

# Методы комбинированной химиолучевой терапии и их эффективность

## В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО НЕОПЕРАБЕЛЬНОЙ III СТАДИИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Н.В. МАРИНИЧЕНКО<sup>1</sup>, К.К. ЛАКТИОНОВ<sup>1</sup>, А.В. НАЗАРЕНКО<sup>1</sup>, В.В. БРЕДЕР<sup>1</sup>, Т.Н. БОРИСОВА<sup>1</sup>, Д.И. ЮДИН<sup>1</sup>, М.С. АРДЗИНБА<sup>1</sup>, А.В. ЕГОРОВА<sup>2</sup>, А.А. ФЕДОРОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

### Информация об авторах:

**Мариниченко Наталия Валентиновна** – аспирант отделения химиотерапии №1 (клинических биотехнологий) Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: + 7 (966) 359-19-69; e-mail: n.marinichenko@mail.ru

**Лактионов Константин Константинович** – д.м.н., профессор, заведующий отделением химиотерапии №1 (клинических биотехнологий) Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: + 7 (903) 170-97-95; e-mail: lkoskos@mail.ru

**Назаренко Алексей Витальевич** – к.м.н., заведующий радиологическим отделением Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (929) 971-35-05; e-mail: llexoff@mail.ru

**Бредер Валерий Владимирович** – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии №1 (клинических биотехнологий) Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: + 7 (903) 199-07-55; e-mail: vbreder@yandex.ru

**Борисова Татьяна Николаевна** – к.м.н., старший научный сотрудник радиологического отделения Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (964) 774-55-34; e-mail: tborisova111@gmail.com

**Юдин Денис Иванович** – к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии №1 (клинических биотехнологий) Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: + 7

(909) 924-14-19; e-mail: yudinden@mail.ru  
**Ардзинба Мераб Сергеевич** – к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии №1 (клинических биотехнологий) Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: + 7 (916) 226-57-67; e-mail: merabii@mail.ru  
**Егорова Ангелина Владимировна** – к.м.н., профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: + 7 (903) 104-34-57; e-mail: sapphir5@mail.ru

**Федорова Анна Андреевна** – врач-онколог радиологического отделения Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (903) 000-58-20; e-mail: x-ray.lady@yandex.ru

### РЕЗЮМЕ

Актуальность проблемы лечения больных раком легкого вызвана неуклонным ростом показателей заболеваемости и смертности населения от данного вида патологии. У большинства пациентов, больных НМРЛ, заболевание представлено местнораспространенным или диссеминированным процессом на момент первичной постановки диагноза. В настоящее время одно-временная химиолучевая терапия (ХЛТ) является стандартом для лечения местнораспространенных форм НМРЛ, превосходя по эффективности одну химиотерапию или лучевую терапию, при этом показатели общей выживаемости (ОВ) остаются недостаточно высокими. Таким образом, перспективным направлением в лечении данной категории пациентов является поиск оптимальных комбинаций химиотерапевтических препаратов и лучевой терапии (ХЛТ), а также режимов фракционирования. В этом обзоре мы рассмотрим данные исследований по теме, доступные в настоящее время, будущие направления терапии и задачи.

**Ключевые слова:** химиолучевая терапия, рак легкого, иммунотерапия, дурвалумаб

**Для цитирования:** Мариниченко Н.В., Лактионов К.К., Назаренко А.В., Бредер В.В., Борисова Т.Н., Юдин Д.И., Ардзинба М.С., Егорова А.В., Федорова А.А. Методы комбинированной химиолучевой терапии и их эффективность в лечении больных немелкоклеточным раком легкого неоперабельной III стадии: обзор литературы. *Медицинский совет*. 2019; 10: 92-98. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-92-98>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Combined chemoradiotherapy regimens and their effectiveness

## IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH NON-SMALL-CELL UNRESECTABLE STAGE III LUNG CANCER: REVIEW OF LITERATURE

Natalya V. MARINICHENKO<sup>1</sup>, Konstantin K. LAKTIONOV<sup>1</sup>, Aleksei V. NAZARENKO<sup>1</sup>, Valery V. BREDER<sup>1</sup>, Tatiana N. BORISOVA<sup>1</sup>, Denis I. YUDIN<sup>1</sup>, Merab S. ARDZINBA<sup>1</sup>, Angelina V. EGOROVA<sup>2</sup>, Anna A. FEDOROVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 115478, Russia, Moscow, Kashirskoye Shosse, 23

