



<sup>1</sup> Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

<sup>2</sup> Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского

<sup>3</sup> Федеральный Сибирский научно-клинический центр

# Поддерживающая терапия дурвалумабом при немелкоклеточном раке легкого после химиолучевой терапии

Р.А. Зуков, д.м.н., проф.<sup>1, 2, 3</sup>, И.П. Сафонцев, к.м.н.<sup>1, 2</sup>, Ю.В. Козина<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Руслан Александрович Зуков, zukov\_rus@mail.ru

Для цитирования: Зуков Р.А., Сафонцев И.П., Козина Ю.В. Поддерживающая терапия дурвалумабом при немелкоклеточном раке легкого после химиолучевой терапии. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (21): 20–26.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-21-20-26

*Рак легкого занимает лидирующее место в структуре онкологической заболеваемости и смертности как в России, так и в мире. Подходы к лечению немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) обновляются достаточно часто. Это связано с появлением доказательств эффективности новых схем как уже зарегистрированных лекарственных препаратов, так и новых молекул, полученных в результате клинических исследований. Тем не менее для пациентов со стадиями НМРЛ IIIВ и IIIС (местно-распространенный неоперабельный рак) основным эффективным методом лечения считается химиолучевая терапия (ХЛТ), которая может быть одновременной или последовательной в зависимости от статуса пациента. Опубликованные в 2017 г. результаты исследования PACIFIC продемонстрировали высокую клиническую эффективность иммунотерапевтического агента (анти-PD-L1-ингибитора дурвалумаба) в качестве консолидирующей терапии после стандартной радикальной ХЛТ и позволили внедрить данный подход как новый стандарт лечения в реальную практику. В статье представлены научные данные о сочетании лучевой и иммунотерапии в лечении пациентов с НМРЛ, а также опыт Красноярского клинического онкологического диспансера им. А.И. Крыжановского по применению у них препарата дурвалумаб.*

**Ключевые слова:** неоперабельный НМРЛ, ХЛТ, дурвалумаб

## Введение

Рак легкого занимает лидирующее место в структуре онкологической заболеваемости и смертности как в России, так и в мире. Согласно прогнозам, данное заболевание останется одной из ведущих проблем онкологии, продолжая удерживать первое место в структуре смертности среди злокачественных новообразований, существенно опережая темпы роста других нозологий. При этом примерно у 70% пациентов заболевание диагностируется на стадии местно-распространенного и метастатического процесса. Половина пациентов умирает в первый год после постановки диагноза, а пятилетняя выживаемость напрямую зависит от стадии заболевания. Так, при стадии IA она более 80%, при стадии IV около 6% [1].

В современной онкологии подходы к лечению немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) изменяются достаточно часто. Это связано с появлением доказательств эффективности новых схем как уже зарегистрированных лекарственных препаратов, так и новых молекул, полученных в результате клинических исследований. Тем не менее для пациентов со стадиями НМРЛ IIIВ и IIIС (местно-распространенный неоперабельный рак) основным

эффективным методом лечения считается химиолучевая терапия (ХЛТ), которая может быть одновременной или последовательной в зависимости от статуса пациента [2].

## Биологические основы радиотерапевтического лечения

Биологический эффект облучения выражается в цитотоксическом воздействии, реализуемом за счет повреждения клеточной ДНК. В результате проявляется системный иммуномодулирующий эффект облучения, который может приводить к разнонаправленным изменениям. Так, известны факты усиления в результате радиотерапевтического воздействия противоопухолевого Т-клеточного иммунитета, а также снижения иммуногенности опухоли, иммуноопосредованного метастазирования и активности эффекторных иммунных клеток в опухоли и ее микроокружении [3–6].

Необходимо также отметить, что ионизирующее излучение может вызывать и иммуносупрессию, которая препятствует развитию системного противоопухолевого иммунитета. Среди таких эффектов – привлечение в очаг облучения иммуносупрессивных клеток (миелоидных

Таблица 1. Клинические исследования при сочетанном применении иммуноонкологического и радиотерапевтического лечения

Код исследования	Стадия НМРЛ	Фаза	Основная цель	Препарат	Лучевая терапия
NCT02492568	Распространенный рак	II	Частота ответа	Пембролизумаб (анти-PD-1)	SBRT: 3 × 8 Гр за 1–2 недели до иммунотерапии
NCT02444741	IV	I–II	Переносимость	Пембролизумаб (анти-PD-1)	Различные варианты одновременной терапии
NCT02621398	II–IIIВ	I	Переносимость	Пембролизумаб (анти-PD-1)	3D или IMRT ЛТ одновременно с иммунотерапией
NCT02343952	Нерезектабельный рак, III	II	Выживаемость	Пембролизумаб (анти-PD-1)	59,4–66,6 Гр с консолидирующей иммунотерапией
NCT03237377	Резектабельный рак, IIIА	II	Безопасность	Дурвалумаб (анти-PD-L1) или дурвалумаб + тримелимуаб (анти-CTLA-4)	45 Гр с одновременной иммунотерапией
NCT02904954	I, II, IIIА	II	Безрецидивная выживаемость	Дурвалумаб (анти-PD-L1)	SBRT с одновременной иммунотерапией
NCT02434081	Нерезектабельный рак, III	II	Безопасность, безрецидивная выживаемость	Ниволумаб (анти-PD-1)	60 Гр ХЛТ с консолидирующей иммунотерапией
NCT03383302	Ранний рак	Ib/II	Безопасность, безрецидивная выживаемость	Ниволумаб (анти-PD-1)	SBRT с консолидирующей иммунотерапией
NCT02599454	I	I	Переносимость	Атезолизумаб (анти-PD-L1)	SBRT с одновременной иммунотерапией
NCT02525757	Неметастатический нерезектабельный рак	II	Переносимость	Атезолизумаб (анти-PD-L1)	ХЛТ с консолидирующей иммунотерапией
NCT02839265	IV	II	Эффективность	FLT-3-лиганд (CDX-301)	SBRT с одновременной иммунотерапией

супрессорных клеток, воспалительных моноцитов или опухоль-ассоциированных макрофагов), способствующих росту опухоли или изменению опухолевого микроокружения таким образом, что Т-лимфоциты утрачивают свой противоопухолевый потенциал [7].

