

Отдаленные результаты применения дурвалумаба после химиолучевой терапии в лечении местнораспространенного нерезектабельного 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. Пономаренко^{4,9,10}, М.В. Черных^{1,11}, В.А. Чубенко³, Н.В. Левченко³, В.В. Козлов^{5,8}, Е.О. Степанова³, М.Н. Хагажеева¹, 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, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а

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

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

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

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

⁸ Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52

⁹ Иркутский государственный медицинский университет; 664003, Россия, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1

¹⁰ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования; 664049, Россия, Иркутск, м/р Юбилейный, д. 100

¹¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Введение. Результаты исследования PACIFIC изменили стандарты лечения нерезектабельного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) III стадии. Однако многие пациенты в реальной жизни не соответствуют критериям включения в данное клиническое исследование.

Цель. Оценить отдаленные результаты данного подхода в условиях реальной клинической практики в России.

Материалы и методы. На основании данных из реальной клинической практики в наше наблюдательное ретроспективное многоцентровое исследование было включено 100 пациентов с нерезектабельным НМРЛ III стадии после одновременной или последовательной химиолучевой терапии (ХЛТ). Была оценена общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) методом Каплана – Мейера, проведен многофакторный анализ ОВ и ВБП. Медиана времени наблюдения составила 22,7 мес.

Результаты. Пациенты с оценкой по шкале ECOG 0 или 1 составили 96%. Большинству пациентов проводилась последовательная ХЛТ (76%). Медиана времени от окончания ХЛТ до начала приема дурвалумаба составила 34 дня. Медиана продолжительности поддерживающей терапии дурвалумабом составила 10 мес. Расчетные медианы ВБП и ОВ составили 14,3 мес. (11,8–16,7, 95% ДИ) и 29 мес. (18,7–39,2, 95% ДИ) соответственно. Расчетная однолетняя и двухлетняя ОВ и ВБП составили 90,4%, 62,8% и 59,1%, 35% соответственно. При многофакторном анализе курение в анамнезе (OR = 0,21 (0,10–0,45; 95% ДИ) и проведение одновременной химиолучевой терапии (OR = 0,3 (0,12–0,74; 95% ДИ) ассоциировались с лучшей ВБП. Также факт курения достоверно ассоциировался с лучшей ОВ (OR = 0,29 (0,10–0,76; 95% ДИ)).

Выводы. Наблюдаются существенные различия между реальными результатами лечения пациентов с нерезектабельным НМРЛ III стадии в России и в исследовании PACIFIC. Последовательная химиолучевая терапия является наиболее распространенным методом лечения местнораспространенного нерезектабельного НМРЛ в России. Расчетные показатели ОВ и ВБП в реальной российской практике короче, чем в исследовании PACIFIC. Изменение парадигмы проведения химиолучевой терапии может улучшить текущую ситуацию.

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

Для цитирования: Юдин ДИ, Лактионов КК, Моисеенко ФВ, Пономаренко ДМ, Черных МВ, Чубенко ВА, Левченко НВ, Козлов ВВ, Степанова ЕО, Хагажеева МН, Юкальчук ДЮ. Отдаленные результаты применения дурвалумаба после химиолучевой терапии в лечении местнораспространенного нерезектабельного немелкоклеточного рака легкого в России. *Медицинский совет.* 2024;18(10):37–44. <https://doi.org/10.21518/ms2024-241>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Long-term outcomes of durvalumab after chemoradiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer in Russia

Denis I. Yudin^{1,✉}, yudinden@mail.ru, Konstantin K. Laktionov^{1,2}, Fedor V. Moiseenko^{3,6,7}, Dmitry M. Ponomarenko^{4,9,10}, Marina V. Chernykh^{1,11}, Viacheslav A. Chubenko³, Natalia V. Levchenko³, Vadim V. Kozlov^{5,8}, Ekaterina O. Stepanova³, Madina N. Khagazheeva¹, 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 St Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Care (Oncological); 68a, Pesochny Settlement, Leningradskaya St., St Petersburg, 197758, Russia

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

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

⁶ Petrov Research Institute of Oncology; 68a, Pesochny Settlement, Leningradskaya St., St Petersburg, 197758, Russia

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

⁸ Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnii Ave., Novosibirsk, 630091, Russia

⁹ Irkutsk State Medical University; 1, Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk, 664003, Russia

¹⁰ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education; 100, m/r Yubileinii, Irkutsk, 664049, Russia

¹¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Introduction. The results of the PACIFIC trial have changed the standards of care for the patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC). However, many patients in our clinical practice do not meet the inclusion criteria of PACIFIC trial.

Aim. To evaluate the long-term outcomes for this approach in real clinical practice in Russia.