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova St., 1

### Author credentials:

**Marinichenko Natalya Valentinovna** – post-graduate student, Department of Chemotherapy No. 1 (Clinical Biotechnology), Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: + 7 (966) 359-19-69;

e-mail: n.marinichenko@mail.ru

**Laktionov Konstantin Konstantinovich** – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Chemotherapy No. 1 (Clinical Biotechnology), Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: + 7 (903) 170-97-95;

e-mail: lkoskos@mail.ru

**Nazarenko Aleksei Vitalievich** – Cand. of Sci. (Med.), Head of Radiology Department, Research Institute of Clinical and Experimental Radiology Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation;

tel.: +7 (929) 971-35-05;

e-mail: llexoff@mail.ru

**Breder Valery Vladimirovich** – Dr. of Sci. (Med.), Lead Researcher, Department of Chemotherapy No. 1 (Clinical Biotechnology), Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: + 7 (903) 199-07-55;

e-mail: vbreder@yandex.ru

**Borisova Tatiana Nikolaevna** – Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Radiology Department, Research Institute of Clinical and Experimental Radiology Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (964) 774-55-34;

e-mail: tborisova111@gmail.com

**Yudin Denis Ivanovich** – Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Chemotherapy No. 1 (Clinical Biotechnology), Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Centre» of the Ministry of

Health of the Russian Federation; tel.: + 7 (909) 924-14-19; e-mail: yudinden@mail.ru

**Ardzinba Merab Sergeevich** – Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Chemotherapy No. 1 (Clinical Biotechnology), Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: + 7 (916) 226-57-67; e-mail: merabii@mail.ru

**Egorova Angelina Vladimirovna** – Cand. of Sci. (Med.), Professor, Chair for Oncology and X-ray Therapy, General Medicine Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: + 7 (903) 104-34-57; e-mail: sapphrr5@mail.ru

**Fedorova Anna Andreevna** – Oncologist, Radiology Department, Research Institute of Clinical and Experimental Radiology Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (903) 000-58-20; e-mail: x-ray.lady@yandex.ru

### ABSTRACT

The urgency of the problem of treating patients with lung cancer is caused by a steady increase in the lung cancer incidence and lung cancer mortality rates in population. Most patients with NSCLC initially present with locally advanced or disseminated disease. Currently, simultaneous chemoradiation therapy (CRT) is the standard for the treatment of locally advanced NSCLC, which appears superior to the single chemotherapy or radiation therapy, while the overall survival (OS) rate remains not high enough. Therefore, the search for optimal combinations of chemotherapeutic drugs and radiation therapy (CRT), as well as fractionation regimens is a promising direction in the treatment of such patients. In this article, we will review the on-topic studies data that are currently available, future directions of the therapy and objectives.

**Keywords:** chemoradiation therapy, lung cancer, immunotherapy, durvalumab

**For citing:** Marinichenko N.V., Laktionov K.K., Nazarenko A.V., Breder V.V., Borisova T.N., Yudin D.I., Ardzinba M.S., Egorova A.V., Fedorova A.A. Combined chemoradiotherapy regimens and their effectiveness in the treatment of patients with non-small-cell unresectable stage III lung cancer: review of literature. *Meditinsky Sovet*. 2019; 10: 92-98. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-92-98>.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РЛ

Ежегодно от рака легкого (РЛ) умирает 1,69 млн человек в мире, он является ведущей причиной смерти от злокачественных новообразований у мужчин и находится на втором месте в структуре онкологической смертности (после рака молочной железы) у женщин. При этом смертность от этого заболевания превышает суммарный показатель смертности от рака молочной железы, колоректального рака и рака предстательной железы в общей популяции [1].

В Российской Федерации в 2017 г. выявлено 52 833 новых случаев заболевания раком легкого, трахеи и бронхов, что приближается к количеству умерших от этого заболевания в год – 40 616 человек. Рак легкого занял 3-е место (10,1%) независимо от пола и 1-е место среди мужчин (17,6%) в структуре онкологической заболеваемости. В структуре смертности населения от злокачественных новообразований наибольший удельный вес также занимают опухоли трахеи, бронхов, легкого (17,3%), что является причиной смерти 26,1% мужчин и 7,1% женщин, больных онкологическими заболеваниями [2].

