

Первые результаты применения дурвалумаба после химиолучевой терапии в лечении местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого в России

Д.И. Юдин^{1,2}, yudinden@mail.ru, К.К. Лактионов^{1,2}, Ф.В. Моисеенко^{3,6,7}, Д.М. Пономаренко⁴, Е.А. Чех⁵, В.А. Чубенко³, Н.В. Левченко³, В.В. Козлов⁵, Е.О. Степанова³, К.А. Саранцева¹, Е.С. Денисова¹, М.С. Ардзинба¹, Д.Ю. Юкальчук⁴

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

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

³ Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический); 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68а

⁴ Областной онкологический диспансер; 664035, Россия, Иркутск, ул. Фрунзе, д. 32

⁵ Новосибирский областной онкологический диспансер; 630108, Россия, Новосибирск, ул. Плеханова, д. 2

⁶ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68

⁷ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41

Резюме

Введение. Поддерживающая терапия дурвалумабом после окончания химиолучевой терапии при нерезектабельном немелкоклеточном раке легкого III стадии (НМРЛ) является новым стандартом лечения.

Цель. Изучить особенности и результаты применения поддерживающей терапии дурвалумабом после химиолучевой терапии у пациентов с нерезектабельным НМРЛ III стадии в реальной клинической практике в России.

Материалы и методы. В данное наблюдательное ретроспективное исследование было включено 50 пациентов с нерезектабельным НМРЛ III стадии после одновременной или последовательной химиолучевой терапии (ХЛТ). Медиана времени наблюдения при первичном анализе составила 12,4 мес.

Результаты. Средний возраст пациентов в исследовании составил 61,2 года (58,4–64,1; 95% ДИ). Большинству пациентов проводилась последовательная ХЛТ (76%, n = 38). Медиана времени от окончания ХЛТ до начала приема дурвалумаба варьировала от 22 до 50 дней (в целом 35 дней). Расчетные медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости составили 10,86 мес. (7,78–14,01, 95% ДИ) и 26 мес. (20,19–31,81, 95% ДИ), соответственно. Отмечалась тенденция к увеличению ВБП у пациентов с курением в анамнезе: 12 мес. (9,79–14,2; 95% ДИ) против 4,9 мес. (0,0–12,47; 95% ДИ), p = 0,2. При этом у половины пациентов без курения в анамнезе (5/10) были выявлены активирующие мутации (EGFR в 19-м экзоне, ALK, ROS1, cMET). Наиболее частыми нежелательными явлениями, представляющими особый интерес, были пневмониты 1–2-й ст. (36%, n = 18), что привело к окончательному прекращению лечения у 6% пациентов (n = 3). Не сообщалось о случаях нежелательных явлений 3–4-й ст.

Выводы. Реальные характеристики пациентов в нашем исследовании отличались от данных исследования PACIFIC. Последовательная ХЛТ является наиболее частым методом лечения местнораспространенного нерезектабельного НМРЛ в России. Расчетная ВБП была короче, чем в PACIFIC, но при этом было зафиксировано и меньше случаев пневмонитов, в т. ч. приведших к прекращению лечения.

Ключевые слова: дурвалумаб, химиолучевая терапия, поддерживающая терапия, местнораспространенный немелкоклеточный рак легкого, III стадия

Для цитирования: Юдин Д.И., Лактионов К.К., Моисеенко Ф.В., Пономаренко Д.М., Чех Е.А., Чубенко В.А., Левченко Н.В., Козлов В.В., Степанова Е.О., Саранцева К.А., Денисова Е.С., Ардзинба М.С., Юкальчук Д.Ю. Первые результаты применения дурвалумаба после химиолучевой терапии в лечении местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого в России. *Медицинский совет*. 2022;16(22):12–20. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-12-20>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

First results of durvalumab after chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer in Russia

Denis I. Yudin^{1,2}, yudinden@mail.ru, Konstantin K. Laktionov^{1,2}, Fedor V. Moiseenko^{3,6,7}, Dmitry M. Ponomarenko⁴, Ekaterina A. Chekh⁵, Viacheslav A. Chubenko³, Natalia V. Levchenko³, Vadim V. Kozlov⁵, Ekaterina O. Stepanova³, Ksenia A. Sarantseva¹, Elena S. Denisova¹, Merab S. Ardzinba¹, Denis Yu. Yukalchuk⁴

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 Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Care (Oncological); 68a, Pesochnyy Settlement, Leningradskaya St., St Petersburg, 197758, Russia

⁴ Regional Oncological Dispensary; 32, Frunze St., Irkutsk, 664035, Russia

⁵ Novosibirsk Regional Oncology Dispensary; 2, Plahotnogo St., Novosibirsk, 630108, Russia

⁶ Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia

⁷ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

Abstract

Introduction. The addition of durvalumab after chemoradiation therapy in unresectable stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC) is a new standard of care.

Aim. Study the features and outcomes of durvalumab maintenance treatment after chemoradiotherapy in patients with unresectable stage III NSCLC in the real-world clinical practice in Russia.

Materials and methods. 50 patients with unresectable III stage NSCLC after concurrent or sequential chemoradiotherapy (CRT) were enrolled in this observational retrospective study. Median follow up time at primary analysis was 12.4 months.

Results. A mean age of the patients in the study was 61.2 years (58.4–64.1; 95% CI). Most of the patients had received sequential CRT (76%, n = 38). Median time of durvalumab start from the end of CRT varied from 22 to 50 days (overall – 35 days). Estimated median PFS and OS were 10.86 months (7.78–14.01, 95% CI) and 26 months (20.19–31.81, 95% CI), respectively. There was a trend toward increased PFS in patients with smoking history: 12 months (9.79–14.2; 95% CI) versus 4.9 months (0.0–12.47; 95% CI), p = 0.2. Half of the patients without smoking history (5/10) had targetable mutations (EGFR ex 19, ALK, ROS1, cMET). Most common reported adverse events of special interest were pneumonitis grade 1–2 (36%, n = 18), leading permanent treatment discontinuation to in 6% of patients (n = 3). There were no reported cases of grade 3–4 adverse events.

Conclusions. Real-world characteristic of patients in our study were different from PACIFIC trial. Sequential CRT is the most frequent treatment option in locally advanced unresectable NSCLC in Russia. Estimated PFS was shorter than in PACIFIC, but there were less cases of pneumonitis.