Materials and methods. This real-world observational retrospective multicenter study analyzed clinical outcomes in 100 patients with unresectable stage III NSCLC after concurrent or sequential chemoradiotherapy (CRT). The overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were evaluated by the Kaplan-Meier method. Multivariate subgroups analysis was performed as well. The median follow-up time was 22.7 months.

Results. There were 96% patients with ECOG/WHO performance status 0 or 1 in our study. Most of the patients were treated by sequential CRT (76%). Median time of durvalumab start from the end of CRT was 34 days. Patients received durvalumab for a median 10 months. The estimated median progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were 14.3 months (11.8–16.7, 95% CI) and 29 months (18.7–39.2, 95% CI), respectively. The estimated 1-year and 2-year rates for OS and for PFS were 90.4%, 62.8% and 59.1%, 35%, respectively. In multivariate analysis, a smoking history (HR = 0.21 (0.10–0.45; 95% CI) and concurrent CRT (HR = 0.3 (0.12–0.74; 95%CI) were associated with better PFS. The smoking history was significantly associated with a better OS (HR = 0.29 (0.10–0.76; 95% CI) as well.

Conclusions. There is a difference between the real-world outcomes for patients with unresectable stage III NSCLC in Russia and the PACIFIC trial. Sequential CRT is the most frequent treatment option for locally advanced unresectable NSCLC in Russia, and estimated OS and PFS are shorter than in the PACIFIC clinical trial. A paradigm shift in chemoradiotherapy to the concurrent and personalized approach could change the current situation.

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

For citation: Yudin DI, Laktionov KK, Moiseenko FV, Ponomarenko DM, Chernykh MV, Chubenko VA, Levchenko NV, Kozlov VV, Stepanova EO, Khagazheeva MN, Yukalchuk DY. Long-term outcomes of durvalumab after chemoradiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer in Russia. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(10):37–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-241>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Одной из самых разнородных групп среди пациентов с НМРЛ являются пациенты с III стадией. В России в 2022 г. III стадия была выявлена у 27,9% из числа пациентов с впервые выявленным заболеванием трахеи, бронхов и легкого [1]. Это соответствует данным из других стран [2–4], и, таким образом, около 30% пациентов с вновь выявленным НМРЛ диагностируются на III стадии заболевания ежегодно. В связи с разнородностью данной группы пациентов подходы к лечению отличаются разнообразием и неоднозначностью, с показателями 5-летней

выживаемости от 13 до 36% [5]. До недавнего времени «золотым стандартом» лечения пациентов с неоперабельным/нерезектабельным НМРЛ оставалась одновременная химиолучевая терапия с наилучшими отдаленными результатами [6]. Однако многое изменилось в 2017 г., когда в The New England Journal of Medicine были опубликованы первые результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы PACIFIC, в котором изучалось добавление консолидирующей иммунотерапии дурвалумабом после одновременной ХЛТ в дозе 10 мг/кг каждые 2 нед. на протяжении 12 мес. [7]. Результаты выглядели следующим

образом: существенное увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) до 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 составило 0,51 (95% ДИ 0,46–0,53; $p < 0,001$). Полученные данные изменили подходы к терапии нерезектабельного 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 [8, 9]. Кроме того, появляется все больше публикаций исследований по оценке данного подхода в реальной клинической практике с весьма обнадеживающими результатами. Наиболее известное из них – международное многоцентровое исследование PACIFIC-R. Последний анализ результатов лечения 1 399 пациентов из 11 стран с медианой времени наблюдения в 23,5 мес. был опубликован в 2023 г. [10]. Однако российские пациенты и клиники не участвуют в данном исследовании. И в настоящий момент у нас отсутствуют данные о результатах применения данного подхода среди наших пациентов. Это и послужило причиной нашего исследования для уточнения соответствия результатов регистрационного исследования PACIFIC реальным онкологической практики в России в настоящее время.