Выделяют четыре основных гистологических варианта РЛ: плоскоклеточный рак (40% больных), аденокарцинома (40–50%), мелкоклеточный рак (МРЛ) (15–20%), крупноклеточный рак (5–10%). Эти группы составляют около 90% всех опухолей легкого, оставшиеся 10% приходятся на редкие виды опухолей, такие как саркомы, меланомы и др. [3].

Таким образом, немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) составляет 85–90% всех форм РЛ, являясь наиболее распространенным вариантом заболевания [4].

Основным радикальным методом лечения НМРЛ является хирургический. Вместе с тем, несмотря на достижения современной диагностики, резектабельность не превышает 20–30%.

Наблюдается неблагоприятная тенденция увеличения частоты распространенных форм РЛ как следствие отсутствия адекватных методов скрининга, позволяющих выявлять заболевание на ранних, потенциально курябельных стадиях [5, 6]. У 70% пациентов, больных НМРЛ, заболевание представлено местнораспространенным или метастатическим процессом. По данным литературы, больше половины пациентов умирает в первый год после постановки диагноза [7]. К тому же значительное число больных НМРЛ пожилой возрастной категории часто расцениваются как неоперабельные случаи из-за выраженной сопутствующей патологии. Поэтому данной категории пациентов, как правило, показано консервативное лечение, а именно лучевая и/или химиотерапия [8].

## ТРАДИЦИОННЫЕ МЕТОДИКИ ХЛТ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ НМРЛ НЕОПЕРАбельНОЙ III СТАДИИ, ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ИХ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Лучевая терапия (ЛТ) оставалась стандартом лечения пациентов с неоперабельным местнораспространенным РЛ до начала 1990-х гг. Традиционные методики лучевого

лечения, в частности дистанционная ЛТ в самостоятельном варианте в режиме классического фракционирования, не позволяют получить стойкую клиническую ремиссию у большинства пациентов.

Классическим вариантом фракционирования в терапии РЛ является ежедневное однократное облучение в дозе 1,8–2 Гр. В настоящее время доказано, что традиционная ЛТ в дозах ниже СОД 60 Гр не может считаться приемлемым вариантом лечения местнораспространенного НМРЛ [9–12].

Исследования по повышению эффективности ЛТ проводятся в следующих направлениях: пространственно-временная оптимизация ЛТ (нетрадиционное фракционирование, эскалация дозы, селективное облучение); модификация радиочувствительности опухоли и окружающих тканей и применение химиотерапии в комбинации с облучением.

На протяжении десятилетий стандартным подходом в лечении больных местнораспространенными неоперабельными формами НМРЛ является ХЛТ, преимущество которой демонстрируется 13%-ным снижением риска смерти по сравнению с одной ЛТ по данным метаанализа 90-х гг. прошлого века [13].

## ПРЕИМУЩЕСТВА ПРИМЕНЕНИЯ ХТ В КОМБИНАЦИИ С ЛТ, ВЫБОР ОПТИМАЛЬНЫХ СХЕМ ХТ

В первом исследовании комбинации ЛТ и химиотерапии (ХТ) Dillman et al. (CALGB 8433, 1984–1987) проводилось сравнение двух циклов индукционной ХТ цисплатином/винбластином и ЛТ (78 пациентов) с ЛТ в самостоятельном режиме (77 пациентов). Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 13,8 мес. у 1-й группы пациентов по сравнению с 9,7 мес. для больных, получивших только ЛТ ( $p = 0,0066$ ). Однолетняя выживаемость в первой группе пациентов составила 55%, 2-летняя – 26%, 3-летняя – 23% против 40, 13 и 11% соответственно в группе 2. Частота объективного ответа составила 46% против 35% в 1-й и 2-й группах соответственно. Побочные эффекты встречались преимущественно в группе с предшествующей ХТ, включая инфекции на фоне нейтропении, а также рвоту [14].

