 30 мес. В июне 2020 г. зафиксирован полный метаболический ответ на проводимое лечение, сохраняющийся до настоящего момента. Иммунотерапия будет продолжена до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности.

ОБСУЖДЕНИЕ

Прогноз для пациентов с местнораспространенным НМРЛ остается неудовлетворительным, что стимулирует поиск новых стратегий в лечении. Ингибиторы иммунных контрольных точек открыли новую эру в лечении НМРЛ.

В 2017 г. тактика ведения НМРЛ III стадии изменилась после публикации результатов исследования PACIFIC. В этом исследовании III фазы проводилось сравнение дурвалумаба в качестве консолидирующей терапии с плацебо у пациентов с III стадией НМРЛ в отсутствие прогрессирования заболевания после, по крайней мере, 2 циклов ХЛТ на основе препаратов платины. Пациенты рандомизировались в соотношении 2:1 в группу дурвалумаба (в дозе 10 мг/кг внутривенно) или плацебо, получали лечение 1 раз в 2 нед. на протяжении 12 мес. Исследуемый препарат вводился в интервале 1–42 дней после проведения ХЛТ. Основными конечными точками были ВБП и ОВ. Вторичные конечные точки включали 12-месячную и 18-месячную ВБП, частоту объективных ответов, длительность ответов, время до смерти или появления отдаленных метастазов, а также безопасность.

Рисунок 3. Компьютерная томография

Figure 3. CT scan



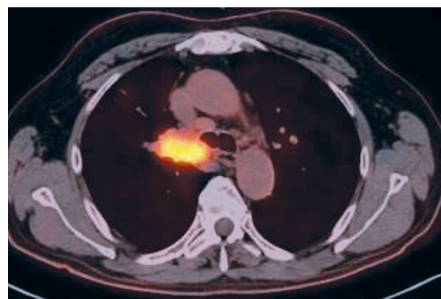
27.05.2020 г. КТ. Уплотнение в корне правого легкого и постлучевые изменения без динамики



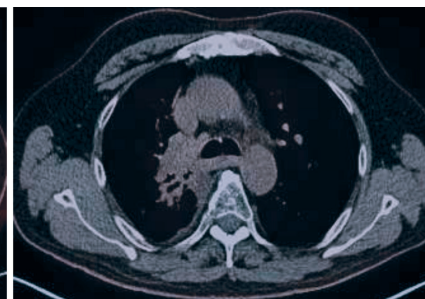
15.06.2020 г. КТ. Уплотнение в корне правого легкого и постлучевые изменения без динамики

Рисунок 4. ПЭТ-КТ

Figure 4. PET-CT



26.02.2018 г. ПЭТ/КТ. В сопоставимых с опухолью областях визуализируется участок с повышенным уровнем накопления 18-ФДГ



15.06.2020 г. ПЭТ/КТ. Очаги уплотнения в правом легком без гиперфиксации РФП

Из 713 рандомизированных пациентов 709 получили консолидирующую терапию (473 – дурвалумаб, 236 – плацебо). Согласно обновленным данным медиана ВБП после рандомизации составила 17,2 мес. (95% ДИ 13,1–23,9) в группе дурвалумаба по сравнению с 5,6 мес. (95% ДИ 4,6–7,7) в группе плацебо (отношение рисков прогрессирования заболевания или смерти с учетом стратификации составило 0,51; 95% ДИ 0,41–0,63); ОВ для группы дурвалумаба – 47,5 мес., для группы плацебо – 29,1 мес. 12-месячная ОВ составила 83,1% (95% ДИ от 79,4 до 86,2) в группе дурвалумаба по сравнению с 74,6% (95% ДИ от 68,5 до 79,7) в группе плацебо, 24-месячная ОВ выживаемость составила 66,3% (95% ДИ от 61,8 до 70,4) в группе дурвалумаба по сравнению с 55,3% (95% ДИ от 48,6 до 61,4) в группе плацебо, 36-месячная ОВ составила 57% (95% ДИ от 52,3 до 61,4) в группе дурвалумаба по сравнению с 43,5% (95% ДИ от 37,0 до 49,9).