Цель исследования – оценка отдаленных результатов применения поддерживающей терапии дурвалумабом после окончания химиолучевой терапии при нерезектабельном НМРЛ III стадии в реальной клинической практике в России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На основании данных из реальной клинической практики в наше наблюдательное ретроспективное многоцентровое исследование включались пациенты с нерезектабельным и/или неоперабельным НМРЛ III стадии независимо от уровня экспрессии PD-L1 или наличия активирующих мутаций, завершивших химиолучевую терапию в последовательном или одновременном варианте без признаков прогрессирования заболевания, получивших хотя бы один курс поддерживающей иммунотерапии дурвалумабом в 2018–2023 гг. в одном 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». Пациенты должны были получить не менее двух курсов платиносодержащей химиотерапии, суммарная очаговая доза лучевой терапии в диапазоне 54–66 Гр. Режимы проведения химиолучевой терапии соответствовали актуальным национальным рекомендациям [11]. Пациенты получали поддерживающее лечение дурвалумабом в дозе 10 мг/кг 1 раз в 2 нед. или 1 500 мг 1 раз в 4 нед. (для пациентов, получавших лечение с 2022 г.) в виде 60-минутной внутривенной инфузии 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 6.0 (NCI CTCAE v. 6.0). 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), версии 1.1 [12]. Оценка выживаемости без прогрессирования на фоне поддерживающей терапии дурвалумабом рассчитывалась от первого введения дурвалумаба (в соответствии с дизайном исследования PACIFIC) 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 смерти или даты последнего контакта с пациентом. Время наблюдения рассчитывалось от первого введения дурвалумаба до даты последнего контакта с пациентом или до 3 апреля 2024 г. в случае его смерти. Для анализа социодемографических и клинических характеристик больных использованы методы описательной статистики. Анализ общей и безрецидивной выживаемости был проведен с помощью метода Каплана – Мейера. Для проведения многофакторного анализа использовалась пропорциональная модель Кокса, были выделены подгруппы по полу, факту курения, гистотипу, варианту ХЛТ, общему состоянию по шкале ECOG, экспрессии PD-L1 и времени до начала поддерживающей иммунотерапии. Был выбран уровень статистической значимости p , с пороговым значением 0,05. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета программ STATISTICA 10 на основе собранной базы данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сто пациентов были включены в данное многоцентровое наблюдательное исследование: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» – 51, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» – 14, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» г. Иркутск – 25, ГБУЗ «Новосибирский областной онкологический диспансер» – 10. Все решения принимались лечащими врачами в рамках реальной российской клинической практики. Медиана времени наблюдения за пациентами на момент анализа собранной информации (3 апреля 2024 г.) составляла 22,7 мес. Подробная клиническая информация о пациентах представлена в *табл. 1*.

Средний возраст пациентов в нашем исследовании составил 63,1 года. Большинство пациентов были мужчины (89) и с курением в анамнезе (79). Практически всем пациентам химиолучевое лечение назначалось только при удовлетворительном общем состоянии, оценка по шкале ECOG 0 и 1 зафиксирована у 96 пациентов. В большинстве случаев наилучшим ответом на химиолучевую терапию была стабилизация (49) или частичный ответ (49), у одного

● **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	89
• Женщины	11
Возраст, средний, лет (мин-макс)	63,1 (28–82)
Гистотип	
• Аденокарцинома	40
• Плоскоклеточный рак	60
Мутации	
• EGFR (в 19-м экзоне)	2
• ALK	2
• ROS1	1
• cMET (мутация в 14-м экзоне)	2
Курение	
• Да	79
• Нет	21
ECOG	
• 0	18
• 1	78
• 2	4
Ответ на ХЛТ (RECIST 1.1)*	
• Частичный ответ	49
• Полный ответ	1
• Стабилизация	49
Статус PD-L1	
• Полож.	14
• Отр.	14
• Нет информации	72
ХЛТ	
• Одновременная	24
• Последовательная	76
Стадия	
• IIIA	33
• IIIB/IIIC	64
• Олигопрогрессирование/Локальный рецидив	3
Время до начала поддерживающей терапии дурвалумабом, медиана (мин-макс), дни	34 (9–151)
Время до начала поддерживающей терапии дурвалумабом (пациенты)	
• <42 дней	58
• >42 дней	42
Продолжительность терапии дурвалумабом, медиана, месяцы	10,0

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

пациента был достигнут полный ответ и у одного пациента отмечался рост первичной опухоли на фоне химиотерапевтического этапа последовательного лечения без прогрессирования по завершении этапа лучевой терапии. Морфологически у 60 пациентов – плоскоклеточный рак. Из 40 пациентов с аденокарциномой у 7 пациентов были выявлены активирующие мутации. У двух пациентов выявлена активирующая мутация в гене *EGFR*. Транслокация *ALK*,

ROS1 и мутация гена *cMET* в 14-м экзоне выявлены у двоих, одного и у двоих пациентов соответственно. Вариантом выбора в реальной клинической практике являлась последовательная химиолучевая терапия у 76 пациентов. По распространенности заболевания пациенты с IIIB-/IIIC-стадией преобладали над IIIA-неоперабельной стадией рака легкого, 64 против 33 соответственно. У троих пациентов отмечался локорегионарный рецидив после проведенного хирургического лечения. Экспрессия PD-L1 была определена у 28 пациентов: более 1% – у 14, менее 1% – у 14 пациентов; у большинства в реальной практике (72) не определялась. Медиана продолжительности поддерживающего лечения дурвалумабом составила 10 мес. Одним из дискуссионных вопросов среди российских онкологов является время до назначения поддерживающей иммунотерапии дурвалумабом после окончания химиолучевой терапии. Медиана времени до начала терапии дурвалумабом среди наших пациентов составила 34 дня (минимальный срок составил 9 дней и максимальный – 151 день), у 58 она началась в сроки менее 42 дней, что соответствовало условиям исследования PACIFIC. Причины остановки поддерживающей терапии отражены в *табл. 2*.