Кроме того, важно отметить так называемый эффект свидетеля – радиоиндуцированный коммунальный эффект, заключающийся в передаче *in vitro* радиационных сигналов от облученных клеток необлученным. Этот феномен может проявляться и на уровне целого организма, когда поражаются органы и ткани, непосредственно не подвергающиеся ионизирующему облучению. В радиобиологии подобный эффект называется абскопальным. Имеются сообщения о случаях абскопального ответа на радиотерапевтическое лечение у пациентов с НМРЛ [8, 9].

### Комбинации лучевой терапии с иммуноонкологическими препаратами

Сообщения об исследованиях эффективности комбинаций лучевой терапии с иммуноонкологическими препаратами появились в первом десятилетии XXI в. [10]. Впоследствии стало понятно, что с широким внедрением в клиническую практику иммуноонкологических препаратов открываются дополнительные опции для лечения пациентов с неоперабельным НМРЛ в сочетании с лучевой терапией. Подтверждение тому – большое количество клинических исследований на различных стадиях заболевания (табл. 1).

Для оценки эффективности проводимого лечения целесообразно помимо лучевых методов диагностики

использовать лабораторные показатели, поскольку оценка ответа опухоли по критериям RECIST 1.1 не всегда оправданна. Среди причин, затрудняющих процесс оценки по критериям RECIST 1.1, можно указать параканкрозные изменения и развивающиеся постлучевые изменения в легком, маскирующие как регресс опухоли, так и ее потенциальное прогрессирование. Псевдопрогрессирование после стереотаксической радиотерапии рака легкого может наблюдаться до одного года после завершения лечения при проведении позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), и сопровождаться увеличением накопления фтордезоксиглюкозы (ФДГ) [11, 12]. Данное явление связано с рентгенологически определяемым увеличением объема опухоли в результате инфильтрации ее эффекторными Т-лимфоцитами. Чтобы проводить качественную оценку ответа опухоли у пациентов, получающих иммунотерапию, были разработаны модифицированные критерии iRECIST [13].

### Эффект дурвалумаба у пациентов с НМРЛ после лучевого лечения

Одним из самых многообещающих иммуноонкологических препаратов, используемых в лечении пациентов с НМРЛ после лучевой терапии, является дурвалумаб. Эффективность этой опции подтверждена в плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании III фазы PACIFIC. В исследовании сравнивали эффективность дурвалумаба и плацебо у пациентов с нерезектабельным НМРЛ стадии III и отсутствием прогрессирования бо-

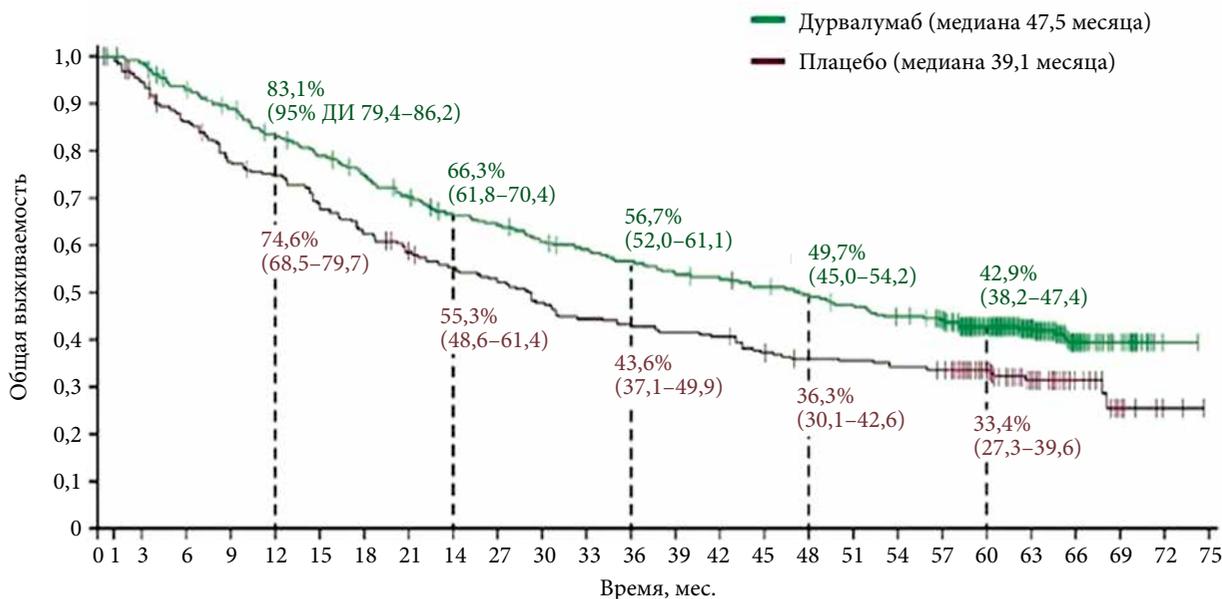


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов с НМРЛ в клиническом исследовании PACIFIC [14]

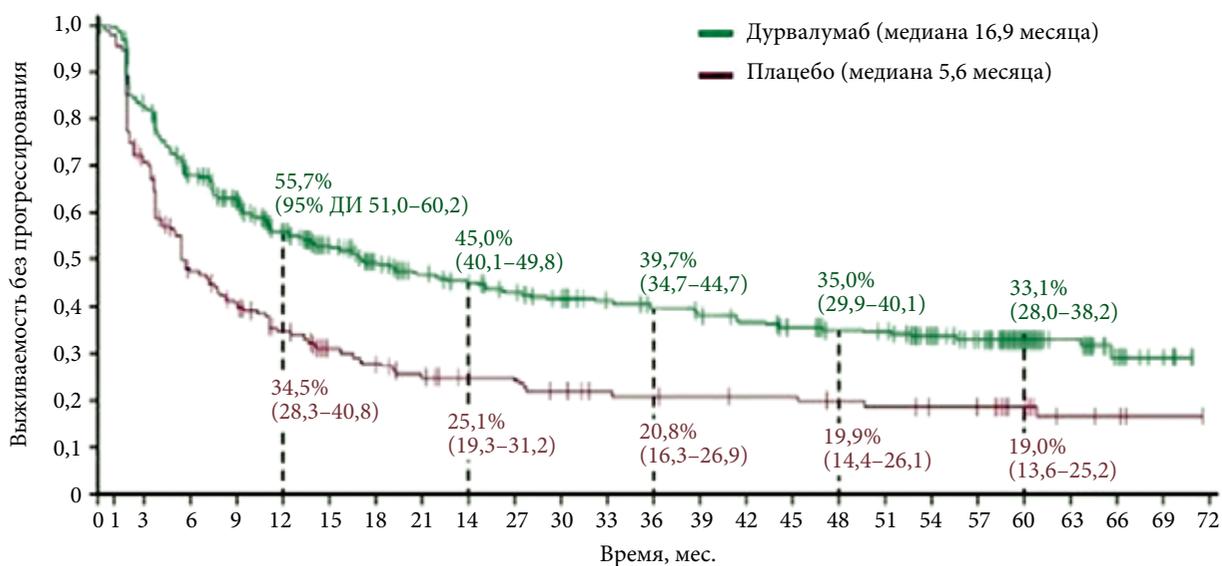


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования пациентов с НМРЛ в клиническом исследовании PACIFIC [14]

лезни после стандартной ХЛТ, включавшей два цикла платиносодержащего режима. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в группы дурвалумаба (в дозе 10 мг на 1 кг массы тела внутривенно) и плацебо (каждые две недели в течение 12 месяцев). Препарат вводили по завершении ХЛТ. Результаты достижения первичных и вторичных конечных точек исследования, полученные в 2017 г., послужили основанием для отнесения дурвалумаба к стандарту консолидирующей терапии по данному показанию. В 2021 г. были опубликованы результаты пятилетнего наблюдения за пациентами в исследовании PACIFIC, которые подтвердили и закрепили полученный ранее результат.

В исследование были включены 713 пациентов с медианой возраста 64 года (70% мужчин). У 46% диагно-

стирован плоскоклеточный рак, у 53% – стадия IIIA, у 50% зафиксирован объективный противоопухолевый эффект на фоне ХЛТ. Экспрессия PD-L1 более чем на 25% опухолевых клеток отмечалась у 22% больных, менее 25% – у 41% и не определялась у 37% пациентов. При медиане наблюдения 61,6 месяца у цензурируемых больных медиана общей выживаемости (ОВ) составила 47,5 месяца в группе дурвалумаба и 29,1 месяца в группе плацебо (рис. 1). Отличия были статистически значимы (HR 0,72). Кроме того, пятилетняя ОВ в группе дурвалумаба была лучше, чем в группе плацебо, – 42,9 и 33,4% соответственно. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 16,9 месяца в группе иммунотерапии и 5,6 месяца в группе плацебо (HR 0,55) (рис. 2). Пятилетняя ВБП в группе дурвалумаба почти

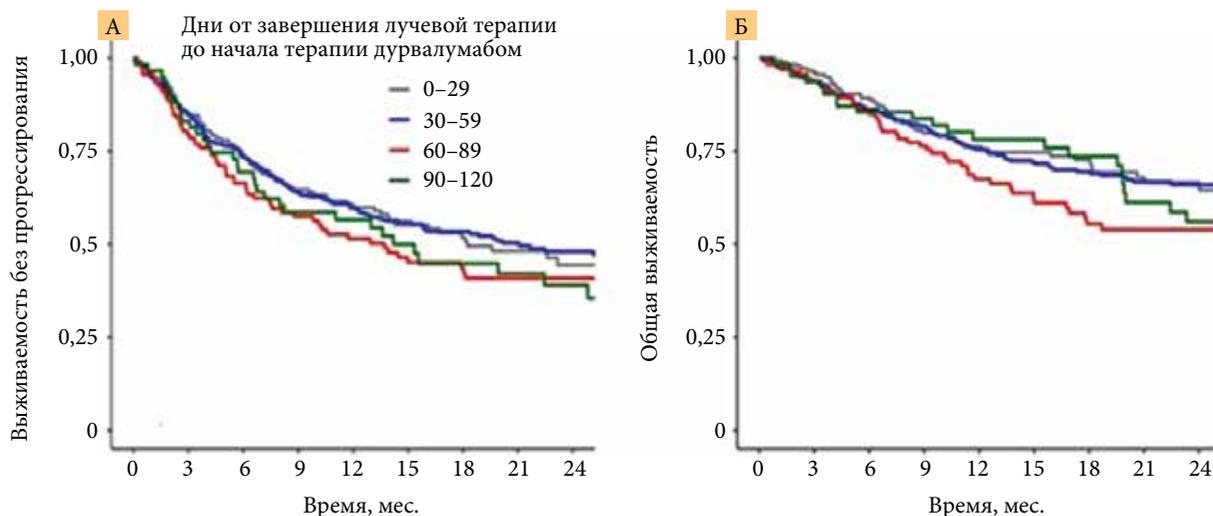


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования (А) и общая выживаемость (Б) пациентов с НМРЛ в ретроспективном исследовании [15]

двое превысила таковую в группе плацебо – 33,1 против 19%. Частота появления новых метастатических очагов оказалась пропорционально ниже при использовании дурвалумаба (24,2%) по сравнению с плацебо (33,3%), а метастазы в головном мозге выявлены у 6,5 и 11,8% больных соответственно [14].

Несмотря на то что дурвалумаб уже признан стандартом лечения пациентов с НМРЛ стадии III после ХЛТ, остается открытым вопрос о том, сколько времени должно пройти от момента завершения лучевой терапии до начала лечения и как это время способно влиять на исходы болезни. Для ответа на этот вопрос было проведено ретроспективное исследование (результаты опубликованы в Red Journal). В него были включены 728 пациентов с НМРЛ стадии III, получавшие радикальную ХЛТ и дурвалумаб в течение 120 дней после завершения лучевой терапии. Время между последним сеансом лучевой терапии и первой инфузией дурвалумаба анализировали в многофакторных регрессионных моделях Кокса для первичных исходов ВБП и ОВ с поправкой на исходные характеристики пациента и заболевания. Для первичного анализа исследователи использовали 120-дневный ориентир, измеряющий ВБП и ОВ через 120 дней после завершения облучения. Были получены данные о медиане времени от завершения радиотерапии до начала лечения дурвалумабом. Она составила 41 день (диапазон 30–58). В регрессионном анализе Кокса время от завершения радиотерапии до начала приема дурвалумаба не показало связи с ВБП (скорректированное отношение рисков (ОР) 1,01 за неделю;  $p = 0,4$ ) или с ОВ (скорректированное ОР 1,02 в неделю;  $p = 0,3$ ). Начало лечения дурвалумабом менее чем через 14 дней после радиотерапии также не было связано с улучшением анализируемых показателей (рис. 3). Причем результаты были надежными при анализе чувствительности с использованием различных аналитических методов [15].

### Нежелательные реакции

Профиль безопасности дурвалумаба в исследовании PACIFIC ( $n = 475$ ) у пациентов с НМРЛ, которые завершили как минимум два цикла одновременной ХЛТ в период от одного до 42 дней до включения в исследование, представлен в табл. 2 [16]. В указанной популяции пациентов наиболее частыми нежелательными реакциями были кашель – 40,2% (против 30,3% в группе плацебо), инфекции верхних дыхательных путей (26,1 и 11,5%) и сыпь (21,7 и 12% соответственно). Наиболее частой нежелательной реакцией 3–4-й степени тяжести (по общим терминологическим критериям нежелательных явлений Национального института онкологии США, версия 4.03) была пневмония: 6,5% у пациентов, получавших дурвалумаб, и 5,6% у пациентов, получавших плацебо. Общая частота нежелательных реакций 3–4-й степени тяжести у пациентов, получавших дурвалумаб, составила 12,8%, плацебо – 9,8% (табл. 2) [16].

Стоит отметить, что применение дурвалумаба чаще ассоциировалось с развитием иммуноопосредованных нежелательных реакций. Эти реакции в большинстве случаев разрешались после назначения соответствующей гормональной или иммуносупрессивной терапии или отмены препарата.

### Опыт использования дурвалумаба

Пациент К. 59 лет обратился в поликлинику КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» (КККОД) в мае 2021 г.

Из анамнеза известно, что пациент считает себя больным с января 2021 г. С жалобами на малопродуктивный кашель, одышку при физической нагрузке обратился в поликлинику по месту жительства, где при дообследовании диагностировано злокачественное новообразование левого легкого. Для уточнения распространенности опухолевого процесса и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения пациента направили в КККОД.

Таблица 2. Некоторые нежелательные реакции у пациентов с НМРЛ, получавших дурвалумаб [16]

Нежелательные реакции и их частота		Частота реакций любой степени тяжести, %	Частота реакций 3–4-й степени тяжести, %
Кашель/продуктивный кашель	Очень часто	40,2	0,6
Инфекции верхних дыхательных путей	Очень часто	26,1	0,4
Сыпь	Очень часто	21,7	0,6
Диарея	Очень часто	18,3	0,6
Пневмония	Очень часто	17,1	6,5
Лихорадка	Очень часто	14,7	0,2
Пневмонит	Очень часто	12,6	1,7
Зуд	Очень часто	12,4	0
Гипотиреоз	Очень часто	11,6	0,2
Боль в животе	Очень часто	10,1	0,4
Гипертиреоз	Часто	8,2	0
Миалгия	Часто	8	0,2
Увеличение активности АСТ или АЛТ	Часто	6,1	1,9
Увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови	Часто	4,6	0,2
Дисфония	Часто	3,8	0
Дентальные инфекции и инфекции мягких тканей полости рта	Часто	3,6	0
Кандидоз полости рта	Часто	3,2	0
Грипп	Часто	2,5	0
Потливость в ночное время	Часто	2,3	0
Дизурия	Часто	2,3	0
Дерматит	Часто	1,5	0
Колит	Часто	1,1	0,2

Примечание. АСТ – аспаратаминотрансфераза. АЛТ – аланинаминотрансфераза.

Выполнена бронхоскопия. Гистологическое заключение: низкодифференцированная аденокарцинома. EGFR – отрицательный, PDL-1-статус не исследовался, ALK – негативный.

Пациент – курильщик, стаж курения 20 лет. На момент обследования не курил в течение года.

Данные КТ органов грудной клетки от 13 июля 2021 г.: на фоне интерстициальных изменений в легких в виде смешанной буллезной эмфиземы отмечаются единичные узелковые уплотнения до 2–3 мм, вероятно поствоспалительного характера. В области корня левого легкого, вдоль прилежащих отделов кривой междолевой плевры (последняя утолщена, уплотнена в прилежащих отделах) – объемное образование неоднородной плотности, с неровными контурами, размерами около 33 × 30 × 33 мм, после контрастирования неравномерно накапливает контрастный препарат, муфтообразно охватывает левую легочную артерию, деформирует ее на данном уровне, неравномерно суживает просвет, с признаками инвазии (без четких границ). Просвет сужен до 2 мм на протяжении до 19–20 мм. Кроме того, образование муфтообразно охватывает, неравномерно суживает и деформирует просвет В6. Образование несколько вдается в область средостения, на отдельных участках прилежит к левой стенке пищевода, без

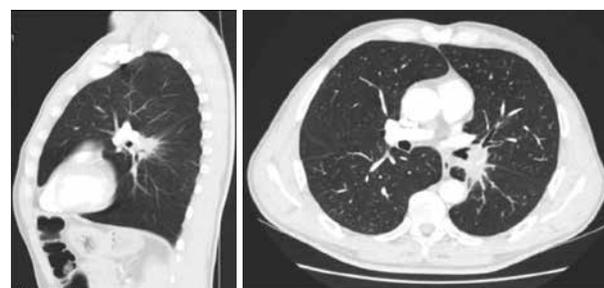


Рис. 4. КТ до начала терапии (13 июля 2021 г.)

убедительных признаков инвазии. Увеличенных внутригрудных лимфоузлов не выявлено (рис. 4).

Отдаленные метастазы в ходе обследования не обнаружены.

На основании полученных данных пациенту установлен диагноз: центральный рак нижней доли левого легкого, стадия IIIb (T3N1M0).

На момент обращения в КККОД сохранялись жалобы на малопродуктивный кашель, одышку при физической нагрузке. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь III стадии, риск 4. Мочекаменная болезнь.

По данным эхокардиографии, фракция выброса – 65%. Тактика лечения пациента обсуждалась на врачебном консилиуме в КККОД. С учетом результатов обследования, общего состояния пациента было принято решение о проведении ХЛТ по радикальной программе. С 12 июля по 24 августа 2021 г. выполнено два курса полихимиотерапии (ПХТ) в рамках одновременной ХЛТ по схеме: паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин АУС 5, цикл – 21 день. Переносимость лечения удовлетворительная, нежелательных явлений не зафиксировано.

С 12 июля по 24 августа 2021 г. пациенту проведен курс дистанционной конформной ЛТ на линейном ускорителе электронов TrueBeam с помощью фиксирующего устройства MammaBoard с использованием трехмерного планирования объема облучения (3D-CRT) после КТ-топометрической разметки. При ЛТ опухоли нижней доли левого легкого разовая очаговая доза (РОД) составляла 2,0 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) – 60,0 Гр. Одновременно облучали пораженные лимфатические узлы: РОД – 2,0 Гр, СОД – 60,0 Гр. Облучение проводилось ежедневно, пять раз в неделю. Лучевые реакции не выражены. Сразу по завершении ХЛТ проведено контрольное обследование – КТ органов грудной клетки (рис. 5). КТ органов грудной клетки от 23 августа 2021 г.: в корне левого легкого объемное образование с лучистыми контурами, размерами 26 × 18 × 25 мм (ранее 33 × 30 × 33 мм), окутывающее и суживающее просвет нижней долевого ветви левой легочной артерии на протяжении 22 мм, деформирующее просвет В6, инфильтрирующее междолевую плевру. Трахея и бронхи I–III порядка проходимы, не деформированы. Жидкости в плевральной полости нет. Лимфатические узлы не увеличены. Средостение структурно, дополнительных образований в нем не определяется.

Данные КТ органов брюшной полости от 23 августа 2021 г. – без особенностей. Таким образом, после проведения одновременной ХЛТ достигнут частичный ответ.

В сентябре 2021 г. пациенту по решению врачебного консилиума КККОД рекомендовано проведение иммунотерапии препаратом дурвалумаб в дозе 10 мг/кг внутривенно капельно, каждые две недели.

После шести курсов иммунотерапии выполнено контрольное обследование. КТ органов грудной клетки от 24 декабря 2022 г.: в корне левого легкого объемное образование с лучистыми контурами, примерными размерами 26 × 17 × 24 мм (ранее 26 × 18 × 25 мм), окутывающее и суживающее просвет нижней долевого ветви левой легочной артерии на протяжении 22 мм, деформирующее просвет В6, инфильтрирующее междолевую плевру. Жидкости в плевральной полости нет. Лимфатические узлы – без динамики.

С 24 сентября 2021 г. по настоящий момент выполнено 12 введений дурвалумаба. Нежелательных явлений, требующих коррекции или прекращения терапии, не зарегистрировано.

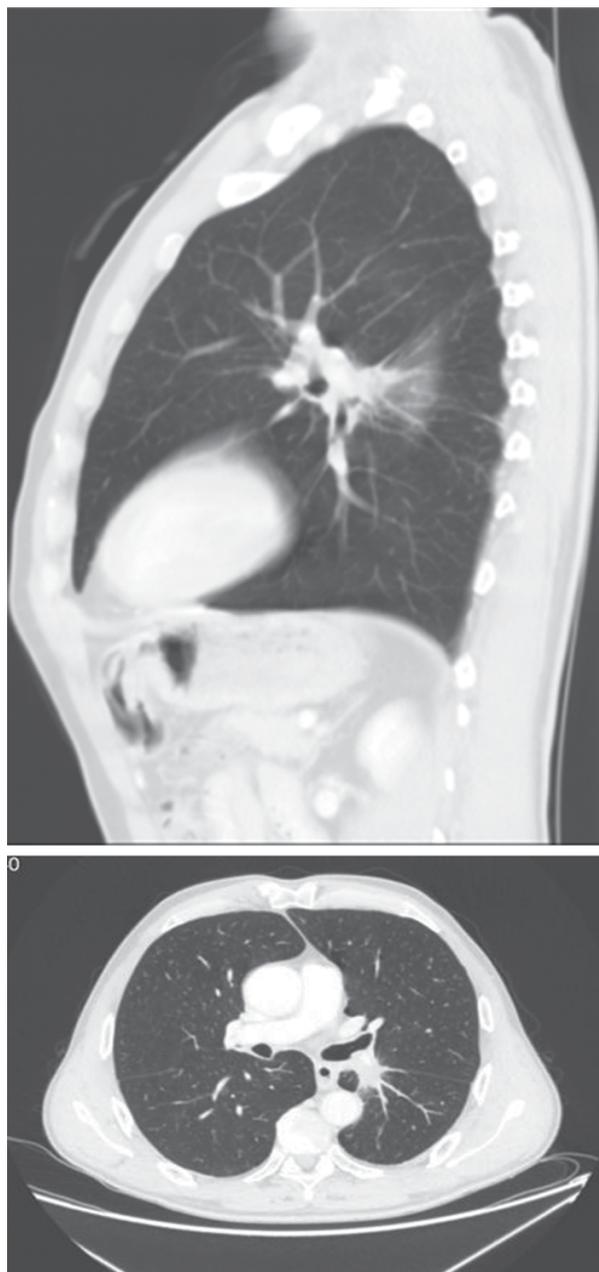


Рис. 5. КТ после проведения ХЛТ (23 августа 2021 г.)

### Заключение

Результаты исследования PACIFIC подтверждают эффективность поддерживающей терапии дурвалумабом после ХЛТ, что выражается в увеличении ОБ и ВБП. Кроме того, сроки начала консолидирующей иммунотерапии в пределах 120 дней по завершении лучевой терапии не влияют на показатели ОБ и ВБП в реальной клинической практике. В настоящее время использование консолидирующей терапии дурвалумабом по окончании ХЛТ по радикальной программе при неоперабельном местно-распространенном НМРЛ считается стандартом лечения, что закреплено в том числе в российских и международных клинических рекомендациях. ☺

## Литература

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2021.
2. Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Бредер В.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. 2021; 11 (#3s2): 02.
3. Liang H., Deng L., Chmura S., et al. Radiation-induced equilibrium is a balance between tumor cell proliferation and T-cell-mediated killing. *J. Immunol.* 2013; 190 (11): 5874–5881.
4. Lee Y., Auh S., Wang Y., et al. Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8+ T-cells: changing strategies for cancer treatment. *Blood.* 2009; 114 (3): 589–595.
5. Sharabi A.B., Nirschl C.J., Kochel C.M., et al. Stereotactic radiation therapy augments antigen-specific PD-1-mediated antitumor immune responses via cross-presentation of tumor antigen. *Cancer Immunol. Res.* 2014; 3 (4): 345–355.
6. Zeng J., See A., Phallen J., et al. Anti-PD-1 blockade and stereotactic radiation produce long-term survival in mice with intracranial gliomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013; 86 (2): 343–349.
7. Seifert L., Werba G., Tiwari S., et al. Radiation therapy induces macrophages to suppress T-cell responses against pancreatic tumors in mice. *Gastroenterology.* 2016; 150 (7): 1659–1672.e5.
8. Golden E.B., Demaria S., Schiff P.B., et al. An abscopal response to radiation and ipilimumab in a patient with metastatic non-small-cell lung cancer. *Cancer Immunol. Res.* 2013; 1 (6): 365–372.
9. Formenti S., Golden E., Chachoua A., et al. SP-0012: abscopal responses in metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): a phase II study of combined radiotherapy and ipilimumab. *Radiother. Oncol.* 2017; 123: S3–S4.
10. Postow M.A., Callahan M.K., Barker C.A., et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 925–931.
11. Chiou V.L., Burotto M. Pseudoprogression and immune-related response in solid tumors. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33 (31): 3541–3543.
12. Hoopes D.J., Tann M., Fletcher J.W., et al. FDG-PET and stereotactic body radiotherapy (SBRT) for stage I non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2007; 56 (2): 229–234.
13. Seymour L., Bogaerts J., Perrone A., et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol.* 2017; 18 (3): e143–e152.
14. Spigel D.R., Faivre-Finn C., Gray J.E., et al. Five-year survival outcomes from the PACIFIC trial: durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2022.
15. Bryant A.K., Sankar K., Strohbehn G.W., et al. Timing of adjuvant durvalumab initiation is not associated with outcomes in stage III non-small cell lung cancer. *Int. J. Rad. Oncol.* 2022.
16. Antonia S.J., Villegas A., Daniel D., et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (20): 1919–1929.

### Maintenance Therapy with Durvalumab for Non-Small Cell Lung Cancer After Chemoradiotherapy

R.A. Zukov, PhD, Prof.<sup>1,2,3</sup>, I.P. Safontsev, PhD<sup>1,2</sup>, Yu.V. Kozina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

<sup>2</sup> A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary

<sup>3</sup> Federal Siberian Scientific and Clinical Center

Contact person: Ruslan A. Zukov, zukov\_rus@mail.ru

*Lung cancer is on the leading position in the structure of oncological morbidity and mortality both in Russia and across the Globe. Treatment approaches for non-small cell lung cancer (NSCLC) are updated quite frequently. This is due to the release of evidence of the new regimens effectiveness, both already registered drugs and new molecules obtained as a result of clinical trials. However, for patients with locally advanced and unresectable (stages IIIB and IIIC) NSCLC chemoradiation therapy (CRT) remains the main effective treatment. It can be concurrent or sequential, depending on the performance status of the patient. The results of the PACIFIC study published in 2017 demonstrated the high clinical efficacy of using an immunotherapeutic agent (the anti PD-L1 inhibitor durvalumab) as a consolidation therapy after standard definitive CRT and made this approach as a new standard of care in real practice. This article provides an overview of scientific data on the combination of radiation and immunotherapy in the NSCLC treatment and describes the experience of the Krasnoyarsk Clinical Oncological Dispensary named after A.I. Kryzhanovsky of the durvalumab usage in this category of patients.*

**Key words:** inoperable NCSLC, CRT, durvalumab

Единственный одобренный к применению препарат для иммунотерапии нерезектабельного НМРЛ III стадии<sup>1,2</sup>

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

## МЕНЯЯ ОЖИДАНИЯ ОТ ТЕРАПИИ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО НМРЛ III СТАДИИ

**Дурвалумаб увеличивает выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость у пациентов после завершения ХЛТ<sup>3</sup>**

### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:<sup>1</sup>

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

ХЛТ – химиолучевая терапия, НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого

**Ссылки:** 1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Имфинзи® (дурвалумаб) ЛП-005664-210121 от 21.01.2021. 2. Клинические рекомендации: Рак лёгкого. Профессорские ассоциации: Ассоциация онкологов России, Российское общество клинической онкологии. [электронный ресурс]. Дата доступа: 01.02.2021 URL: [http://cr.rusoncology.ru/recomend/30\\_1](http://cr.rusoncology.ru/recomend/30_1). 3. D.R. Spigel, C. Faivre-Finn, J.E. Gray et al. Five-year survival outcomes with durvalumab after chemoradiotherapy in unresectable stage III NSCLC: An update from the PACIFIC trial. *Journal of Clinical Oncology* 2021; 39:15\_suppl. 8511-8511. [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15\\_suppl.8511](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8511).

**Краткая инструкция по медицинскому применению. Торговое наименование:** Имфинзи®. **Регистрационный номер:** ЛП-005664-210121. **Международное непатентованное название:** дурвалумаб. **Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство, антитела моноклональные. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Состав:** в 1 мл концентрата содержится: действующее вещество: дурвалумаб 50 мг; вспомогательные вещества: L-гистидин 2 мг, L-гистидина гидрохлорид моногидрат 104 мг, од-третозолы дигидрат 104 мг, полисорбат 80 0,2 мг, вода для инъекций приблизительно 900 мг. **Показания к применению:** Нерезектабельный местнораспространенный немелкоклеточный рак легкого у взрослых пациентов, у которых не выявлено прогрессирование заболевания после химиолучевой терапии на основе препаратов платины. Первая линия терапии распространенного мелкоклеточного рака легкого в комбинации с этопозидом и карбоплатином или цисплатином. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к дурвалумабу или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата, детский возраст до 18 лет, беременность и период грудного вскармливания, нарушение функции печени средней и тяжелой степени. С осторожностью: тяжелые аутоиммунные заболевания в активной стадии, при которых дальнейшая активация иммунной системы может представлять потенциальную угрозу жизни. **Способ применения и дозы:** Препарат Имфинзи® необходимо вводить в виде внутривенной инфузии продолжительностью не менее 1 часа. **Местнораспространенный НМРЛ:** Рекомендуемая доза препарата Имфинзи® составляет 10 мг/кг один раз в 2 недели или 1500 мг один раз в 4 недели до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности (пациентам с массой тела не более 30 кг препарат Имфинзи® назначают по расчету 10 мг/кг один раз в 2 недели или 20 мг/кг один раз в 4 недели в качестве монотерапии до достижения массы тела более 30 кг). **Распространенный НМРЛ:** Рекомендуемая доза препарата Имфинзи® составляет 1500 мг в комбинации с химиотерапевтическими препаратами один раз в 3 недели в течение 4 циклов, затем 1500 мг в качестве монотерапии один раз в 4 недели до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности (пациентам с массой тела не более 30 кг препарат Имфинзи® назначают по расчету 20 мг/кг в комбинации с химиотерапевтическими препаратами один раз в 3 недели в течение 4 циклов, затем 20 мг/кг в качестве монотерапии один раз в 4 недели до достижения массы тела более 30 кг; препарат Имфинзи® следует вводить до введения химиотерапевтических препаратов при их назначении в один и тот же день). Увеличение или уменьшение дозы препарата не рекомендуется. С учетом переносимости и безопасности препарата может потребоваться приостановка терапии или ее отмена. **Приготовление раствора:** препарат Имфинзи® не содержит консервантов, каждый флакон предназначен для однократного применения. Следует соблюдать правила асептики при приготовлении раствора. Перед применением проводят визуальный осмотр лекарственного препарата на предмет наличия механических включений и изменения цвета. Если раствор мутный, его цвет изменен, и отмечаются видимые частицы, флакон утилизируют. Из флакона (флаконов) извлекают нужный объем препарата Имфинзи® и переносят во флакон для внутривенной инфузии, содержащий 0,9% раствор натрия хлорида для инъекций или 5% раствор глюкозы для инъекций. Перемешивают разведенный раствор посредством осторожного перемешивания. Раствор не встряхивать и не замораживать. Окончательная концентрация разведенного раствора должна составлять 1-15 мг/мл. Из флакона следует извлекать только одну дозу препарата, не следует повторно прокалывать флакон для извлечения еще одной дозы препарата. Частично использованные флаконы препарата Имфинзи® утилизируют. **Хранение раствора для инфузий:** препарат Имфинзи® не содержит консервантов. Раствор для инфузий вводят сразу же после приготовления. Если раствор для инфузий вводят не сразу, и его необходимо хранить, то суммарное время с момента прокола флакона до начала введения не должно превышать 24 часа при хранении в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С. 4 часа при хранении при комнатной температуре до 25 °С. Введение: раствор для инфузий вводят внутривенно, продолжительность введения не менее 60 минут через внутривенный катетер со стерильным встроением 0,2 или 0,22 микронным фильтром и низким связыванием белков. Через одну и ту же инфузионную систему нельзя одновременно вводить другие лекарственные препараты. Неиспользованные лекарственный препарат и расходные материалы следует утилизировать в соответствии с локальными требованиями. **Побочное действие:** Профиль безопасности препарата Имфинзи® в монотерапии был изучен на основании объединенных данных 3006 пациентов с различными типами опухолей, принимавших участие в 8 исследованиях. Наиболее частыми нежелательными реакциями были кашель (21,5%), диарея (16,3%) и сыпь (16,0%). **Нежелательные реакции у пациентов, получающих препарат Имфинзи® в монотерапии:** Определение частоты возникновения нежелательных реакций: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 < 1/100), редко (≥ 1/10000 < 1/1000), очень редко (< 1/10000), неучтенной частоты (частота не может быть определена на основании имеющихся данных). **Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:** очень часто – кашель (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,4%), часто – пневмония (частота нежелательных реакций 3-4 степени – < 0,1%), нечасто – интерстициальная болезнь легких (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,1%). **Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:** часто – увеличение активности АСТ или АЛТ (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 2,3%), нечасто – гепатит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,4%). **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** очень часто – боль в животе (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 1,8%), диарея (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,6%), нечасто – колит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,3%). **Нарушения со стороны эндокринной системы:** часто – гипотиреоз (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,2%), часто – гипертиреоз (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0), нечасто – тиреодит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – < 0,1%), недостаточность надпочечников (частота нежелательных реакций 3-4 степени – < 0,1%), редко – гипопаратиреоз (частота нежелательных реакций 3-4 степени – < 0,1%), сахарный диабет 1 типа (частота нежелательных реакций 3-4 степени – < 0,1%), несахарный диабет (частота нежелательных реакций 3-4 степени – < 0,1%). **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:** часто – увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,6%), диурез (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0), нечасто – нефрит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – < 0,1%). **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:** очень часто – сыпь (частота нежелательных реакций 3-4 степени – < 0,1%), часто – полипитириаз (частота нежелательных реакций 3-4 степени – < 0,1%), нечасто – дерматит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – < 0,1%), редко – пемфигоид (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0). **Нарушения со стороны сердца:** редко – миксидит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – < 0,1%). **Общие расстройства и реакции в месте введения:** очень часто – лихорадка (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,3%), часто – периферические отеки (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,3%). **Инфекционные и паразитарные заболевания:** очень часто – инфекции верхних дыхательных путей (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,2%), часто – пневмония (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 3,5%), кандидоз полости рта (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0), детальные инфекции и инфекции мягких тканей полости рта (частота нежелательных реакций 3-4 степени – < 0,1%), грипп (частота нежелательных реакций 3-4 степени – < 0,1%). **Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:** часто – миалгия (частота нежелательных реакций 3-4 степени – < 0,1%), нечасто – миозит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – < 0,1%), неучтенной частоты – полимиозит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – неучтенной частоты). **Нарушения со стороны нервной системы:** неучтенной частоты – мигрени в анамнезе (частота нежелательных реакций 3-4 степени – неучтенной частоты). **Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:** редко – иммунная тромбоцитопения (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,03%), тромбоцитопения и тромбоцитоз. **Травмы, миеломаляция и осложнения процедур:** часто – реакции, связанные с введением препарата (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,2%). **Профиль безопасности препарата Имфинзи® в комбинации с химиотерапевтическими препаратами:** был оценен у 265 пациентов в исследовании CASPIAN; он соответствует профилю безопасности препарата Имфинзи® при монотерапии и известному профилю безопасности химиотерапевтических препаратов. **Способы указания:** Иммуноопосредованный пневмонит; или интерстициальная болезнь легких, требующий применения системных глюкокортикостероидов и не имеющий альтернативной причины, отмечался у пациентов, получающих препарат Имфинзи®. Необходимо контролировать появление признаков и симптомов пневмонита. При подозрении на пневмонит следует провести рентгенологическое исследование для подтверждения диагноза, а также исключить другие причины, инфекционные и связанные с основным заболеванием. Иммуноопосредованный гепатит, требующий применения системных глюкокортикостероидов и не имеющий альтернативной причины, отмечался у пациентов, получающих препарат Имфинзи®. Следует контролировать показатели функции печени у пациентов до начала терапии и периодически – во время терапии. Иммуноопосредованный колит или диарея, требующие применения системных глюкокортикостероидов и не имеющие альтернативной причины, отмечались у пациентов, получающих препарат Имфинзи®. Необходимо контролировать появление признаков и симптомов колита или диареи. Иммуноопосредованный гипотиреоз, гипертиреоз или тиреодит отмечались у пациентов, получающих препарат Имфинзи®. Следует контролировать показатели функции щитовидной железы у пациентов до начала терапии и периодически – во время терапии. Иммуноопосредованная недостаточность функции надпочечников отмечалась у пациентов, получающих препарат Имфинзи®. Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов недостаточности функции надпочечников. Иммуноопосредованный сахарный диабет 1 типа отмечался у пациентов, получающих препарат Имфинзи® (см. раздел «Побочное действие»). Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов сахарного диабета 1 типа. Иммуноопосредованный гипопаратиреоз отмечался у пациентов, получающих препарат Имфинзи®. Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов гипопаратиреоза. Иммуноопосредованный нефрит, требующий применения системных глюкокортикостероидов и не имеющий альтернативной причины, отмечался у пациентов, получающих препарат Имфинзи®. Следует контролировать показатели функции почек у пациентов до начала терапии и периодически – во время терапии. Иммуноопосредованная сыпь или дерматит (включая пемфигоид), требующие применения системных глюкокортикостероидов и не имеющие альтернативной причины, отмечались у пациентов, получающих препарат Имфинзи®. Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов сыпи и дерматита. С учетом незначимости действия препарата Имфинзи® могут возникать другие иммуноопосредованные нежелательные реакции. Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов. Другими иммуноопосредованными нежелательными реакциями являются менингит, миксидит, полимиозит и иммунная тромбоцитопения. Необходимо контролировать появление клинических признаков и симптомов реакций, связанных с введением препарата. IMF-RU-9785. Дата одобрения 01.02.2021. **Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Перед назначением препарата необходимо ознакомиться с полным текстом инструкции по медицинскому применению.** Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз», Россия, 123100, Москва, 1-й Красногвардейский пр-д, д. 21, стр. 1, эт. 30. Телефон: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98.

ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз»  
Российская Федерация, 123112, Москва, 1-й Красногвардейский пр-д, д. 21, стр. 1  
Телефон: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98  
[www.astrazeneca.ru](http://www.astrazeneca.ru)

IMF-RU-10645. Дата одобрения: 16.06.2021. Дата истечения: 15.06.2023

**AstraZeneca**