Частота ответа была выше в группе дурвалумаба, чем в группе плацебо (30,0% и 17,8%; $P < 0,001$); также была выше и медиана длительности ответа (ответ, сохранявшийся через 18 мес., отмечался у 73,5% и 52,2% пациентов соответственно). Медиана времени до смерти или появления отдаленных метастазов также была больше в группе дурвалумаба, чем в группе плацебо (28,3 мес. и 16,2 мес. соответственно; $P < 0,001$) [14, 15].

Данные клинического исследования, как и приведенное клиническое наблюдение, демонстрируют возможность повышения эффективности лечения пациентов с неоперабельной III стадией рака легкого путем использования одновременной ХЛТ с консолидирующей иммунотерапией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иммунотерапия является одним из новаторских системных методов лечения НМРЛ на сегодняшний день. Обнадеживающие результаты клинического исследования дурвалумаба в качестве консолидирующей терапии после стандартной ХЛТ позволяют сделать выводы об эффективности комбинации ХЛТ и иммунотерапии.

Так, обновленные результаты для вторичных конечных точек, включая время до смерти или появления отдаленных метастазов, частоту новых поражений и частоту объективного ответа, продолжают свидетельствовать о значительной противоопухолевой активности при терапии дурвалумабом после ХЛТ и его благоприятным влиянием на предотвращение распространения метастазов, что может объяснить наблюдаемое улучшение ОВ.

Вышеуказанные данные и результаты собственных клинических наблюдений позволяют предположить, что использование дурвалумаба является эффективной стратегией лечения пациентов с неоперабельной III стадией НМРЛ, значительно улучшая их прогноз.



Поступила / Received 12.10.2020
Поступила после рецензирования / Revised 28.10.2020
Принята в печать / Accepted 03.11.2020

Список литературы / References

1. Aupérin A., Le Pécoux C., Rolland E., Curran WJ., Furuse K., Fournel P. et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(13):2181–2190. doi: 10.1200/JCO.2009.26.2543.
2. Antonia SJ., Villegas A., Daniel D., Vicente D., Murakami S., Hui R. et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(20):1919–1929. doi: 10.1056/NEJMoa1709937.
3. Yoon S.M., Shaikh T., Hallman M. Therapeutic management options for stage III non-small cell lung cancer. *World J Clin Oncol.* 2017;8(1):1–20. doi: 10.5306/wjco.v8.i1.1.
4. Cheema P.K., Rothenstein J., Melosky B., Brade A., Hirsh V. Perspectives on treatment advances for stage III locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol.* 2019;26(1):37–42. doi:10.3747/co.25.4096.
5. Ahn J.S., Ahn Y.C., Kim J.H., Lee C.G., Cho E.K., Lee K.C. et al. Multinational Randomized Phase III Trial With or Without Consolidation Chemotherapy Using Docetaxel and Cisplatin After Concurrent Chemoradiation in Inoperable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: KCSG-LU05-04. *J Clin Oncol.* 2015;33(24):2660–2666. doi: 10.1200/JCO.2014.60.0130.
6. Tang C., Wang X., Soh H., Seyedin S., Cortez M.A., Krishnan S. et al. Combining radiation and immunotherapy: a new systemic therapy for solid tumors? *Cancer Immunol Res.* 2014;2(9):831–838. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0069.
7. Postow M.A., Callahan M.K., Wolchok J.D. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *J Clin Oncol.* 2015;33(17):1974–1982. doi: 10.1200/JCO.2014.59.4358.
8. Granier C., De Guillebon E., Blanc C., Roussel H., Badoual C., Colin E. et al. Mechanisms of action and rationale for the use of checkpoint inhibitors in cancer. *ESMO open.* 2017;2(2):e000213. doi: 10.1136/esmo-open-2017-000213.
9. Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(4):252–264. doi: 10.1038/nrc3239.
10. Stewart R., Morrow M., Hammond S.A., Mulgrew K., Marcus D., Poon E. et al. Identification and Characterization of MEDI4736, an Antagonistic Anti-PD-L1 Monoclonal Antibody. *Cancer Immunol Res.* 2015;3(9):1052–1062. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0191.
11. Deng L., Liang H., Burnette B., Beckett M., Darga T., Weichselbaum R.R., Fu Y.X. Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice. *J Clin Invest.* 2014;124(2):687–695. doi: 10.1172/JCI67313.
12. Zhang P., Su D.M., Liang M., Fu J. Chemopreventive agents induce programmed death-1-ligand 1 (PD-L1) surface expression in breast cancer cells and promote PD-L1-mediated T cell apoptosis. *Mol Immunol.* 2008;45(5):1470–1476. doi: 10.1016/j.molimm.2007.08.013.
13. Dovedi S.J., Adlard A.L., Lipowska-Bhalla G., McKenna C., Jones S., Cheadle E.J. et al. Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade. *Cancer Res.* 2014;74(19):5458–5468. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1258.
14. Antonia SJ., Villegas A., Daniel D., Vicente D., Murakami S., Hui R. et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;379(24):2342–2350. doi: 10.1056/NEJMoa1809697.
15. Gray J.E., Villegas A., Daniel D., Vicente D., Murakami S., Hui R. et al. Three-Year Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC: Update from PACIFIC. *J Thorac Oncol.* 2020;15(2):288–293. doi:10.1016/j.jtho.2019.10.002.