В настоящий момент 13 пациентов продолжают поддерживающую терапию дурвалумабом. В плановом порядке по истечении одного года прекратили лечение 24 пациента, 10 – вне этого срока (минимум 1 мес. – максимум 39,9 мес.). У 4 пациентов отмена иммунотерапии произошла на фоне клинически значимого пульмонита, что меньше представленных данных в исследовании PACIFIC. 49 пациентов прекратили лечение по причине смерти или прогрессирования заболевания.

На *рис. 1, 2* представлены данные о выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.

Расчетная медиана выживаемости без прогрессирования среди всех пациентов в нашем исследовании составила 14,3 мес. (11,8–16,7; 95% ДИ), одно- и двухгодичная выживаемость без прогрессирования составила 59,1% и 35% соответственно. На момент сбора данных умерло 35 пациентов, расчетная медиана общей выживаемости составила 29,0 мес. (18,7–39,2; 95% ДИ). При этом расчетная общая одно- и двухгодичная выживаемость составила 90,4% и 62,8% соответственно.

● **Таблица 2.** Продолжительность поддерживающей терапии дурвалумабом после химиолучевой терапии

● **Table 2.** Duration of durvalumab treatment after chemoradiotherapy

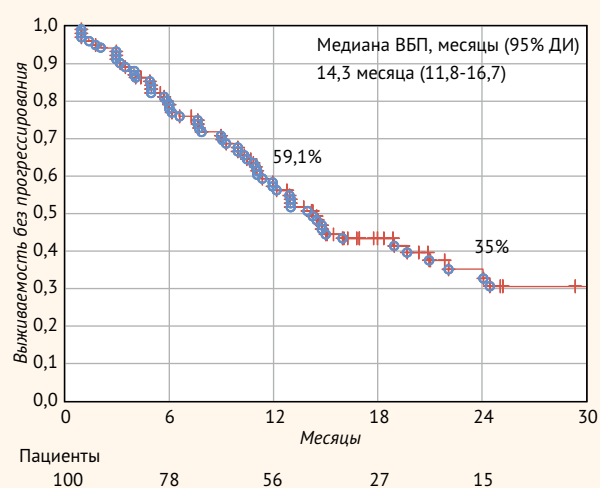
Причина прекращения поддерживающей терапии	Число пациентов	Сроки до прекращения лечения
Продолжают прием дурвалумаба	13	-
Завершили по плану (1 год)	24	12 мес.
Завершили по решению врача (минимум-максимум)	10	1–39,9 мес.
Прогрессирование заболевания или смерть	49	-
Пульмонит (минимум-максимум)	4	1–19 мес.

Дополнительно был проведен многофакторный анализ с использованием регрессионной модели Кокса по влиянию на выживаемость без прогрессирования (табл. 3) и на общую выживаемость (табл. 4).

При многофакторном анализе курение в анамнезе (OR = 0,21 (0,10–0,45; 95% ДИ), мужской пол (OR = 0,4 (0,18–0,93; 95% ДИ) и проведение одновременной химиолучевой терапии (OR = 0,3 (0,12–0,74; 95% ДИ) достоверно ассоциировались с лучшей ВБП. На общую выживаемость статистически значимое положительное влияние оказали курение в анамнезе (OR = 0,29 (0,10–0,76; 95% ДИ)) и неплоскоклеточный гистотип (OR = 0,4 (0,13–0,79; 95% ДИ)). Другие факторы не показали статистически значимого влияния на ВБП и ОВ, что подробно отражено в табл. 3, 4. Таким образом, среди всех проанализированных факторов курение и проведение одновременной химиолучевой терапии показали наибольшую значимость, что может быть использовано в принятии решений в реальной клинической практике.