Исследование RTOG 8808 аналогично CALGB 8433 рандомизировало 490 пациентов II-, IIIA- и IIIB-стадий по трем направлениям: ЛТ в СОД 60 Гр, ЛТ в СОД 60 Гр с индукционной ХТ (цисплатин/винбластин) и ЛТ в режиме гиперфракционирования СОД 69,6 Гр. Отмечено статистически значимое увеличение продолжительности жизни пациентов, получавших индукционную ХТ по сравнению только с ЛТ [8].

Исследование EORTC 08844 сравнивало ЛТ в самостоятельном варианте и ЛТ на фоне ежедневного либо еженедельного введения цисплатина. Показано увеличение показателей выживаемости в группе с ежедневным введением цисплатина по сравнению с ЛТ (3-летняя выживаемость 16 и 2% соответственно). При еженедельном введении цисплатина этот показатель составил 13% [15].

С внедрением в клиническую практику химиотерапевтических режимов на основе препаратов платины III поколения показано достоверное улучшение результатов ХЛТ по сравнению с использованием ХТ II поколения (цисплатин в монорежиме или в комбинации с этопозидом, виндезином, митомицином, ифосфамидом). Таксаны, включая паклитаксел и доцетаксел, являются одними из наиболее активных противоопухолевых агентов, используемых в лечении больных НМРЛ [16, 17].

В исследование, анализирующее наиболее оптимальные режимы ХТ в рамках конкурентной ХЛТ, с 2001 по 2010 г. было включено 1842 пациента, 27% ( $n = 499$ ) использовали режим «этопозид/цисплатин» (EP). Лечение в режиме EP не выявило преимущество в выживании по сравнению с режимом «паклитаксел/карбоплатин». Также было выявлено большее количество экстренных госпитализаций, связанных с осложнениями ПХТ в режиме «гемцитабин/цисплатин» [18].

Два метаанализа, опубликованные с разницей в 11 лет, продемонстрировали преимущество платиносодержащих комбинаций с ЛТ в плане снижения риска смертности от рака легкого почти в два раза по сравнению с другими схемами (30% против 18%) и в отношении увеличения 2-летней выживаемости на 4% [19, 20, 21]. Также отмечено, что в группах исследуемых, получавших лечение по схеме «паклитаксел/карбоплатин», частота и выраженность гематологической токсичности оказалась значительно ниже. Так, 1552 больных (83%) получали карбоплатин (77% в комбинации с паклитакселом) и 17% – цисплатин (67% в сочетании с этопозидом). Пациенты, получающие режимы лечения с карбоплатином, были старше ( $p < 0,0001$ ) и имели большее количество сопутствующих заболеваний ( $p = 0,03$ ). Медиана ОВ пациентов, получавших цисплатин, составила 16 мес. по сравнению с карбоплатином – 15 мес. При этом ПХТ в режиме «паклитаксел/карбоплатин» сопряжена с меньшим риском токсических осложнений [22].

Таким образом, результаты исследований позволяют сделать вывод в пользу того, что при равной эффективности схем лечения ХТ в режиме «паклитаксел/карбоплатин» сопровождается меньшей токсичностью, большей эффективностью, а также наиболее оптимальна для лечения пациентов пожилого возраста, отягощенных сопутствующей патологией, к которым относится большая часть больных НМРЛ.

## ОДНОВРЕМЕННАЯ ХЛТ В СРАВНЕНИИ С ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОЙ

Одновременное применение облучения и химиотерапии имеет ряд бесспорных теоретических обоснований. Помимо воздействия на первичную опухоль и на ее микрометастазы, подавляющее большинство из известных химиотерапевтических агентов, в том числе и платина, как основа схем для НМРЛ оказывают радиосенсибилизирующее действие на опухолевые клетки, механизмы которого весьма разнообразны [21].

Метаанализ O'Rourke et al. (2010) из базы данных Cochrane основан на сравнительном анализе результатов лечения 2728 больных НМРЛ из 19 рандомизированных исследований. Авторы продемонстрировали увеличение общей 3-летней выживаемости на 10% по сравнению с последовательным применением ХТ и ЛТ. Однако большее количество тяжелых осложнений было зафиксировано в группе одновременной ХЛТ (включая эзофагиты, гематологическую токсичность).