Keywords: durvalumab, locally advanced non-small cell lung cancer, III stage, chemoradiotherapy, supportive therapy

For citation: Yudin D.I., Laktionov K.K., Moiseenko F.V., Ponomarenko D.M., Chekh E.A., Chubenko V.A., Levchenko N.V., Kozlov V.V., Stepanova E.O., Sarantseva K.A., Denisova E.S., Ardzinba M.S., Yukalchuk D.Yu. First results of durvalumab after chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer in Russia. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(22):12–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-12-20>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящий момент достигнуты значимые результаты в лечении рака легкого за счет внедрения в клиническую практику ингибиторов контрольных точек. В лечении метастатического немелкоклеточного рака легкого при применении иммунотерапии результаты отдаленной выживаемости улучшились в разы [1–4]. При этом долгое время не было данных об успешном применении иммунотерапии при более ранних стадиях заболевания. Прежде всего, речь идет о местнораспространенном немелкоклеточном раке легкого III стадии. Эта группа весьма разнородна, включает как пациентов с потенциально резектабельным, так и нерезектабельным процессом, и результаты лечения этих пациентов даже до внедрения иммунотерапии в практику онколога весьма серьезно варьировали от 12% 5-летней общей выживаемости при IIIC-стадии до 41% при IIIA-стадии [5]. При этом для нерезектабельного немелкоклеточного рака наилучшие результаты как по выживаемости без прогрессирования, так и по общей выживаемости отмечаются у пациентов после проведения одновременной химиолучевой терапии [6] по сравнению с последовательной химиолучевой, лучевой или химиотерапией. Однако сейчас нам доступны данные исследования PACIFIC о значимой роли поддерживающей иммунотерапии препаратом дурвалумаб после окончания химиолучевой терапии среди пациентов III стадии немелкоклеточного рака легкого. В настоящий момент доступны результаты 4- и 5-летнего наблюдения за результатами

применения дурвалумаба после завершения химиолучевой терапии в рамках данного исследования [7, 8]. Ключевыми моментами в дизайне клинического исследования PACIFIC являются сроки начала поддерживающего лечения не позже 42-го дня и продолжительность иммунотерапии дурвалумабом 10 мг/кг внутривенно каждые 2 нед. строго в течение 12 мес. В реальной клинической практике эти сроки зачастую сильно отличаются от того, что мы видим в дизайне исследования. Кроме того, немаловажным моментом является число пациентов с IIIA- и IIIB/IIIC-стадиями. И если в исследовании PACIFIC число пациентов с IIIA-стадией достигает 52% в группе дурвалумаба [7], то в реальной клинической практике, возможно, мы встретим преобладание более распространенных стадий заболевания. Эти нюансы и послужили причиной нашего исследования для уточнения соответствия результатов регистрационного исследования реалиям онкологической практики в России в настоящее время.

Цель исследования – изучить особенности и результаты применения поддерживающей терапии дурвалумабом после окончания химиолучевой терапии при нерезектабельном НМРЛ III стадии в реальной клинической практике в России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее ретроспективное наблюдательное исследование включались пациенты с подтвержденным морфологически немелкоклеточным раком легкого, нерезекта-

бельной III стадией, независимо от уровня экспрессии PD-L1, завершившие химиолучевую терапию в последовательном или одновременном варианте без признаков прогрессирования заболевания, получившие хотя бы один курс поддерживающей иммунотерапии дурвалумабом и лечившиеся вне рамок клинических исследований в 2018–2022 гг. в медицинских учреждениях России. Пациенты должны были получать не менее двух курсов платиносодержащей химиотерапии, суммарная очаговая доза лучевой терапии в диапазоне 54–66 Гр. Режимы проведения химиолучевой терапии соответствовали актуальным национальным рекомендациям [9]. Пациенты получали поддерживающее лечение дурвалумабом в дозе 10 мг/кг 1 раз в 2 нед. или 1500 мг 1 раз в 4 нед. в виде 60-минутной внутривенной инфузии (для пациентов, получавших лечение с 2022 г.) не менее 12 мес. или до развития непереносимой токсичности или прогрессирования заболевания. Оценка нежелательных явлений проводилась на всех этапах согласно основным терминологическим критериям побочных реакций (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Национального института рака США, версия 4.0 (NCI CTCAE v. 4.0). Ответ на лечение со стороны опухоли оценивали по данным компьютерной томографии с внутривенным контрастированием при отсутствии противопоказаний с помощью критериев оценки ответа солидных опухолей (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), версия 1.1 [10]. Оценка выживаемости без прогрессирования на фоне поддерживающей терапии дурвалумабом рассчитывалась от первого введения дурвалумаба до регистрации прогрессирования заболевания по данным компьютерной томографии, клинического прогрессирования или смерти пациента, если отсутствовало подтверждение прогрессирования заболевания. Оценка общей выживаемости проводилась от первого введения дурвалумаба до даты его смерти или даты последнего контакта с пациентом. Время наблюдения рассчитывалось от первого введения дурвалумаба до даты последнего контакта с пациентом или до 18 мая 2022 г. в случае его смерти. Для анализа социодемографических и клинических характеристик больных использованы методы описательной статистики. Анализ общей и безрецидивной выживаемости проведен с помощью метода Каплана – Мейера, сравнение статистической достоверности методом log-rank. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы STATISTICA 10 на основе собранной базы данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены данные о лечении 50 пациентов из четырех медицинских учреждений (ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» г. Иркутск, ГБУЗ «Новосибирский областной онкологический диспансер») на основании имеющейся информации в первичной медицинской документации. Все

решения по лечению пациентов принимались лечащим врачом в рамках реальной клинической практики российских лечебных учреждений. Медиана времени наблюдения за пациентами на момент анализа собранной информации (18 мая 2022 г.) составляла 12,4 мес. Клиническая информация о пациентах представлена в *табл. 1*.