● **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



● **Таблица 3.** Многофакторный анализ с использованием регрессионной модели Кокса по влиянию на выживаемость без прогрессирования

● **Table 3.** Multivariate analysis by Cox regression on PFS

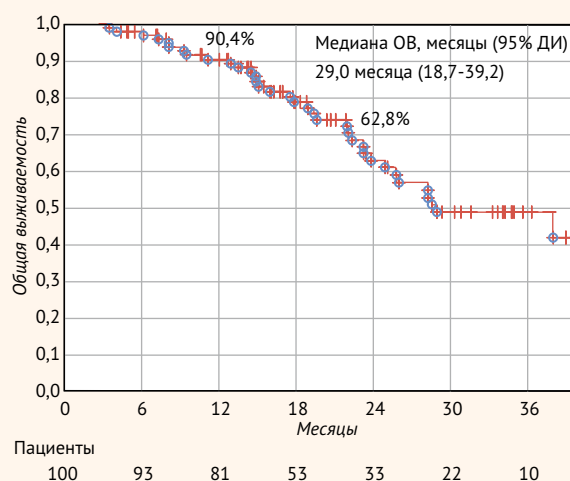
Клиническая характеристика	ОР	95%, ДИ	p
Пол (мужской)	0,4	0,18–0,93	0,03
Курение в анамнезе	0,21	0,10–0,45	0,000054
Стадия IIIA против IIIB/C	0,55	0,27–1,14	0,1
АК против ПРЛ	0,78	0,41–1,48	0,46
ECOG 0 против ECOG 1	1,68	0,83–3,4	0,14
оХЛТ против пХЛТ	0,3	0,12–0,74	0,008
PD-L1 > 1% против PD-L1 < 1%	0,91	0,3–2,7	0,54
PD-L1 неизвестно против PD-L1 < 1%	0,49	0,18–1,37	0,08
Начало иммунотерапии ранее 42 дней против более 42 дней	0,73	0,37–1,44	0,37

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования PACIFIC по выживаемости в группе пациентов, получивших поддержку дурвалумабом, являются в настоящее время образцом для достижения в реальной практической практике: 5-летняя общая выживаемость – 42,9% и выживаемость без прогрессирования – 33,1% [9]. Однако популяция пациентов, включенных в исследование PACIFIC, и его дизайн во многом отличаются от реальной клинической практики. Так, в исследование PACIFIC не включались пациенты после последовательной химиолучевой терапии, с оценкой общего состояния по шкале ECOG 2, после 42 дней после завершения химиолучевой терапии, с неизвестным мутационным статусом и экспрессией PD-L1. Соответственно, в настоящий момент появляется все больше исследований из реальной клинической практики в условиях конкретной страны. Наиболее известным из подобных исследований является

● **Рисунок 2.** Общая выживаемость у пациентов с местнораспространенным немелкоклеточным раком легкого, получавших дурвалумаб

● **Figure 2.** Overall survival rates in all durvalumab treated patients with advanced non-small-cell lung cancer



● **Таблица 4.** Многофакторный анализ с использованием регрессионной модели Кокса по влиянию на общую выживаемость

● **Table 4.** Multivariate analysis by Cox regression on OS

Клиническая характеристика	ОР	95%, ДИ	p
Пол (мужской)	1,61	0,49–5,25	0,42
Курение в анамнезе	0,28	0,10–0,76	0,01
Стадия IIIA против IIIB/C	0,4	0,16–1,01	0,05
АК против ПРЛ	0,32	0,13–0,79	0,01
ECOG 0 против ECOG 1	0,93	0,37–2,32	0,88
оХЛТ против пХЛТ	0,39	0,11–1,35	0,14
PD-L1 > 1% против PD-L1 < 1%	0,28	0,05–1,37	0,11
PD-L1 неизвестно против PD-L1 < 1%	0,54	0,14–2,12	0,95
Начало иммунотерапии ранее 42 дней против более 42 дней	0,74	0,31–1,79	0,51

PACIFIC-R. В данном исследовании проанализированы результаты лечения 1 399 пациентов из 11 стран (Франция (n = 342), Испания (244), Австралия (165), Нидерланды (155), Бельгия (118), Италия (116), Израиль (92), Германия (62), Великобритания (54), Норвегия (36), Швейцария (15)): 98% пациентов имели оценку общего состояния по шкале ECOG 0 и 1; 43,4% – в стадии IIIA и только 51,3% – в стадии IIIB/IIIC; 64,0% имели неплоскоклеточный гистотип; некурильщики составили 7,9% от общего числа; экспрессия PD-L1 определялась у 69,1%, при этом у 72,4% экспрессия была более 1%. Достигнутые результаты впечатляют: 2-летняя ВБП и ОВ составили 48,2% и 71,2% соответственно [10]. В корейском исследовании PACIFIC-KR были проанализированы данные лечения 157 пациентов: 89,2% имели оценку по шкале ECOG 0–1; 97,5% получили одновременную ХЛТ; особенностью популяции было то, что 19,7% пациентов никогда не курили, у 21 пациента были выявлены активирующие мутации в гене *EGFR* и у 2 – транслокация *ALK*; экспрессия PD-L1 определялась у 91,1%, при этом у 79,0% экспрессия была более 1%, при этом 2-летняя ВБП и ОВ составили 51,8% и 71,0% соответственно [13]. Японские авторы опубликовали результаты лечения 136 пациентов, получивших одновременную ХЛТ: 130 из них оценивались по шкале ECOG 0–1, только 19 никогда не курили. 2-летняя ВБП и ОВ составили 40,3% и 69,4% соответственно [14]. Результаты лечения в рамках расширенного доступа в поддерживающей терапии дурвалумабом в Германии представлены в следующем исследовании: из 126 пациентов 96,8% после одновременной ХЛТ, только 5,3% пациентов оценивались по шкале ECOG в 2 балла, IIIA-стадию заболевания имели 52,9% пациентов и только 5 пациентов из 126 никогда не курили. 2-летняя ВБП и ОВ в данном исследовании составили 46,7% и 66% соответственно [15]. Одно из исследований было посвящено сравнению результатов новой иммуноонкологической опции в разных возрастных группах. Так, при оценке результатов одновременной ХЛТ с последующей поддержкой дурвалумабом результаты были схожи у пациентов старше 70 лет и в более молодом возрасте [16]. Одна из самых больших групп из реальной клинической практики представлена в исследовании американских авторов 2023 г. В данном ретроспективном исследовании проанализирована медицинская документация 528 пациентов, получивших дурвалумаб после завершения одновременной химиолучевой терапии по поводу местнораспространенного НМРЛ: 51,1% имели стадию заболевания IIIA, только 5,9% никогда не курили; ECOG статус 0 и 1 зафиксирован у 77,3% пациентов; 77% пациентов начали поддерживающую иммунотерапию в сроки более 42 дней. При медиане продолжительности терапии дурвалумабом в 7,1 мес. (95% ДИ: 6,0–9,0) 2-летняя ОВ (от начала поддержки дурвалумабом) составила 64,0% [17]. Гораздо меньше работ включают значимое число пациентов, получивших поддерживающую иммунотерапию после

последовательной ХЛТ. В 2021 г. были опубликованы данные о результатах лечения 85 пациентов с местнораспространенным НМРЛ, получивших поддерживающее лечение дурвалумабом после ХЛТ. 31 пациент из 85 (36%) получил последовательную ХЛТ. При медиане времени наблюдения в 23 мес. 2-летняя ВБП и ОВ составили 45,8% и 68,6% соответственно [18]. В исследовании итальянских авторов из 155 пациентов 64 (41,3%) получили последовательную ХЛТ с последующей иммунотерапией дурвалумабом. При медиане времени наблюдения в 14 мес. авторы смогли оценить годовичную ВБП и ОВ: 65,5% и 87,9% соответственно. При этом медиана ВБП в группе одновременной ХЛТ была значительно больше по сравнению с группой последовательной ХЛТ: 23,0 против 13,5 мес. [19]. В испанское ретроспективное исследование S-REAL были включены данные о лечении 244 пациентов, получивших поддерживающее лечение дурвалумабом после одновременной или последовательной ХЛТ. При медиане времени наблюдения 21,9 мес. медиана ВБП у пациентов после одновременной ХЛТ составила 20,6 против 9,4 мес. после последовательной ХЛТ [20]. Таким образом, возвращаясь к результатам нашего исследования, необходимо отметить, что в российской реальной клинической практике популяция пациентов, получающих ХЛТ, значительно отличается от общемировых тенденций. Большинство российских пациентов при оценке общего состояния по шкале ECOG 0 и 1 получают последовательную ХЛТ, значительное число никогда не куривших пациентов также может значимо влиять на отдаленные результаты. В целом ожидаемые результаты лечения пациентов с местнораспространенным неоперабельным НМРЛ в реальной клинической практике в России закономерно ближе к данным из исследования PACIFIC-6 (последовательная ХЛТ) [21, 22], а не к регистрационному исследованию PACIFIC.

ВЫВОДЫ

В настоящий момент наблюдаются существенные различия между реальными результатами лечения пациентов с нерезектабельным НМРЛ III стадии в России и опубликованными данными из исследования PACIFIC. Одной из основных причин данной ситуации является то, что последовательная химиолучевая терапия является наиболее распространенным методом лечения местнораспространенного нерезектабельного НМРЛ в России. Улучшение ситуации возможно путем персонализации назначения иммунотерапии дурвалумабом и изменения парадигмы проведения химиолучевой терапии в реальной клинической практике: так, основным вариантом должна стать одновременная ХЛТ.