Второй метаанализ Auperine et al. (2010) основан на результатах лечения 1295 пациентов из 6 рандомизированных исследований. Одновременное химиолучевое лечение больных НМРЛ дает выигрыш в 5,7% в ОВ за 3 года, преимущества в выживаемости без прогрессирования (ВБП) при увеличении частоты острых эзофагитов 3–4-й степени – в 4,5 раза [21, 23].

В Соединенных Штатах исследование RTOG также показало преимущество по выживаемости для одновременного режима в отношении последовательной терапии. В исследование включено 610 пациентов, которые были рандомизированы в группу последовательной терапии (цисплатин в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> в 1-й, 29-й дни и винбластин в дозе 5 мг/м<sup>2</sup> еженедельно в течение 5 нед. с 60 Гр ЛТ начиная с 50-го дня) и две группы одновременного режима (аналогичный вариант ХТ с 60 Гр ЛТ один раз в день начиная с 1-го дня; цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8, 29 и 36-й дни с этопозидом р.о. по 50 мг два раза в день в течение 10 нед. в 1, 2, 5 и 6-й дни с 69,6 Гр ЛТ, по 1,2 Гр дважды в день начиная с первого дня). Медиана ОВ составила 14,6, 17,0 и 15,6 мес. для 1–3-й группы соответственно. Пятилетняя выживаемость была статистически значительно выше у пациентов, получавших комбинированный режим с ежедневным однократным сеансом ЛТ по сравнению с последовательной терапией: последовательная, группа 1, 10%, одновременный режим, группа 2, 16%; одновременный режим, группа 3, 13% [24, 25].

Таким образом, преимущества в ОВ и ВБП были показаны в группах одновременной ХЛТ.

## УВЕЛИЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХЛТ ЗА СЧЕТ ИЗМЕНЕНИЯ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ РЕЖИМОВ

За последние 10 лет предпринимались неоднократные попытки улучшить результаты стандартной одновременной ХЛТ путем использования различных вариантов химиотерапевтических режимов, добавления индукционной химиотерапии, консолидирующей терапии, а также таргетной терапии (результаты исследований приведены в *таблице 1*). Так, объединенный анализ 41 исследования II и III фаз показал отсутствие улучшения ОВ (ОР = 0,94 для МОВ;  $p = 0,4$ ) при использовании различных стратегий консолидирующей терапии, включая:

- использование тех же препаратов, которые применялись одновременно с ЛТ;
- смену химиотерапевтических агентов;
- использование таргетных препаратов.

Независимо от используемых препаратов, доз ЛТ, продолжительности ХТ, плато общей выживаемости при III

- **Таблица 1.** Исследования за последние 10 лет, не показавшие возможностей изменить или улучшить стандартную одновременную ХЛТ у больных с нерезектабельным НМРЛ III стадии
- **Table 1.** Studies that have not shown any options to change or improve the standard concurrent CRT in patients with unresectable stage III NSCLC over the past 10 years

Вариант терапии	Исследование	Режим	Результат
Различные ХТ-агенты	PROCLAIM [27]	Пеметрексед+ цисплатин + ЛТ (n = 301) или этопозид-цисплатин-ЛТ (n = 297)	Нет различий в ОВ, раннее окончание лечения
Добавление ХТ до ХЛТ	CALGB [28]	Карбоплатин + паклитаксел до или во время ЛТ (n = 366)	Нет различий в медианах ОВ или 2-летней выживаемости
	CALGB (Alliance) [29]	Карбоплатин + паклитаксел, затем эрлотиниб одновременно с ЛТ (n = 75)	12-месячная ОВ 57% (не значимо)
Добавление ХТ после ХЛТ	KCSG-LU05-04 [30]	Доцетаксел + цисплатин + ЛТ или добавление 3 циклов доцетаксела + цисплатин после ЛТ (n = 420)	ВБП 8,1 vs 9,1 мес. (p = 0,36) ОВ 20,6 vs 21,8 мес. (p = 0,44)
	Hanna et al. [31]	Цисплатин + этопозид + ЛТ, затем доцетаксел (n = 203)	Нет различий в медианах ОВ, возросла токсичность, раннее окончание
Добавление таргетной терапии	SWOG [32]	Цисплатин + этопозид + ЛТ, затем доцетаксел + гефитиниб или плацебо (n = 243)	Нет различий в медианах ОВ, возросла токсичность, раннее окончание

нерезектабельной стадии НМРЛ было достигнуто с использованием текущего стандартного подхода ХЛТ с 3-летней выживаемостью 15–25%.

### ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С НЕОПЕРАБЕЛЬНЫМ НМРЛ III СТАДИИ

Одним из перспективных направлений в лечении пациентов данной категории представляется комбинация ХЛТ с иммунотерапией. Так, результаты клинического исследования III фазы PACIFIC по изучению эффективности препарата Имфинзи (дурвалумаб) для лечения РЛ продемонстрировали снижение риска смерти примерно на треть в сравнении со стандартным подходом.

В исследовании III фазы проводилось сравнение дурвалумаба (антитела к лиганду-1 белка программируемой клеточной гибели (PD-L1)) в качестве консолидирующей терапии с плацебо у пациентов с III стадией НМРЛ при отсутствии 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 по независимой заслепленной центральной оценке и ОВ. Вторичные конечные точки включали 12- и 18-месячную ВБП, частоту объективных ответов, длительность ответов, время до смерти или появления отдаленных метастазов, а также безопасность.

Из 713 рандомизированных пациентов 709 получили консолидирующую терапию (473 – дурвалумаб, 236 – плацебо). 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 0,46–0,53;  $p < 0,001$ ); 12-месячная ВБП составила 55,7 и 34,4% соответственно, а 18-месячная ВБП – 49,5 и 26,7% соответственно. Вторая основная конечная точка (ОВ) также была достигнута. На момент анализа базы данных медиана общей выживаемости в группе дурвалумаба не была достигнута, в группе плацебо составила 28,7 мес. При этом наблюдалось снижение риска смерти на 32%, преимущество дурвалумаба было статистически значимым (ОР = 0,68 99,73% ДИ, 0,469–0,997,  $p = 0,00251$ ). Двухлетний порог пережили 66,3% пациентов в группе дурвалумаба в сравнении с 55,6% в группе плацебо. ЧОО была выше в группе дурвалумаба, чем в группе плацебо (28,4 и 16,0%;  $p < 0,001$ ); кроме того, была выше и медиана длительности ответов (ответы, сохранявшиеся через 18 мес., отмечались у 72,8 и 46,8% пациентов соответственно). Медиана времени до смерти или появления отдаленных метастазов также была клинически статистически выше в группе дурвалумаба, чем в группе плацебо (28,3 и 16,2 мес. соответственно;  $p < 0,001$ ). НЯ 3-й или 4-й степени имели место у 29,9% пациентов, получавших дурвалумаб, и у 26,1% пациентов, получавших плацебо; наиболее распространенным НЯ 3-й или 4-й степени была пневмония (4,4 и 3,8% соответственно). Исследуемый препарат был отменен в связи с НЯ в общей сложности у 15,4% пациентов в группе дурвалумаба и у 9,8% пациентов в группе плацебо. Сводные данные по безопасности представлены в *таблице 2* [26].

Таким образом, исследование PACIFIC впервые за последние годы продемонстрировало возможности улучшения как непосредственных, так и отдаленных результатов терапии у пациентов с III нерезектабельной стадией НМРЛ. Использование иммунотерапии в едином комплексе с химиолучевой терапией может стать новым стандартом лечения у данной непростой категории пациентов. Клинические рекомендации национальной онкологической сети США (NCCN) уже включили применение

дурвалумаба после одновременной ХЛТ в качестве единственной опции терапии при нерезектабельном НМРЛ III стадии [33].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При выборе тактики консервативного лечения неоперабельного местнораспространенного НМРЛ наибольшее преимущество имеет одновременная ХЛТ. Долгое время одновременная химиолучевая терапия оставалась «золотым стандартом» в лечении пациентов с нерезектабельным НМРЛ III стадии. Однако в ряде случаев при неблагоприятном соматическом статусе высокая токсичность лечения не позволяет рассматривать конкурентную ХЛТ оптимальным методом терапии и ставит последовательное использование ХТ и ЛТ на первый план. В будущем необходима оценка эффективности альтернативных подходов, которые будут способствовать прогрессу в результатах ХЛТ. Одним из перспективных направлений можно считать применение иммуноонкологических препаратов у пациентов с III стадией НМРЛ после проведения ХЛТ. Использование иммунотерапии после успешной ХЛТ уже продемонстрировало доказательства эффективности, в том числе впервые преимущества по выживаемости пациентов при удовлетворительном профиле переносимости. Необходимо дальнейшее изучение воз-