Большинство пациентов в нашем исследовании составили мужчины – 78% и пациенты с курением в анамнезе – 80%. Средний возраст пациентов составил 61,2 года (58,4–64,1; 95% ДИ), при этом только у 2 пациентов возраст превышал 75 лет. Всем пациентам химиолучевое лечение назначалось только при удовлетворительном общем состоянии, ECOG-0 и ECOG-1, 34% и 66% соответственно. В большинстве случаев наилучшим ответом на химиолучевую терапию была стабилизация (54%), частичного ответа удалось достигнуть у 44% пациентов, полных ответов не было, у одного пациента отмечался рост первичной опухоли на фоне химиотерапевтического этапа последовательного лечения без прогрессирования по завершении этапа лучевой терапии. Морфологически у 62% пациентов – плоскоклеточный рак. Из 19 пациентов с аденокарциномой (38%) у 6 пациентов были выявлены активирующие мутации. У одной пациентки выявлена активирующая мутация в 19-м экзоне гена *EGFR*, при этом экспрессия PD-L1 отмечалась в 60% опухолевых клеток. Транслокация *ALK*, *ROS1* и мутация гена *cMET* в 14-м экзоне выявлены у 2, 1 и 2 пациентов соответственно. У одного пациента мутация гена *cMET* сочеталась с экспрессией PD-L1 менее 1%, у пациента с транслокацией *ALK* была выявлена экспрессия PD-L1 в 10% опухолевых клетках. У остальных 3 пациентов с активирующими мутациями, как и у большинства пациентов во всей группе (68%), экспрессия PD-L1 не определялась. Вариантом выбора в реальной клинической практике являлась последовательная химиолучевая терапия – у 76% пациентов. По распространенности заболевания IIIB-/IIIC-стадии превалировали над IIIA неоперабельной стадией рака легкого, 58% против 40% соответственно. В одном случае у пациента отмечался локорегионарный рецидив (олигопрогрессирование в виде поражения лимфоузлов 5-й группы (аортопульмонального окна)) после проведенного хирургического лечения. Медиана продолжительности поддерживающего лечения дурвалумабом среди всех пациентов составила 7,85 мес. Одним из дискуссионных вопросов среди российских онкологов является время до назначения поддерживающей иммунотерапии дурвалумабом после окончания химиолучевой терапии. В *табл. 2* отражена информация по медиане времени наблюдения и времени до назначения иммунотерапии в отдельных участвовавших в исследовании онкологических учреждениях и среди всех пациентов.

При анализе всей группы пациентов медиана времени до назначения дурвалумаба от окончания химиолучевой терапии составила 35 дней, в отдельных центрах она составила от 22 до 50 дней; при этом минимальное время составило 11 дней, а максимальное 148 дней. В дальнейшем был проведен анализ выживаемости без прогрессирования среди всех пациентов (*рис. 1*) и отдельных сравниваемых подгрупп (*рис. 2–5*).

● **Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов, получавших поддерживающую иммунотерапию дурвалумабом, после химиолучевой терапии

● **Table 1.** Clinical characteristics of patients treated with durvalumab after chemo-radiotherapy

Клиническая характеристика	Значение
Пол	
• Мужчины	39 (78%)
• Женщины	11 (22%)
Возраст, средний, лет (95% ДИ)	61,2 (58,4–64,1; 95% ДИ)
• ≥75 лет	2 (4%)
• <75 лет	48 (96%)
Гистотип	
• Аденокарцинома	19 (38%)
• Плоскоклеточный рак	31 (62%)
Мутации	
• EGFR (в 19-м экзоне)	1
• ALK	2
• ROS1	1
• cMET (мутация в 14-м экзоне)	2
Курение	
• Да	40 (80%)
• Нет	10 (20%)
ECOG	
• 0	17 (34%)
• 1	33 (66%)
Ответ на ХЛТ (RECIST 1.1)*	
• Частичный ответ	22 (44%)
• Стабилизация	27 (54%)
Статус PD-L1	
• Полож.	9 (18%)
• Отр.	7 (14%)
• Нет информации	34 (68%)
ХЛТ	
• Одновременная	12 (24%)
• Последовательная	38 (76%)
Стадия	
• IIIA	20 (40%)
• IIIB/IIIC	29 (58%)
• Олигопрогрессирование	1 (2%)
Продолжительность терапии дурвалумабом, медиана, месяцы	7,85

*У 1 пациента отмечался продолженный рост на химиотерапевтическом этапе последовательной ХЛТ и без прогрессирования по завершении лучевого этапа.

Медиана выживаемости без прогрессирования среди всех пациентов составила 10,86 мес. (7,78–14,01; 95% ДИ), одногодичная выживаемость без прогрессирования составила 42,6%. На момент сбора данных умерло 11 пациентов, предварительная оценка медианы общей выживаемости составила 25,71 мес. (20,19–31,8; 95% ДИ). При этом расчетная общая 1- и 2-годичная выживаемость составили 94,27% и 66,25% соответственно. Среди пациентов, начавших поддерживающую иммунотерапию дурвалумабом в сроки до 42 дней и более 42 дней от окончания химиолучевой терапии, медиана выживаемости без прогрессирования составила 12 (6,44–17,55; 95% ДИ) и 10,5 (6,7–14,29; 95% ДИ) мес. соответственно, $p = 0,99$ (рис. 2). Медиана выживаемости без прогрессирования у пациентов после одновременной и последовательной химиолучевой терапии составила 9,4 (2,88–15,91; 95% ДИ)

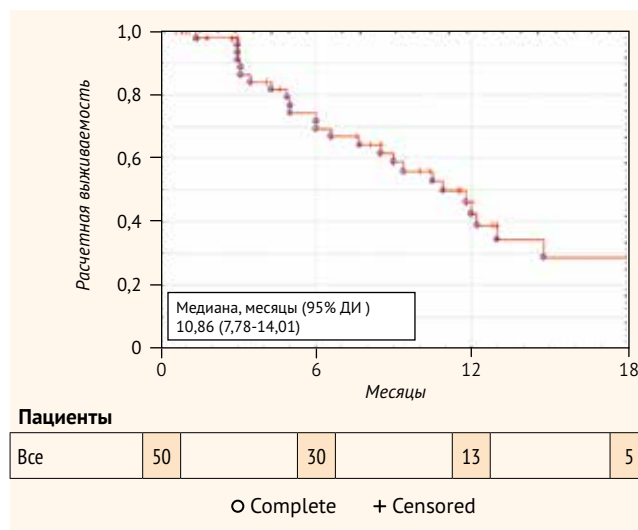
● **Таблица 2.** Время до начала поддерживающей терапии дурвалумабом после окончания химиолучевой терапии

● **Table 2.** Time till beginning of durvalumab after chemoradiotherapy

Название центра	Время до назначения дурвалумаба, дни			Медиана времени наблюдения, месяцы
	минимум	медиана	максимум	
ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ	12	50	148	16,8
ГБУЗ «СПб КНПЦ СВМП(о)»	11	33	70	7,4
ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» г. Иркутск	12	26,5	92	40,15
ГБУЗ «Новосибирский областной онкологический диспансер»	11	22	38	4,6
Все пациенты	11	35	148	12,4