Информация об авторах:

Мариниченко Наталия Валентиновна, аспирант онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-9103-1130; e-mail: n.marinichenko@mail.ru

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0003-4469-502X; e-mail: lkoskos@mail.ru

Назаренко Алексей Витальевич, к.м.н., старший научный сотрудник научного отдела общей онкологии, врач-радиотерапевт, Московский клинический научный центр имени А.С. Логанова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; ORCID: 0000-0003-3738-1129; e-mail: llexoff@mail.ru

Реутова Елена Валерьевна, к.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения №17 (химиотерапевтическое), Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-2154-3376; e-mail: ereutova@rambler.ru

Ардзинба Мераб Сергеевич, к.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-8967-7987; e-mail: merabii@mail.ru

Уткина Вероника Львовна, врач-рентгенолог рентгенодиагностического отделения Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0001-5130-140X; e-mail: utkina_veronika@mail.ru

Борисова Татьяна Николаевна, к.м.н., старший научный сотрудник радиологического отделения Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-5570-684X; e-mail: tborisova111@gmail.com

Федорова Анна Андреевна, врач-онколог радиологического отделения Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-0589-4299; e-mail: x-ray.lady@yandex.ru

Ардзинба Милада Сергеевна, студент 4-го курса лечебного факультета, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0002-8371-3617; e-mail: ardzinba.milada@mail.ru

Information about the authors:

Nataliya V. Marinichenko, Postgraduate Student of the Department of Medicinal Treatment Methods (Chemotherapeutic) No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Resident of the Department of Oncology of the Medical Faculty, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0002-9103-1130; e-mail: n.marinichenko@mail.ru

Konstantin K. Laktionov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Head of the Oncological Department of Medical Treatment Methods (Chemotherapeutic) №17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0003-4469-502X; e-mail: lkoskos@mail.ru

Aleksey V. Nazarenko, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Scientific Department of General Oncology, radiation therapist, The Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; ORCID: 0000-0003-3738-1129; e-mail: llexoff@mail.ru

Elena V. Reutova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-2154-3376; e-mail: evreutova@rambler.ru

Merab S. Ardzinba, Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Oncological Department of Medicinal Methods of Treatment No. 17 (Chemotherapeutic), Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-8967-7987; e-mail: merabii@mail.ru

Veronika L. Utkina, Radiologist of the Department of Radiological Scientific Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0001-5130-140X; e-mail: utkina_veronika@mail.ru

Tatiana N. Borisova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Radiological Scientific Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-5570-684X; e-mail: tborisova111@gmail.com

Anna A. Fedorova, Oncologist, Department of Radiological Scientific Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-0589-4299; e-mail: x-ray.lady@yandex.ru

Milada S. Ardzinba, fourth year Student of the Medical Faculty, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0002-8371-3617; e-mail: ardzinba.milada@mail.ru



ПРЕПАРАТ ДЛЯ ИММУНОТЕРАПИИ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО НМРЛ I СТАДИИ

УВЕЛИЧИВАЕТ МЕДИАНУ
ВЫЖИВАЕМОСТИ БЕЗ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ
И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ
У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ХЛТ^{1,2}

ИМФИНЗИ®
дурвалумаб
для в/в введения 50 мг/мл

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:³

- 1) Нерезектабельный местнораспространенный немелкоклеточный рак легкого у взрослых пациентов, у которых не выявлено прогрессирование заболевания после химиолучевой терапии на основе препаратов платины
- 2) Первая линия терапии распространенного мелкоклеточного рака легкого в комбинации с этопозидом и карбоплатином или цисплатином

ХЛТ – химиолучевая терапия, НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого

Ссылки: 1. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. PACIFIC Investigators. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC [published online September 25, 2018]. *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMoa1809697. 2. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. PACIFIC Investigators. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1919-1929. 3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Имфинзи® (дурвалумаб) ЛП-005664-210121 от 21.01.2021.

Краткая инструкция по медицинскому применению

Торговое наименование: Имфинзи®. **Регистрационный номер:** ЛП-005664-210121. **Международное непатентованное название:** дурвалумаб. **Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство, антитела моноклональные. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Состав:** в 1 мл концентрата содержится действующее вещество дурвалумаб 50 мг, вспомогательные вещества: гистидин 2 мг, L-гистидина гидрохлорид концентрат 22 мг, L-треонина гидрохлорид концентрат 104 мг, полисорбат 80 0,2 мг, вода для инъекций приблизительно 900 мг. **Показания к применению:** Нерезектабельный местнораспространенный немелкоклеточный рак легкого у взрослых пациентов, у которых не выявлено прогрессирование заболевания после химиолучевой терапии на основе препаратов платины. Первая линия терапии распространенного мелкоклеточного рака легкого в комбинации с этопозидом и карбоплатином или цисплатином. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к дурвалумабу или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата, детский возраст до 18 лет, беременность и период грудного вскармливания, нарушение функции печени средней и тяжелой степени. **С осторожностью:** тяжелые аутоиммунные заболевания в активной стадии, при которых дальнейшая активация иммунной системы может представлять потенциальную угрозу жизни. **Способ применения и дозы:** Препарат Имфинзи® необходимо вводить в виде внутривенной инфузии продолжительностью не менее 1 часа. **Местнораспространенный НМРЛ:** Рекомендуемая доза препарата Имфинзи® составляет 10 мг/кг один раз в 2 недели или 1500 мг один раз в 4 недели до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности (пациентам с массой тела не более 30 кг препарат Имфинзи® назначают из расчета 10 мг/кг один раз в 2 недели или 1500 мг один раз в 4 недели в качестве монотерапии; пациентам с массой тела более 30 кг препарат Имфинзи® назначают из расчета 10 мг/кг один раз в 2 недели в течение 4 циклов, затем 1500 мг один раз в 4 недели в качестве монотерапии один раз в 2 недели до достижения массы тела более 30 кг). **Распространенный НМРЛ:** Рекомендуемая доза препарата Имфинзи® составляет 1500 мг в комбинации с химиотерапевтическими препаратами один раз в 3 недели в течение 4 циклов, затем 1500 мг один раз в 4 недели до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности (пациентам с массой тела не более 30 кг препарат Имфинзи® назначают из расчета 20 мг/кг в комбинации с химиотерапевтическими препаратами один раз в 3 недели в течение 4 циклов, затем 20 мг/кг в качестве монотерапии один раз в 2 недели до достижения массы тела более 30 кг; препарат Имфинзи® следует вводить до