можностей комбинации иммунотерапевтических агентов с ХЛТ: одновременное применение, использование после последовательной ХЛТ, изучение оптимального режима дозирования и длительности терапии. В будущем это может привести к дальнейшему улучшению продолжительности жизни и увеличению доли выздоровевших пациентов с III стадией НМРЛ.

● **Таблица 2.** Исследование PACIFIC. Суммарные данные по безопасности

● **Table 2.** PACIFIC study. Cumulative safety findings

Нежелательные явления, n (%)	Дурвалумаб (n = 475)	Плацебо (n = 234)
НЯ, вызванные всеми возможными причинами любой степени тяжести	460 (96,8)	222 (94,9)
Степень 3/4	142 (29,9)	61 (26,1)
Степень 5	21 (4,4)	13 (5,6)
Привело к исключению	73 (15,4)	23 (9,8)
НЯ любой степени тяжести, связанные с лечением	322 (67,8)	125 (53,4)
СНЯ, n (%)	136 (28,6)	53 (22,6)
Иммуноопосредованные НЯ любой степени тяжести III-IV ст.	115 (24,2) 16 (3,4)	19 (8,1) 6 (2,6)

можностей комбинации иммунотерапевтических агентов с ХЛТ: одновременное применение, использование после последовательной ХЛТ, изучение оптимального режима дозирования и длительности терапии. В будущем это может привести к дальнейшему улучшению продолжительности жизни и увеличению доли выздоровевших пациентов с III стадией НМРЛ.



Поступила/Received 24.05.2019

# МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫЙ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНЫЙ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО

## ХИМИЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ – СТАНДАРТ ЛЕЧЕНИЯ

IMF-RU-5488-27/05/2019

Реклама  
Только для специалистов здравоохранения

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»  
Россия, 123100, Москва, 1-й Красногвардейский пр-д,  
д. 21, стр. 1, эт. 30, комн. 13/14  
Телефон: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98  
www.astrazeneca.ru