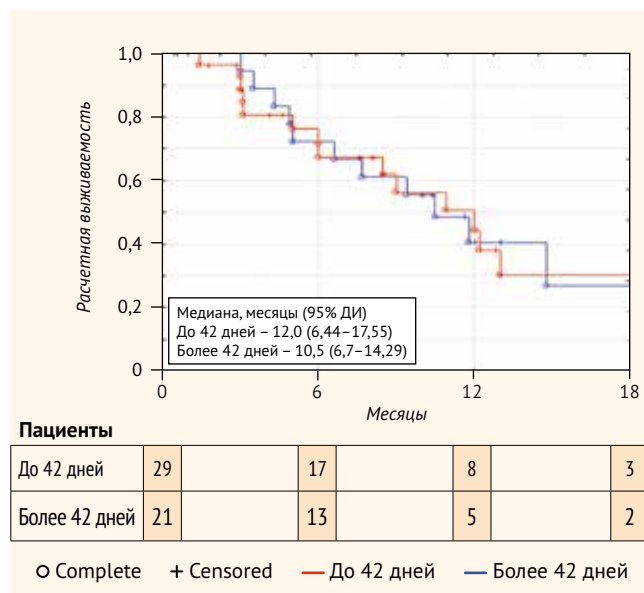
● **Рисунок 1.** Выживаемость без прогрессирования у пациентов с местнораспространенным немелкоклеточным раком легкого, получавших дурвалумаб

● **Figure 1.** Progression free survival rates in all durvalumab treated patients with advanced non-small-cell lung cancer

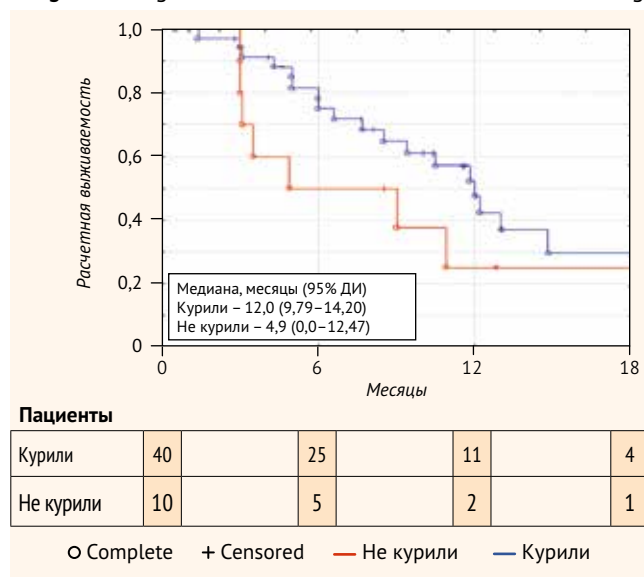


и 12 (9,59–14,4; 95% ДИ) мес., соответственно, $p = 0,63$ (рис. 3). Медиана выживаемости без прогрессирования в группе пациентов с курением в анамнезе и среди никогда не куривших составила 12 (9,79–14,2; 95% ДИ) и 4,9 (0,0–12,47; 95% ДИ) мес., соответственно, $p = 0,2$ (рис. 4). Также достоверной разницы не получено и при оценке медианы выживаемости без прогрессирования у пациентов IIIA неоперабельной стадии и IIIB/IIIC: 11,8 (7,49–16,1; 95% ДИ) и 9,0 (5,2–12,79; 95% ДИ) мес., соответственно, $p = 0,37$ (рис. 5). Учитывая, что у большинства пациентов экспрессия PD-L1 не определялась, малое число PD-L1 положительных и отрицательных пациентов, 9 и 7 человек соответственно, не позволило оценить выживаемость без прогрессирования в этих подгруппах. В табл. 3 проанализирована продолжительность поддерживающей терапии дурвалумабом и причины ее прекращения.

- **Рисунок 2.** Выживаемость без прогрессирования у пациентов с началом терапии дурвалумабом до 42-го дня и после
- **Figure 2.** Progression free survival rates in patients with durvalumab beginning before 42 days and after

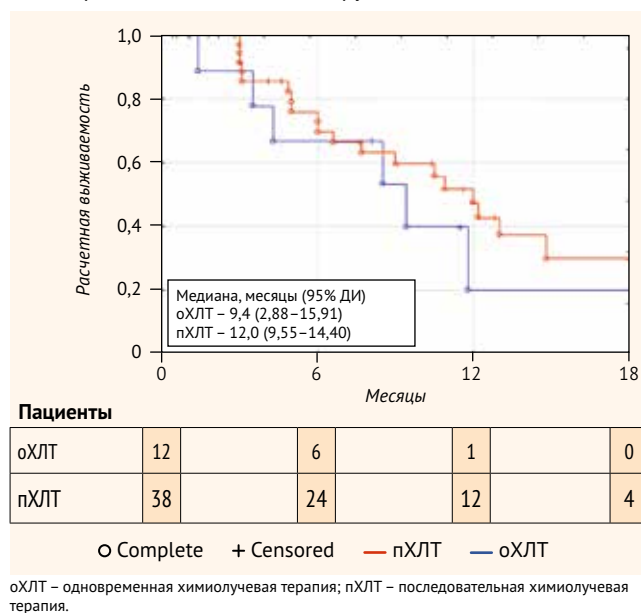


- **Рисунок 4.** Выживаемость без прогрессирования и статус курения
- **Figure 4.** Progression free survival rates and status of smoking



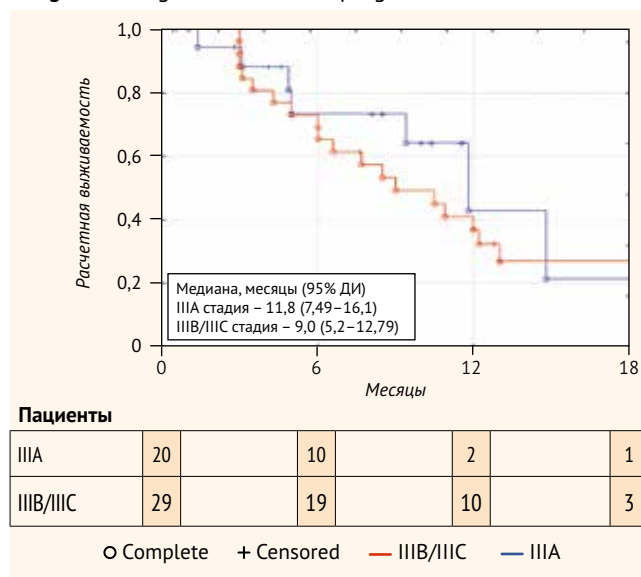
На момент оценки данных 17 (34%) пациентов продолжали иммунотерапию дурвалумабом. Прогрессирование заболевания зафиксировано у 24 (48%) пациентов, при этом медиана продолжительности приема дурвалумаба до прогрессирования составила 6 мес. У одного пациента причиной остановки иммунотерапии послужила его смерть через 9,4 мес. от начала поддерживающего лечения. У двух пациентов иммунотерапия остановлена по истечении одного года, а у трех – в разные сроки по решению врача – от 8,5 до 39,9 мес. Нежелательным явлением, послужившим причиной остановки лечения, являлся пневмонит 2-й ст. у 3 (6%) пациентов. Всем им

- **Рисунок 3.** Выживаемость без прогрессирования у пациентов после одновременной и последовательной химиолучевой терапии
- **Figure 3.** Progression free survival rates in after concurrent and sequential chemoradiotherapy



оХЛТ – одновременная химиолучевая терапия; пХЛТ – последовательная химиолучевая терапия.

- **Рисунок 5.** Выживаемость без прогрессирования в зависимости от стадии заболевания
- **Figure 5.** Stage of disease and progression free survival rates



были назначены глюкокортикостероиды с остановкой иммунотерапии и разрешением пневмонита в дальнейшем. При этом всего пациентов с пневмонитом было выявлено 18 человек (36%). Нежелательных явлений, прежде всего пневмонитов 3–4-й ст., госпитализаций по поводу нежелательных явлений, зафиксировано не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

До последнего времени российские публикации об опыте применения поддерживающего лечения дурвалумабом после химиолучевой терапии ограничивались

● **Таблица 3.** Продолжительность поддерживающей терапии дурвалумабом после химиолучевой терапии

● **Table 3.** Duration of durvalumab treatment after chemoradiotherapy

Причина прекращения поддерживающей терапии	Число пациентов, (%)	Сроки до прекращения лечения
Продолжают прием дурвалумаба	17 (34%)	-
Завершили по плану (1 год)	2 (4%)	12 мес.
Завершили по решению врача (минимум-максимум)	3 (6%)	8,5–39,9 мес.
Прогрессирование заболевания (медиана)	24 (48%)	6 мес.
Смерть пациента	1 (2%)	9,4 мес.
Пневмонит (минимум-максимум)	3 (6%)	2,2–19 мес.

описанием случая или серии клинических случаев [11, 12]. Поэтому, несмотря на явную незрелость данных, мы решили опубликовать клинические особенности и предварительные данные по эффективности данного подхода в реальной клинической практике российских лечебных учреждений. В *табл. 4* отражена информация о результатах стандартной химиолучевой терапии и с применением поддерживающей иммунотерапии в исследованиях и клинической практике [8, 13, 14].

Безусловно, наиболее интересны с точки зрения онкологической эффективности результаты по выживаемости. В качестве оценки стандартной химиолучевой терапии мы взяли результаты лечения группы пациентов, получавших плацебо в исследовании III фазы PACIFIC. Использовать результаты других исследований с применением стандартной химиолучевой терапии, например RTOG 0617 [15], где медиана выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости составляет 12 (9,6–14,4) и 28,7 мес. соответственно, было бы неадекватно. И причина этого лежит в дизайне исследований по оценке химиолучевой терапии до настоящего момента, когда точкой отсчета по оценке выживаемости выбиралась дата начала химиолучевой терапии. В дизайне исследования PACIFIC ключевым моментом считалось начало поддерживающей терапии дурвалумабом, что удаляло из анализа время самой химиолучевой терапии и ожидания начала поддерживающей иммунотерапии. Принципиальным моментом является то, что наиболее скромные результаты по выживаемости без прогрессирования отмечаются в группе пациентов из исследования PACIFIC, не получавших поддерживающей

иммунотерапии. Одновременное применение облучения и химиотерапии имеет ряд теоретических обоснований. Помимо прямого противоопухолевого действия, подавляющее большинство из известных химиотерапевтических агентов, в т. ч. и препараты платины как основа схем для НМРЛ, оказывают радиосенсибилизирующее действие на опухолевые клетки, механизмы которого весьма разнообразны. Метаанализ O'Rourke et al. 2010 г. из базы данных Cochrane основан на сравнительном анализе результатов лечения 2 728 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) [16]. Второй метаанализ Auperine et al. 2010 г. основан на результатах лечения 1 295 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 при увеличении частоты острых эзофагитов 3–4-й ст. – в 4,5 раза [17]. Таким образом, большая эффективность одновременной ХЛТ коррелирует с большей токсичностью. Однако реальность практики российских лечебных учреждений такова, что подавляющее большинство пациентов получает последовательную химиолучевую терапию. И если в исследовании PACIFIC-R мы видим 14% пациентов, получивших последовательную химиолучевую терапию в реальной практике, то у нас данные обратные – только 24% пациентов получили одновременную химиолучевую терапию. Наилучшие результаты по выживаемости без прогрессирования демонстрирует исследование PACIFIC-R – медиана 21,7 мес. Похожие результаты опубликованы из немецкого расширенного доступа к поддерживающей терапии дурвалумабом – 20,1 мес. [18]. И это превосходит то, что мы видим в регистрационном исследовании PACIFIC. При этом очень близки к нашим результатам предварительные данные исследования PACIFIC-6, оценивающие профиль безопасности у 117 пациентов, получивших поддерживающее лечение дурвалумабом после окончания последовательной химиолучевой терапии [13]. Таким образом, возможно, результаты реального применения дурвалумаба после химиолучевой терапии в нашей стране будут отличаться от результатов исследования PACIFIC.

Другим важным вопросом в нашей практике применения дурвалумаба после химиолучевой терапии является

● **Таблица 4.** Результаты стандартной химиолучевой терапии или с поддерживающей терапией дурвалумабом

● **Table 4.** Results of standard chemoradiotherapy versus following durvalumab treatment

Исследование/Показатели	PACIFIC (группа плацебо), [8]	PACIFIC (группа дурвалумаба), [8]	PACIFIC-6 [13]	PACIFIC-R [14]	Собственные результаты
Вид ХЛТ	оХЛТ	оХЛТ	пХЛТ	оХЛТ + пХЛТ	оХЛТ + пХЛТ
ВБП, месяцы, медиана (95% ДИ)	5,6 (4,8–7,7)	16,9 (13,0–23,9)	10,9 (7,3–15,6)	21,7 (19,2–24,5)	10,86 (7,78–14,01)
ОВ, месяцы, медиана (95% ДИ)	29,1 (22,1–35,1)	47,5 (38,1–52,9)	25,0 (25,0–неисчислимо)	-	25,71 (20,19–31,8)

ХЛТ – химиолучевая терапия, оХЛТ – одновременная химиолучевая терапия, пХЛТ – последовательная химиолучевая терапия, ВБП – выживаемость без прогрессирования, ОВ – общая выживаемость.

время до назначения препарата после окончания лучевой терапии. В исследовании PACIFIC-R медиана времени до начала поддерживающей терапии дурвалумабом составила 52 дня (от 39 до 89 дней), что больше 42 дней в исследовании PACIFIC. В нашем исследовании медиана времени до начала терапии дурвалумабом составила 35 дней (от 22 до 50 дней в различных центрах). Несмотря на то что создается впечатление о тенденции к раннему назначению иммунотерапии в реальной российской практике, достаточно большая группа пациентов начинает поддерживающее лечение позже 42 дней. При этом по первой предварительной оценке достоверной разницы в выживаемости без прогрессирования не наблюдается. Подгрупповой анализ в нашем исследовании не показал статистически значимых различий. Наиболее выраженная разница в результатах наблюдалась среди куривших и некуривших пациентов (медиана ВВП – 12 (9,79–14,2; 95% ДИ) и 4,9 (0,0–12,47; 95% ДИ) мес. соответственно). При этом у половины некуривших пациентов были выявлены активирующие мутации, включая мутацию в гене *EGFR* в 19-м экзоне, мутацию в гене *cMET*, транслокацию *ALK* и *ROS1*. Эти результаты перекликаются с заключениями других авторов о меньшей эффективности химиолучевой терапии, в т.ч. с поддерживающей иммунотерапией у пациентов с активирующими мутациями, в частности в гене *EGFR* [19, 20]. Однако разница может быть объяснена в целом небольшим числом пациентов без курения в анамнезе среди наших пациентов (10 человек). Немаловажным вопросом является и токсичность при добавлении иммунотерапии. Наиболее частым нежелательным явлением, приводящим к остановке лечения дурвалумабом в исследовании PACIFIC-R, был пневмонит – 8,7%. В исследовании PACIFIC-6, оценивающем безопасность дурвалумаба после последовательной химиолучевой терапии, в 10,3% случаев пневмонит был наиболее частым нежелательным явлением, приводящем к отмене лечения. В исследовании PACIFIC пневмонит в 15,4% случаев был причиной остановки лечения. Схожие

цифры по развитию пневмонитов 3-й ст. в реальной клинической практике опубликованы еще в двух работах – 14,3% и 15% [21, 22]. Меньшая частота клинически значимых пневмонитов, приводящих к остановке иммунотерапии среди наших пациентов (6%), может быть объяснена тем, что большинство пациентов получали последовательную химиолучевую терапию. При этом существуют работы о большей эффективности иммунотерапии у пациентов с развитием иммуноопосредованных нежелательных явлений [23]. Среди наших пациентов подобной связи мы не выявили, возможно, из-за малого числа подобных наблюдений. Открытым вопросом и поводом для будущих исследований также остается продолжительность поддерживающей иммунотерапии. В реалиях российской практики вопрос о продолжении поддерживающей иммунотерапии после 12 мес. лечения остается нерешенным и зачастую конфликтным. И если в исследовании PACIFIC-R только 4,4% пациентов продолжали иммунотерапию более 14 мес., то среди наших пациентов примерно равное число останавливается по достижении 12 мес. или продолжает поддерживающую терапию дурвалумабом.

ВЫВОДЫ

В целом можно заключить, что поддерживающая терапия дурвалумабом после окончания химиолучевой терапии среди пациентов местнораспространенным НМРЛ в условиях российской клинической практики показала свою эффективность. Однако особенности преимущественного выбора последовательной химиолучевой терапии вносят коррективы в получаемые результаты. По проведенному предварительному анализу медиана выживаемости без прогрессирования меньше, чем в исследовании PACIFIC, но при этом отмечается и несколько лучший профиль безопасности в виде уменьшения числа пульмонитов.

Поступила / Received 12.07.2022

Поступила после рецензирования / Revised 16.08.2022

Принята в печать / Accepted 27.10.2022

Список литературы / References

- Horn L., Spigel D.R., Vokes E.E., Holgado E., Ready N., Steins M. et al. Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol.* 2017;35(35):3924–3933. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.3062>.
- Antonia SJ., Borghaei H., Ramalingam S.S., Horn L., De Castro Carpeño J., Pluzanski A. et al. Four-year survival with nivolumab in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a pooled analysis. *Lancet Oncol.* 2019;20(10):1395–1408. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30407-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30407-3).
- Herbst R.S., Baas P., Kim D.W., Felip E., Pérez-Gracia J.L., Han J.Y. et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10027):1540–1550. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01281-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01281-7).
- Rittmeyer A., Barlesi F., Waterkamp D., Park K., Ciardiello F., von Pawel J. et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;389(10066):255–265. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32517-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32517-X).
- Goldstraw P., Chansky K., Crowley J., Rami-Porta R., Asamura H., Eberhardt W.E. et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11(1):39–51. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009>.
- Jazieh A.R., Onal H.C., Tan D.S.W., Soo R.A., Prabhash K., Kumar A. et al. Real-World Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Patients With Stage III NSCLC: Results of KINDLE, a Multicountry Observational Study. *J Thorac Oncol.* 2021;16(10):1733–1744. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.05.003>.
- Faivre-Finn C., Vicente D., Kurata T., Planchard D., Paz-Ares L., Vansteenkiste J.F. et al. Four-Year Survival With Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC—an Update From the PACIFIC Trial. *J Thorac Oncol.* 2021;16(5):860–867. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.12.015>.
- Spigel D., Faivre-Finn C., Gray J., Vicente D., Planchard D., Paz-Ares L. et al. Five-year survival outcomes with durvalumab after chemoradiotherapy in unresectable stage III NSCLC: An update from the PACIFIC trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(Suppl. 15):8511. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8511.
- Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Борисова Т.Н., Бредер В.В., Бычков Ю.М., Владимирова Л.Ю. и др. *Злокачественное новообразование бронхов и легкого: клинические рекомендации*. М.; 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/30_3.
- Laktionov K.K., Artamonova E.V., Borisova T.N., Breder V.V., Bychkov Yu.M., Vladimirova L.Yu. et al. *Malignant neoplasm of the bronchi and lung: clinical recommendations*. Moscow; 2021. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/30_3.
- Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L.H., Sargent D., Ford R. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228–247. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>.
- Юкальчук Д.Ю., Пономаренко Д.М., Дворниченко В.В., Новопашин А.М. Опыт применения дурвалумаба при III нерезектабельной стадии немелкоклеточ-

- ного рака легкого в Иркутской области. *Медицинский алфавит*. 2019;(28):5–8. Режим доступа: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/1193>. Yukalchuk D.Yu., Ponomarenko D.M., Dvornichenko V.V., Novopashin A.M. Experience of using durvalumab in unresectable stage III non-small cell lung cancer in Irkutsk Region. *Medical Alphabet*. 2019;(28):5–8. (In Russ.) Available at: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/1193>.
12. Сакаева Д.Д., Ручкин В.В., Гончарова О.В., Аббасова Р.Р., Муфазалов Ф.Ф. Дурвалумаб в терапии местно-распространенного немелкоклеточного рака легкого после химиолучевого лечения в реальной практике. *Современная онкология*. 2019;(3):21–25. <https://doi.org/10.26442/18151434.2019.3.190679>. Sakaeva D.D., Ruchkin V.V., Goncharova O.V., Abbasova R.R., Mufazalov F.F. Durvalumab in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer after chemoradiotherapy in a real practice. *Journal of Modern Oncology*. 2019;(3):21–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/18151434.2019.3.190679>.
 13. Garassino M.C., Mazieres J., Reck M., Chouaid C., Bischoff H., Reinmuth N. et al. Safety and efficacy outcomes with durvalumab after sequential chemoradiotherapy (sCRT) in Stage III, unresectable NSCLC (PACIFIC-6). *Ann Oncol*. 2022;33(Suppl. 2):S81–S82. <https://doi.org/10.1016/annonc.2022.02.135>.
 14. Girard N., Smit H.J.M., Sibille A., McDonald F., Mornex F., Garassino M.C.C. et al. 171MO PACIFIC-R real-world study: Treatment duration and interim analysis of progression-free survival in unresectable stage III NSCLC patients treated with durvalumab after chemoradiotherapy. *Ann Oncol*. 2021;32(5):S939–S940. <https://doi.org/10.1016/annonc.2021.08.1774>.
 15. Bradley J.D., Hu C., Komaki R.R., Masters G.A., Blumenschein G.R., Schild S.E. et al. Long-Term Results of NRG Oncology RTOG 0617: Standard-Versus High-Dose Chemoradiotherapy With or Without Cetuximab for Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(7):706–714. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01162>.
 16. O'Rourke N., Roqué I., Figuls M., Farré Bernadó N., Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(6):CD002140. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002140.pub3>.
 17. Aupérin A., Le Péchoux C., Rolland E., Curran W.J., Furuse K., Fournel P. et al. Metaanalysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(13):2181–2190. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.2543>.
 18. Faehling M., Schumann C., Christopoulos P., Hoffknecht P., Alt J., Horn M. et al. Durvalumab after definitive chemoradiotherapy in locally advanced unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC): Real-world data on survival and safety from the German expanded-access program (EAP). *Lung Cancer*. 2020;150:114–122. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.10.006>.
 19. Park S.E., Noh J.M., Kim Y.J., Lee H.S., Cho J.H., Lim S.W. et al. EGFR Mutation Is Associated with Short Progression-Free Survival in Patients with Stage III Non-squamous Cell Lung Cancer Treated with Concurrent Chemoradiotherapy. *Cancer Res Treat*. 2019;51(2):493–501. <https://doi.org/10.4143/crt.2018.125>.
 20. Areo J.V., Mambetsariev I., Hellyer J.A., Amini A., Neal J.W., Padda S.K. et al. Durvalumab for Stage III EGFR-Mutated NSCLC After Definitive Chemoradiotherapy. *J Thorac Oncol*. 2021;16(6):1030–1041. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.01.1628>.
 21. Jung H.A., Noh J.M., Sun J.M., Lee S.H., Ahn J.S., Ahn M.J. et al. Real world data of durvalumab consolidation after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2020;146:23–29. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.05.035>.
 22. Taugner J., Käsmann L., Eze C., Rühle A., Tufman A., Reinmuth N. et al. Real-world prospective analysis of treatment patterns in durvalumab maintenance after chemoradiotherapy in unresectable, locally advanced NSCLC patients. *Invest New Drugs*. 2021;39(4):1189–1196. <https://doi.org/10.1007/s10637-021-01091-9>.
 23. Grangeon M., Tomasini P., Chaleat S., Jeanson A., Souquet-Bressand M., Khobta N. et al. Association Between Immune-related Adverse Events and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Non-small-cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2019;20(3):201–207. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2018.10.002>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Юдин Д.И., Лактионов К.К.

Концепция и дизайн исследования – Юдин Д.И., Лактионов К.К.

Написание текста – Юдин Д.И.

Сбор и обработка материала – Юдин Д.И., Моисеенко Ф.В., Пономаренко Д.М., Чех Е.А., Чубенко В.А., Левченко Н.В., Козлов В.В.,

Степанова Е.О., Саранцева К.А., Денисова Е.С., Ардзинба М.С., Юкальчук Д.Ю.

Обзор литературы – Юдин Д.И., Денисова Е.С.

Перевод на английский язык – Юдин Д.И.

Анализ материала – Юдин Д.И.

Статистическая обработка – Юдин Д.И., Саранцева К.А.

Редактирование – Юдин Д.И., Лактионов К.К., Моисеенко Ф.В., Пономаренко Д.М., Чех Е.А., Чубенко В.А., Левченко Н.В., Козлов В.В.,

Степанова Е.О., Саранцева К.А., Денисова Е.С., Ардзинба М.С., Юкальчук Д.Ю.

Утверждение окончательного варианта статьи – Юдин Д.И., Лактионов К.К., Моисеенко Ф.В., Пономаренко Д.М., Чех Е.А., Чубенко В.А.,

Левченко Н.В., Козлов В.В., Степанова Е.О., Саранцева К.А., Денисова Е.С., Ардзинба М.С., Юкальчук Д.Ю.

Contribution of authors:

Concept of the article – Denis I. Yudin, Konstantin K. Laktionov

Study concept and design – Denis I. Yudin, Konstantin K. Laktionov

Text development – Denis I. Yudin

Collection and processing of material – Denis I. Yudin, Konstantin K. Laktionov, Fedor V. Moiseenko, Dmitry M. Ponomarenko, Ekaterina A. Chekh,

Vyacheslav A. Chubenko, Natalia V. Levchenko, Vadim V. Kozlov, Ekaterina O. Stepanova, Ksenia A. Sarantseva, Elena S. Denisova,

Merab S. Ardzinba, Denis Yu. Yukalchuk

Literature review – Denis I. Yudin, Elena S. Denisova

Translation into English – Denis I. Yudin

Material analysis – Denis I. Yudin

Statistical processing – Denis I. Yudin, Ksenia A. Sarantseva

Editing – Denis I. Yudin, Konstantin K. Laktionov, Fedor V. Moiseenko, Dmitry M. Ponomarenko, Ekaterina A. Chekh, Vyacheslav A. Chubenko,

Natalia V. Levchenko, Vadim V. Kozlov, Ekaterina O. Stepanova, Ksenia A. Sarantseva, Elena S. Denisova, Merab S. Ardzinba, Denis Yu. Yukalchuk

Approval of the final version of the article – Denis I. Yudin, Konstantin K. Laktionov, Fedor V. Moiseenko, Dmitry M. Ponomarenko,

Ekaterina A. Chekh, Vyacheslav A. Chubenko, Natalia V. Levchenko, Vadim V. Kozlov, Ekaterina O. Stepanova, Ksenia A. Sarantseva, Elena S. Denisova,

Merab S. Ardzinba, Denis Yu. Yukalchuk

Информация об авторах:

Юдин Денис Иванович, к.м.н., старший научный сотрудник отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0002-0620-2696>; yudinden@mail.ru

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

Моисеенко Федор Владимирович, д.м.н., доцент, заведующий отделением химиотерапии, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический); 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68а; научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68; профессор кафедры онкологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41; <https://orcid.org/0000-0003-2544-9042>; moiseenkofv@gmail.com

Пономаренко Дмитрий Михайлович, к.м.н., заведующий отделением лекарственной терапии (химиотерапии) №1, Областной онкологический диспансер; 664035, Россия, Иркутск, ул. Фрунзе, д. 32; <https://orcid.org/0000-0002-2494-4028>; dmitry@ood38.ru

Чех Екатерина Алексеевна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии, Новосибирский областной онкологический диспансер; 630108, Россия, Новосибирск, ул. Плеханова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-9981-5693>; dr.chekh92@mail.ru

Чубенко Вячеслав Андреевич, к.м.н., заведующий отделением лекарственной терапии №2, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический); 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68а; <https://orcid.org/0000-0001-6644-6687>; vchubenko@me.com

Левченко Наталья Валерьевна, к.м.н., заведующая отделением дневного стационара противоопухолевой лекарственной терапии (химиотерапевтической), Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический); 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68а; <https://orcid.org/0000-0003-3100-1228>; levch.nv@gmail.com

Козлов Вадим Викторович, к.м.н., заведующий онкологическим отделением №3, Новосибирский областной онкологический диспансер; 630108, Россия, Новосибирск, ул. Плеханова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-3211-5139>; vadimkozlov80@mail.ru

Степанова Екатерина Олеговна, врач-онколог, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический); 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68а; <https://orcid.org/0000-0002-4013-181X>; ekostepanova@gmail.com

Саранцева Ксения Андреевна, к.м.н., врач-онколог, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0002-7817-8429>; sarantsevaka@gmail.com

Денисова Елена Сергеевна, аспирант отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0002-3710-137X>; denielena95@yandex.ru

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

Юкальчук Денис Юрьевич, заведующий дневным стационаром, Областной онкологический диспансер; 664035, Россия, Иркутск, ул. Фрунзе, д. 32; <https://orcid.org/0000-0002-8929-4978>; dyuyu558@mail.ru

Information about the authors:

Denis I. Yudin, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapeutic) No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0620-2696>; yudinden@mail.ru

Konstantin K. Laktionov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Oncological Department of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapeutic) No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; 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; <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>; lkoskos@mail.ru

Fedor V. Moiseenko, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Chemotherapy Department, Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Care (Oncological); 68a, Pesochnyy Settlement, Leningradskaya St., St Petersburg, 197758, Russia; Researcher of the Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; Professor of the Department of Oncology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2544-9042>; moiseenkofv@gmail.com

Dmitry M. Ponomarenko, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Drug Therapy (chemotherapy) No. 1, Regional Oncological Dispensary; 32, Frunze St., Irkutsk, 664035, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2494-4028>; dmitry@ood38.ru

Ekaterina A. Chekh, Oncologist of the Department of Antitumor Drug Therapy, Novosibirsk Regional Oncology Dispensary; 2, Plahotnogo St., Novosibirsk, 630108, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9981-5693>; dr.chekh92@mail.ru

Viacheslav A. Chubenko, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Drug Therapy No. 2, Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Care (Oncological); 68a, Pesochnyy Settlement, Leningradskaya St., St Petersburg, 197758, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6644-6687>; vchubenko@me.com

Natalia V. Levchenko, Cand. Sci. (Med.), Head of the Day Hospital Department of Antitumor Drug Therapy (Chemotherapeutic), Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Care (Oncological); 68a, Pesochnyy Settlement, Leningradskaya St., St Petersburg, 197758, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3100-1228>; levch.nv@gmail.com

Vadim V. Kozlov, Cand. Sci. (Med.), Head of Oncology Department No. 3, Novosibirsk Regional Oncology Dispensary; 2, Plahotnogo St., Novosibirsk, 630108, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3211-5139>; vadimkozlov80@mail.ru

Ekaterina O. Stepanova, Oncologist, Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Care (Oncological); 68a, Pesochnyy Settlement, Leningradskaya St., St Petersburg, 197758, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4013-181X>; ekostepanova@gmail.com

Ksenia A. Sarantseva, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7817-8429>; sarantsevaka@gmail.com

Elena S. Denisova, Postgraduate Student of the Department of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapeutic) No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3710-137X>; deniele-na95@yandex.ru

Merab S. Ardzinba, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapeutic) No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8967-7987>; merabii@mail.ru

Denis Yu. Yukalchuk, Head of the Day Hospital, Regional Oncological Dispensary; 32, Frunze St., Irkutsk, 664035, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8929-4978>; dyuyu558@mail.ru