введения химиотерапевтических препаратов при их назначении в один и тот же день). Увеличение или уменьшение дозы препарата не рекомендуется. С учетом переносимости и безопасности препарата может потребоваться приостановка терапии или ее отмена. **Приготовление раствора:** препарат Имфинзи® не содержит консервантов, каждый флакон предназначен для однократного применения. Следует соблюдать правила асептики при приготовлении раствора. Перед применением проводят визуальный осмотр лекарственного препарата на предмет наличия механических включений и изменения цвета. Если раствор мутный, он цвет изменен, и отмечаются видимые частицы, флакон утилизируют. Не следует встряхивать флакон. Из флакона (флаконов) извлекают нужный объем препарата Имфинзи® и переносят во флакон для внутривенной инфузии, содержащий 0,9% раствор натрия хлорида для инъекций или 5% раствор глюкозы для инъекций. Перемешивают разведенный раствор посредством осторожного перемешивания. Раствор не встряхивать и не замораживать. Окончательная концентрация разведенного раствора должна составлять 1-15 мг/мл. Из флакона следует извлекать только одну дозу препарата, не следует повторно прокалывать флакон для извлечения еще одной дозы препарата. Частично использованные флаконы препарата Имфинзи® утилизируют. **Хранение раствора для инфузий:** препарат Имфинзи® не содержит консервантов. Раствор для инфузий вводят сразу же после приготовления. Если раствор для инфузий вводят не сразу, и его необходимо хранить, то суммарное время с момента прокола флакона до начала введения не должно превышать 24 часа при хранении в холодильнике при температуре от 2 до 8 °C; 4 часа при хранении при комнатной температуре до 25 °C. Введение раствора для инфузий вводят внутривенно, продолжительность введения не менее 60 минут через внутривенный катетер со стерильным аспиратором 0,2 или 0,22 микронным фильтром с низким связыванием белков. Через одну и ту же инфузионную систему нельзя одновременно вводить другие лекарственные препараты. Неиспользованный лекарственный препарат и расходные материалы следует утилизировать в соответствии с локальными требованиями. **Побочное действие:** Профиль безопасности препарата Имфинзи® в монотерапии был изучен на основании объединенных данных 3006 пациентов с различными типами опухолей, принимавших участие в 9 исследованиях. Наиболее частыми нежелательными реакциями были кашель (21,5%), диарея (16,3%) и сыпь (16,0%). **Нежелательные реакции у пациентов, получающих препарат Имфинзи® в монотерапии:** Определены частоты возникновения нежелательных реакций: очень часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10), нечасто (>1/1000, <1/100), очень редко (<1/10000, <1/100000), неутонченной частоты (частота не может быть определена на основании имеющихся данных). **Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:** очень часто – кашель (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,4%), часто – пневмония (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,9%), дисфония (частота нежелательных реакций 3-4 степени – <0,1%), нечасто – интерстициальная болезнь легких (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,1%). **Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:** часто – увеличение активности АСТ или АЛТ (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 2,3%), нечасто – гепатит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,4%). **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** очень часто – боль в животе (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 1,8%), диарея (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,6%), нечасто – колит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,3%). **Нарушения со стороны эндокринной системы:** очень часто – гипотиреоз (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,2%), часто – гипертиреоз (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0), нечасто – тиреодит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – <0,1%), недостаточность надпочечников (частота

нежелательных реакций 3-4 степени – <0,1%), редко – гипопаратиреоз/гипопитуитаризм (частота нежелательных реакций 3-4 степени – <0,1%), сахарный диабет 1 типа (частота нежелательных реакций 3-4 степени – <0,1%), несахарный диабет (частота нежелательных реакций 3-4 степени – <0,1%). **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:** часто – увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови (частота нежелательных реакций 3-4 степени – <0,1%), дисурия (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0), нечасто – нефрит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – <0,1%). **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:** очень часто – сыпь (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,6%), зуд (частота нежелательных реакций 3-4 степени – <0,1%), часто – потливость в ночное время (частота нежелательных реакций 3-4 степени – <0,1%), нечасто – дерматит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – <0,1%), редко – немолигод (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0). **Нарушения со стороны сердца:** редко – миокардит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – <0,1%). **Общие расстройства и реакции в месте введения:** очень часто – лихорадка (частота нежелательных реакций 3-4 степени – <0,1%), часто – периферические отеки (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,3%). **Инфекционные и паразитарные заболевания:** очень часто – инфекции верхних дыхательных путей (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,2%), часто – пневмония (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 3,5%), кандидоз полости рта (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0), герпетические инфекции и инфекции мягких тканей полости рта (частота нежелательных реакций 3-4 степени – <0,1%), грипп (частота нежелательных реакций 3-4 степени – <0,1%). **Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной тканей:** часто – миалгия (частота нежелательных реакций 3-4 степени – <0,1%), нечасто – миозит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – <0,1%), неутонченной частоты – полимиозит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – <0,1%), неутонченной частоты). **Нарушения со стороны нервной системы:** неутонченной частоты – миастения гравис (частота нежелательных реакций 3-4 степени – неутонченной частоты). **Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:** редко – иммунная тромбоцитопения (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,03%), травмы, интоксикации и осложнения процедуры: часто – реакции, связанные с введением препарата (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,2%). **Профиль безопасности препарата Имфинзи® в комбинации с химиотерапевтическими препаратами** был оценен у 265 пациентов в исследовании CASPIAN, он соответствует профилю безопасности препарата Имфинзи® при монотерапии и известному профилю безопасности химиотерапевтических препаратов. **Особые указания:** Иммуноопосредованный пневмонит, или интерстициальная болезнь легких, требующий применения системных глюкокортикостероидов и не имеющий альтернативной причины, отмечался у пациентов, получающих препарат Имфинзи®, Необходимо контролировать появление признаков и симптомов пневмонита. При подозрении на пневмонит следует провести рентгенологическое исследование для подтверждения диагноза, а также исключить другие причины, инфекционные и связанные с основным заболеванием. Иммуноопосредованный гепатит, требующий применения системных глюкокортикостероидов и не имеющий альтернативной причины, отмечался у пациентов, получающих препарат Имфинзи®, Следует контролировать показатели функции печени у пациентов до начала терапии и периодически – во время терапии. Иммуноопосредованный колит или диарея, требующие применения системных глюкокортикостероидов и не имеющие альтернативной причины, отмечались у пациентов, получающих препарат Имфинзи®, Необходимо контролировать появление признаков и симптомов колита или диареи. Иммуноопосредованный тиреотиреоз и тиреоидит отмечались у пациентов, получающих препарат Имфинзи®, Следует контролировать показатели функции щитовидной железы у пациентов до начала терапии и периодически – во время терапии. Иммуноопосредованная недостаточность функции надпочечников отмечалась у пациентов, получающих препарат Имфинзи®, Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов недостаточности функции надпочечников. Иммуноопосредованный сахарный диабет 1 типа отмечался у пациентов, получающих препарат Имфинзи® (см. раздел «Побочное действие»). Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов сахарного диабета 1 типа. Иммуноопосредованный гипопаратиреоз/гипопитуитаризм отмечался у пациентов, получающих препарат Имфинзи®, Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов гипопаратиреоза или гипопитуитаризма. Иммуноопосредованный нефрит, требующий применения системных глюкокортикостероидов и не имеющий альтернативной причины, отмечался у пациентов, получающих препарат Имфинзи®, Следует контролировать показатели функции почек у пациентов до начала терапии и периодически – во время терапии. Иммуноопосредованная сыпь или дерматит (включая пемфигоид), требующие применения системных глюкокортикостероидов и не имеющие альтернативной причины, отмечались у пациентов, получающих препарат Имфинзи®, Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов сыпи и дерматита. С учетом механизма действия препарата Имфинзи®, могут возникать другие иммуноопосредованные нежелательные реакции. Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов. Другими иммуноопосредованными нежелательными реакциями являются миастения гравис, миокардит, миозит, полимиозит и иммунная тромбоцитопения. Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов реакций, связанных с введением препарата. **Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Перед назначением препарата необходимо ознакомиться с полным текстом инструкции по медицинскому применению.** Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз», Россия, 123100, Москва, 1-й Красногвардейский пр-д, д. 21, стр. 1, эт. 30. Телефон: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98, IMF-RU-9786. Дата одобрения 01.03.2021.

IMF-RU-9829-10.03.2021

ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз»

Российская Федерация, 123112, Москва, 1-й Красногвардейский пр-д, д. 21, стр. 1

Телефон: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98

www.astrazeneca.ru

AstraZeneca