Поступила / Received 19.04.2024

Поступила после рецензирования / Revised 13.05.2024

Принята в печать / Accepted 28.05.2024

Список литературы / References

- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022. 239 с.
- Casal-Mouriño A, Ruano-Ravina A, Lorenzo-González M, Rodríguez-Martínez Á, Giraldo-Osorio A, Varela-Lema L et al. Epidemiology of stage III lung cancer: frequency, diagnostic characteristics, and survival. *Transl Lung Cancer Res*. 2021;10(1):506–518. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2020.03.40>.

3. Provencio M, Carcereny E, Rodríguez-Abreu D, López-Castro R, Guirado M, Camps C et al. Lung cancer in Spain: information from the Thoracic Tumors Registry (TTR study). *Transl Lung Cancer Res.* 2019;8(4):461–475. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2019.08.05>.
4. Walters S, Maringe C, Coleman MP, Peake MD, Butler J, Young N et al. Lung cancer survival and stage at diagnosis in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK: a population-based study, 2004–2007. *Thorax.* 2013;68(6):551–564. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202297>.
5. Petrella F, Rizzo S, Attili I, Passaro A, Zilli T, Martucci F et al. Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: An Overview of Treatment Options. *Curr Oncol.* 2023;30(3):3160–3175. <https://doi.org/10.3390/curroncol30030239>.
6. Aupérin A, Le Péchoux 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.2545>.
7. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709937>.
8. Faivre-Finn C, Vicente D, Kurata T, Planchard D, Paz-Ares L, Vansteenkiste JF 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>.
9. 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(15):8511–8511. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8511.
10. Girard N, Bar J, Garrido P, Garassino MC, McDonald F, Mornex F et al. Treatment Characteristics and Real-World Progression-Free Survival in Patients With Unresectable Stage III NSCLC Who Received Durvalumab After Chemoradiotherapy: Findings From the PACIFIC-R Study. *J Thorac Oncol.* 2023;18(2):181–193. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2022.10.003>.
11. Лактионов КК, Артамонова ЕВ, Борисова ТН, Бредер ВВ, Бычков ЮМ, Владимиров ЛЮ и др. Злокачественное новообразование бронхов и легкого: клинические рекомендации. М.; 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/30_3.
12. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, 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>.
13. Park CK, Oh HJ, Kim YC, Kim YH, Ahn SJ, Jeong WG et al. Korean Real-World Data on Patients With Unresectable Stage III NSCLC Treated With Durvalumab After Chemoradiotherapy: PACIFIC-KR. *J Thorac Oncol.* 2023;18(8):1042–1054. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.04.008>.
14. Kishi N, Matsuo Y, Shintani T, Ogura M, Mitsuyoshi T, Araki N et al. Recurrence patterns and progression-free survival after chemoradiotherapy with or without consolidation durvalumab for stage III non-small cell lung cancer. *J Radiat Res.* 2023;64(1):142–153. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrac057>.
15. 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>.
16. Park JE, Hong KS, Choi SH, Lee SY, Shin KC, Jang JG et al. Durvalumab Consolidation After Chemoradiotherapy in Elderly Patients With Unresectable Stage III NSCLC: A Real-World Multicenter Study. *Clin Lung Cancer.* 2024;25(4):354–364. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2024.02.006>.
17. Waterhouse D, Yong C, Frankart A, Brannman L, Mulrooney T, Robert N et al. Durvalumab real-world treatment patterns and outcomes in patients with stage III non-small-cell lung cancer treated in a US community setting. *Future Oncol.* 2023;19(28):1905–1916. <https://doi.org/10.2217/fon-2023-0117>.
18. Vrankar M, Stanic K, Jelercic S, Ciric E, Vodusek AL, But-Hadzic J. Clinical outcomes in stage III non-small cell lung cancer patients treated with durvalumab after sequential or concurrent platinum-based chemoradiotherapy – single institute experience. *Radio Oncol.* 2021;55(4):482–490. <https://doi.org/10.2478/raon-2021-0044>.
19. Bruni A, Scotti V, Borghetti P, Vagge S, Cozzi S, D'Angelo E et al. A Real-World, Multicenter, Observational Retrospective Study of Durvalumab After Concomitant or Sequential Chemoradiation for Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. *Front Oncol.* 2021;11:744956. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.744956>.
20. Gómez Rueda A, Taus Á, Álvarez Álvarez R, Bernabé-Caro R, Chara L, López-Brea M et al. The S-REAL study: Spanish real-world data on unresectable stage III NSCLC patients treated with durvalumab after chemoradiotherapy. *Clin Transl Oncol.* 2024;26(7):1779–1789. <https://doi.org/10.1007/s12094-024-03404-9>.
21. Garassino MC, Mazieres J, Reck M, Chouaid C, Bischoff H, Reinmuth N et al. Durvalumab After Sequential Chemoradiotherapy in Stage III, Unresectable NSCLC: The Phase 2 PACIFIC-6 Trial. *J Thorac Oncol.* 2022;17(12):1415–1427. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2022.07.1148>.
22. Zhao B, Li H, Wu J, Ma W. Durvalumab After Sequential Chemoradiotherapy Is Safe for Stage III, Unresectable NSCLC: Results From Phase 2 PACIFIC-6 Trial. *J Thorac Oncol.* 2023;18(1):1–2. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2022.09.002>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Д.И. Юдин, К.К. Лактионов, М.Н. Хагажеева

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

Написание текста – Д.И. Юдин, М.Н. Хагажеева

Сбор и обработка материала – Д.И. Юдин, Ф.В. Моисеенко, Д.М. Пономаренко, М.В. Черных, В.А. Чубенко, Н.В. Левченко, В.В. Козлов, Е.О. Степанова, М.Н. Хагажеева, Д.Ю. Юкальчук

Обзор литературы – Д.И. Юдин, М.Н. Хагажеева

Анализ материала – Д.И. Юдин

Статистическая обработка – Д.И. Юдин

Редактирование – Д.И. Юдин, Ф.В. Моисеенко, Д.М. Пономаренко, М.В. Черных, В.В. Козлов

Утверждение окончательного варианта статьи – К.К. Лактионов

Contribution of authors:

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

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

Text development – Denis I. Yudin, Madina N. Khagazheeva

Collection and processing of material – Denis I. Yudin, Fedor V. Moiseenko, Dmitry M. Ponomarenko, Marina V. Chernykh, Viacheslav A. Chubenko, Natalia V. Levchenko, Vadim V. Kozlov, Ekaterina O. Stepanova, Madina N. Khagazheeva, Denis Yu. Yukalchuk

Literature review – Denis I. Yudin

Material analysis – Denis I. Yudin

Statistical processing – Denis I. Yudin

Editing – Denis I. Yudin, Fedor V. Moiseenko, Dmitry M. Ponomarenko, Marina V. Chernykh, Vadim V. Kozlov

Approval of the final version of the article – Konstantin K. Laktionov

Информация об авторах:

Юдин Денис Иванович, к.м.н., старший научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский онкологический центр 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., первый заместитель директора, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский онкологический центр 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, поселок Песочный, ул. Ленинградская, 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, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; профессор кафедры онкологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 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; ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии, Иркутский государственный медицинский университет; 664003, Россия, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1; ассистент кафедры онкологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования; 664049, Россия, Иркутск, м/р Юбилейный, д. 100; <https://orcid.org/0000-0002-2494-4028>; dmitry@ood38.ru

Черных Марина Васильевна, к.м.н., заместитель директора по радиологическим методам лечения Научно-исследовательского института клинической онкологии, заведующая отделением радиотерапии, Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; доцент кафедры онкологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-4944-4035>; dr.chernich@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, поселок Песочный, ул. Ленинградская, 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 (химиотерапевтический), Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический); 197758, Россия, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, 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 клинический онкологический диспансер; 630108, Россия, Новосибирск, ул. Плеханова, д. 2; ассистент кафедры онкологии, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; <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, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а; <https://orcid.org/0000-0002-4013-181X>; ekostepanova@gmail.com

Хагажеева Мадина Назировна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0002-3744-6802>; khagazheeva.madina@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 Oncological Department of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapeutic) No. 3, 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. 3, 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, St Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Care (Oncological); 68a, Pesochny 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, Pesochny Settlement, Leningradskaya St., 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; Assistant of the Department of Oncology and Radiology, Irkutsk State Medical University; 1, Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk, 664003, Russia; Assistant of the Department of Oncology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education; 100, m/r Yubileinii, Irkutsk, 664049, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2494-4028>; dmitry@ood38.ru

Marina V. Chernykh, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Radiotherapy, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Associate Professor of the Department of Oncology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4944-4035>; dr.chernich@mail.ru

Viacheslav A. Chubenko, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Drug Therapy No. 2, St Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Care (Oncological); 68a, Pesochny 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), St Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Care (Oncological); 68a, Pesochny Settlement, Leningradskaya St., St Petersburg, 197758, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3100-1228>; levch.nv@gmail.com

Vadim V. Kozlov, Cand. Sci. (Med.), Novosibirsk Regional Oncology Dispensary; 2, Plahotnogo St., Novosibirsk, 630108, Russia; Assistant of the Department of Oncology, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnii Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3211-5139>; vadimkozlov80@mail.ru

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

Madina N. Khagazheeva, Oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3744-6802>; khagazheeva.madina@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