**AstraZeneca**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):359–86.
2. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. ил. 250 с. ISBN 978-5-85502-243-8. [Malignant neoplasms in Russia, 2017 (morbidity and mortality). Under the editorship of A.D. Kaprina, V.V. Starinsky, G.V. Petrova M.: Herzen Moscow Cancer Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Institution - National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2018. Il. 250 p. ISBN 978-5-85502-243-8] (In Russ).
3. Бычков М.Б., Горбунова В.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком легкого. М., 2014. [Bychkov M.B., Gorbunova V.A. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of patients with lung cancer. M., 2014.] (In Russ).
4. Wakelee H., Kelly K., Edelman M.J. 50 Years of Progress in the Systemic Therapy of Non-Small Cell Lung Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book. The ASCO Educational Book*. 2014;177–189.
5. Henschke C.I. CT screening for lung cancer: update 2005. *Surg Oncol Clin N Am*. 2005;14(4):761–776.
6. Smith R.A., Cokkinides V., Eyre H.J. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2006. *Cancer J Clin*. 2006;56(1):11–25.
7. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 г. М., 2015. [Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. State of cancer care in Russia, 2014. M., 2015.] (In Russ.)
8. Черниченко А.В., Филимонов А.В. Химиолучевая терапия немелкоклеточного рака легкого. *Практическая онкология*. 2008;9(1):16–20. [Chernichenko A.V., Filimonov A.V. Chemoradiotherapy for non-small cell lung cancer. *Prakticheskaya Onkologiya*. 2008;9(1):16–20.] (In Russ).
9. Chen C.P. Implication of delayed initiation of radiotherapy accelerated repopulation after induction chemotherapy for stage III non-small cell lung cancer. *Thorac. Oncol*. 2011;6(11):1857–1864.
10. Мардынский Ю.С., Гулидов И.А., Иванова И.Н. Результаты применения режима ускоренного гиперфракционирования в лечении немелкоклеточного рака легкого. *Сибирский онкологический журнал*. 2010;2:11–14. [Mardynsky Yu.S., Gulidov I.A., Ivanova I.N. Results of the use of accelerated hyperfractionated regimen in the treatment of non-small cell lung cancer. *Sibirsky Onkologicheskyy Zhurnal*. 2010;2:11–14.] (In Russ).
11. Saunders M., Dische S., Barrett A., Harvey A., Griffiths G., Palmer M. Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomised multicentre trial. CHART Steering committee. *Radiother. Oncol*. 1999;52(2):137–148.
12. Van Baardwijk A., Reymen B., Wanders S. et al. Mature results of a phase II trial on individualised accelerated radiotherapy based on normal tissue constraints in concurrent chemo-radiation for stage III non-small cell lung cancer. *Eur. J. Cancer*. 2012;48(15):2339–46.
13. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ*. 1995, 311(7010): 899–909.
14. Dillman R.O., Seagren S.L., Probert K.J., et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation one in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 1990;323:940–945.
15. Schaake-Koning C., Vanden Bogaert W., Dalesio O., et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 1992;326:524–530.
16. Rigas J.R. Taxane-platinum combinations in advanced non-small cell lung cancer: a review. *The Oncologist*. 2004 June;9(Suppl. 2):16–23.
17. Kelly K., Crowley J., Bunn PA Jr., Presant C.A., Greystad P.K., Moynihan C.M., Ramsey S.D., Wozniak A.J., Weiss G.R., Moore D.F., Israel V.K., Livingston R.B., Gandara D.R. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol*. 2001 Jul 1;19(13):3210–8.
18. Santana-Davila R., Devisetty K., Szabo A. et al. Cisplatin and etoposide versus carboplatin and paclitaxel with concurrent radiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer: An analysis of Veterans Health Administration data. *J. Clin. Oncol*. 2015 Feb 20;33(6):567–74.
19. Marino P., Preatoni A., Cantoni A. Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIa and IIIb non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Cancer*. 1995;76:593–601.
20. Aupérin A., LePéchoux C., Pignon J.P. Concomitant radio-chemotherapy based on platinum compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis of individual data from 1764 patients. *Ann. Oncol*. 2006;17(3):473–483.
21. Денгына Н.В. Оптимальные схемы химиолучевого лечения немелкоклеточного рака легкого III стадии (обзор литературы). *Поволжский онкологический вестник*. 2015:74–79. [Dengina N.V. Optimal chemoradiation regimens for stage III non-small cell lung cancer treatment (literature review). *Povolzhsky Onkologicheskyy Vestnik*. 2015:74–79.] (In Russ).
22. Ezer N., Smith C.B., Galsky M.D. Cisplatin, carboplatin-based chemoradiotherapy in patients >65 years of age with stage III non-small cell lung cancer. *Radiother. Oncol*. 2014 Aug; 112(2):272–278.
23. Aupérin A., Le Péchoux C., Rolland E., et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:2181–2190.
24. Curran WJ., Scott C.B., Langer C.J., et al. Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs. concurrent chemo-radiation for patients with unresected stage III NSCLC: RTOG 9410. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2003;22:621.
25. Curran WJ. Jr., Paulus R., Langer C.L., et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: Randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:1452–1460.
26. Antonia S.J. et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;379:2342–2350.
27. Senan S. et al. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34:953–962.
28. Vokes E.E. et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol*. 2007;25:1698–1704.
29. Lilenbaum R. et al. A phase II study of induction chemotherapy followed by thoracic radiotherapy and erlotinib in poor risk stage III non-small cell lung cancer: Results of CALGB 30605 (Alliance)/RTOG 0972 (NRG). *J Thorac Oncol*. 2015;10:143–147.
30. Ahn J.S. 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;33:2660–2666.
31. Hanna N. et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol*. 2008;26:5755–5760.
32. Kelly K. et al. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023. *J Clin Oncol*. 2008;26:2450–2456.
33. NCCN Guidelines. Non-Small Cell Lung cancer. Version 1, 2019. National Comprehensive Cancer Network Portal nccn.org. [Electronic resource], October 25, 2018, URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf).