

## Клинический случай

# Дурвалумаб в терапии местно-распространенного немелкоклеточного рака легкого после химиолучевого лечения в реальной практике

Д.Д. Сакаева<sup>✉1</sup>, В.В. Ручкин<sup>2</sup>, О.В. Гончарова<sup>2</sup>, Р.Р. Аббасова<sup>2</sup>, Ф.Ф. Муфазалов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

<sup>2</sup>ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия

✉d\_sakaeva@mail.ru

## Аннотация

В 2017 г. были впервые опубликованы результаты по выживаемости без прогрессирования в исследовании PACIFIC, продемонстрировавшие возможности иммунотерапии у пациентов с нерезектабельным местно-распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), получивших химиолучевую терапию (ХЛТ). Год спустя были получены данные по улучшению и общей выживаемости в вышеуказанном исследовании, таким образом, впервые за последнее десятилетие были открыты возможности для улучшения результатов лечения и прогноза у данной категории пациентов, поскольку ранее ни одно из исследований, в которых изучались возможности повышения эффективности стандартной ХЛТ (ни добавление индукционной, ни консолидирующей терапии, ни применение таргетной терапии, ни увеличение дозы лучевой терапии) не увенчались успехом. В июле 2019 г. препарат дурвалумаб был зарегистрирован в России, и пока опыт его использования в реальной клинической практике в нашей стране только предстоит накопить. В данной публикации мы представляем один из первых примеров успешного применения дурвалумаба после стандартной ХЛТ в Республике Башкортостан. Пациенту со стадией IIIB НМРЛ была назначена терапия дурвалумабом после завершения стандартного курса ХЛТ. Через 4 мес от начала терапии был зарегистрирован полный ответ по данным компьютерной томографии, который сохраняется в настоящее время, спустя 9 мес.

**Ключевые слова:** местно-распространенный немелкоклеточный рак легкого, химиолучевая терапия, дурвалумаб, иммунотерапия.

**Для цитирования:** Сакаева Д.Д., Ручкин В.В., Гончарова О.В. и др. Дурвалумаб в терапии местно-распространенного немелкоклеточного рака легкого после химиолучевого лечения в реальной практике. Современная Онкология. 2019; 21 (3): 21–25. DOI: 10.26442/18151434.2019.3.190679

## Clinical Case

# Durvalumab in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer after chemoradiotherapy in a real practice

Dina D. Sakaeva<sup>✉1</sup>, Valerii V. Ruchkin<sup>2</sup>, Olga V. Goncharova<sup>2</sup>, Raliia R. Abbasova<sup>2</sup>, Fagim F. Mufazalov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

<sup>2</sup>Republican Clinical Oncology Center, Ufa, Russia

✉d\_sakaeva@mail.ru

## Abstract

In 2017 the first published PFS results of PACIFIC study demonstrated new opportunities of immunotherapy in locally-advanced unresectable non-small-cell lung cancer (NSCLC) after chemoradiation (CRT). The positive overall survival results in this trial were received next year. This trial has become the first positive study in the more than 10 years after failure of all trials which investigated different approaches for improvement efficacy of standard CRT (induction therapy, consolidation therapy, target therapy, increased RT dose). The PACIFIC trial has opened new opportunities to improve outcomes in this patient's population. Durvalumab was registered in Russia in July 2019, however clinical experience of durvalumab administration is still limited and we need to build expertise in this field. In this article we present the first example of durvalumab therapy in post CRT period in Bashkortostan real clinical practices. Patient with IIIB NSCLC started durvalumab therapy after standard CRT. The complete response was registered after 4 months of therapy and currently after 9 months of therapy it is still remain.

**Key words:** locally advanced, non-small-cell lung cancer, chemoradiation, durvalumab, immunotherapy.

**For citation:** Sakaeva D.D., Ruchkin V.V., Goncharova O.V. et al. Durvalumab in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer after chemoradiotherapy in a real practice. Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (3): 21–25. DOI: 10.26442/18151434.2019.3.190679

## Описание клинического случая

**Пациент Д., 70 лет**, курит по 1 пачке сигарет в течение более 40 лет, страдает хронической обструктивной болезнью легких II стадии, в июне 2018 г. усилились кашель,

одышка при нагрузке, появились следы крови в мокроте. На рентгенограмме, проведенной по месту жительства, выявлено объемное образование в верхней доле правого легкого, пациент направлен в онкологический диспансер г. Уфа.

Рис. 1. КТ ОГК до начала терапии.  
Fig. 1. CT of the chest before therapy.

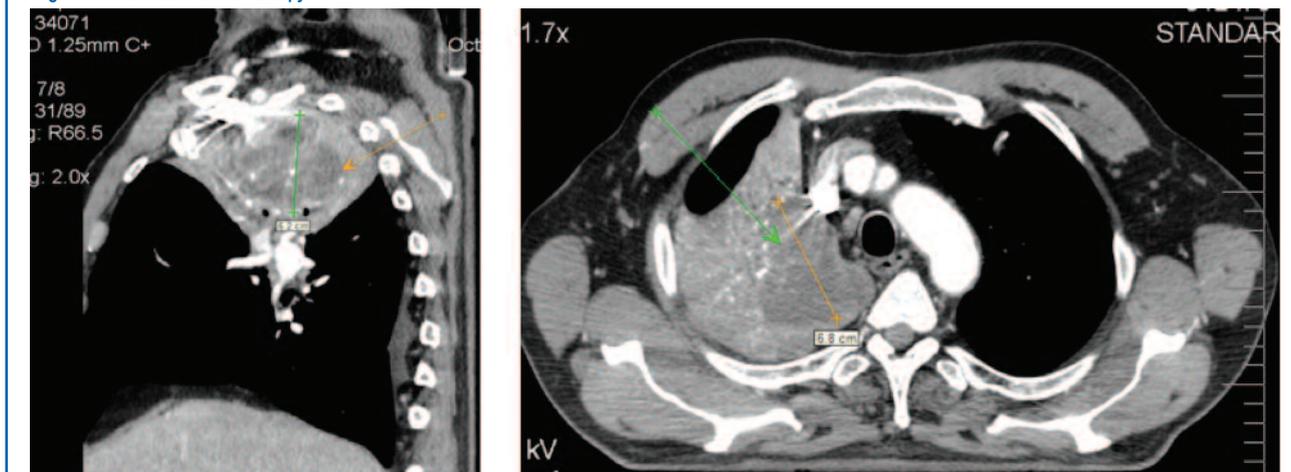
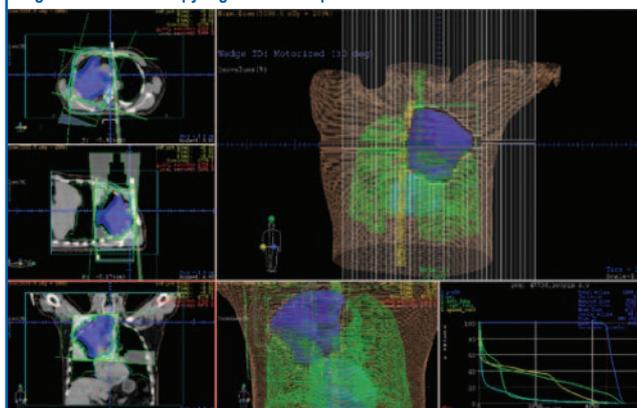


Рис. 2. План лучевой терапии пациента.  
Fig. 2. Radiation therapy regimen for the patient.



Проведенное обследование включало:

**Фибробронхоскопия** от 24.09.2018. Устье верхнедолевого бронха справа обтурировано экзофитной некротизированной опухолью, пролабирующей в просвет главного бронха. Проведенное морфологическое исследование выявило плоскоклеточный низкодифференцированный рак с распадом.

**Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК)** от 28.09.2018. В S1 правого легкого образование пониженной плотности с бугристыми контурами 75×49×70 мм с неравномерным отсроченным накоплением контраста, с признаками инвазии медиастинальной плевры. Справа верхнедолевой бронх обтурирован, верхняя доля в ателектазе. Лимфоузлы паравазальной, паратрахеальной, бифуркационной групп до 11 мм, множественные, неоднородной структуры с неровными контурами. Правосторонний гидроторакс (рис. 1).

**Магнитно-резонансная томография головного мозга** (22.08.2018). Метастатических очагов не выявлено.

**Сцинтиграфия скелета** (27.08.2018). Метастатических очагов не выявлено.

**Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и лимфоузлов шеи** (22.08.2018). Метастатических очагов не выявлено.

Пациенту выставлен диагноз: рак правого легкого, стадия IIIВ, гр. 3, T3N2M0.

В соответствии с клиническими рекомендациями запланирован радикальный курс одновременной химиолучевой терапии (ХЛТ) 3D, до суммарной очаговой дозы (СОД) 60 Гр с использованием паклитаксела в дозировке 50 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатина АUC2 еженедельно №6. Проведена стандартная укладка пациента с фиксирующим устройством брестборд для проведения конформной лучевой терапии. Физиками подготовлено дозиметрическое планирование. Критические структуры оценены в соответствии с Quantec (рис. 2).

В процессе лучевой терапии, после проведения 40 Гр, по данным портальных снимков отмечена положительная динамика. Проведено контрольное исследование КТ ОГК, где выявлено уменьшение размеров опухоли и ее смещение за счет расправления верхней доли правого легкого (рис. 3). Проведено перепланирование и затем завершение запланированного стандартного курса 60 Гр.

30 ноября 2018 г. пациент закончил запланированный курс ХЛТ с частичным ответом. После завершения ХЛТ он был включен в программу раннего доступа к препарату дурвалумаб и после оформления всех необходимых документов и разрешений с февраля 2019 г. начал получать терапию данным препаратом в дозе 10 мг/кг (960 мг суммарно) 1 раз в 2 нед. На фоне терапии дурвалумабом продолжал нарастать ответ опухоли. Из нежелательных явлений пациент отмечает только незначительную слабость. Лабораторные и инструментальные методы диагностики не выявили отклонений от нормальных значений.

При проведении контрольного обследования через 4 мес терапии по данным КТ ОГК (21.05.2019) ранее выявленное объемное образование не визуализируется. Лимфоузлы не увеличены, правильной формы и структуры. Спустя 8 мес терапии сохраняется полный ответ (рис. 4).

В настоящее время пациент продолжает терапию препаратом дурвалумаб.

## Обсуждение

ХЛТ при местно-распространенном нерезектабельном НМРЛ является стандартом лечения согласно клиническим рекомендациям [1–3]. При этом в течение более чем 10 последних лет предпринимались неоднократные попытки увеличить эффективность данного метода как за счет использования различных схем химиотерапии или увеличения СОД до 74 Гр, так и за счет добавления различных вариантов индукционной или консолидирующей химиотерапии. Ни один из вышеперечисленных подходов не был успешным [4–10]. Все изменилось с появлением в арсенале онкологов нового класса препаратов – блокаторов иммунных контрольных точек, которые изначально изучались и подтвердили свою эффективность при поздних стадиях НМРЛ (в 1 и 2-й линиях терапии), но затем пришло понимание возможного синергизма ХЛТ и иммунотерапии у пациентов с более ранними стадиями заболевания. Первым и пока единственным крупным исследованием, продемонстрировавшим положительные результаты у данной категории пациентов, стало исследование PACIFIC [11]. Это международное исследование оценки применения MEDI4736 (дурвалумаба) после одновременной ХЛТ у больных нерезектабельным НМРЛ III стадии (при отсутствии прогрессирования заболевания после по крайней мере 2 циклов ХЛТ на основе препаратов платины) по сравнению с плацебо. Пациенты рандомизировались в соотношении 2:1 в группу дурвалумаба (в дозе 10 мг/кг внутривенно) или плацебо, по-

Рис. 3. Оценка эффекта ХЛТ после проведения 40 Гр.  
Fig. 3. Evaluation of the effect of CRT after carrying of 40 Gy.

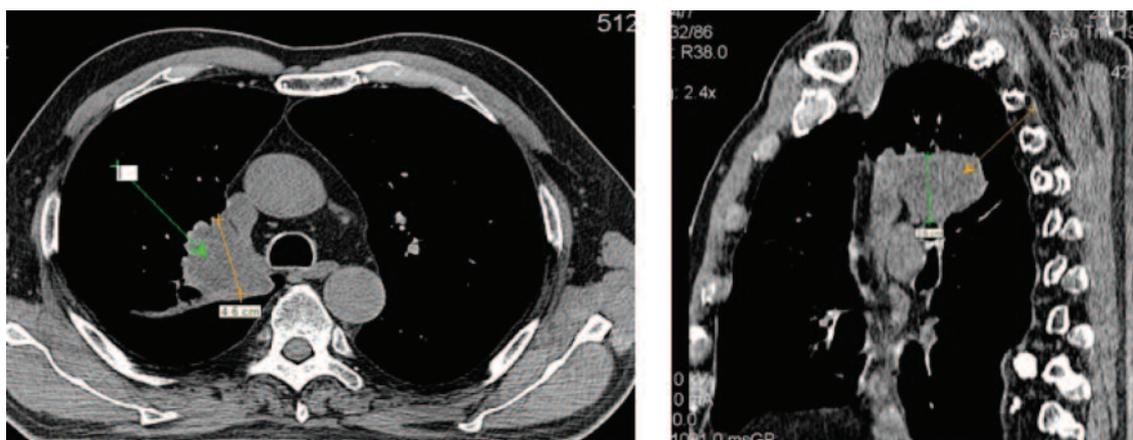


Рис. 4. КТ-контроль на фоне 8 мес терапии дурвалумабом.  
Fig. 4. CT control against the backdrop of 8-month therapy with durvalumab.



лучали лечение 1 раз в 2 нед на протяжении 12 мес. Исследуемый препарат вводился в интервале 1–42 дня после проведения ХЛТ. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) после рандомизации составила 17,2 мес (95% доверительный интервал – ДИ 13,1–23,9) в группе дурвалумаба по сравнению с 5,6 мес (95% ДИ 4,6–7,7) в группе плацебо (отношение рисков прогрессирования заболевания или смерти с учетом стратификации составило 0,51; 95% ДИ 0,46–0,53;  $p < 0,001$ ); 12-месячная ВБП составила 55,7 и 34,4% соответственно, а 18-месячная ВБП – 49,5 и 26,7% соответственно. Вторая основная конечная точка (общая выживаемость – ОВ) также была достигнута [11]. Двухлетний порог пережили 66,3% пациентов в группе дурвалумаба в сравнении с 55,6% в группе плацебо. Трехлетняя выживаемость составила 57% в группе дурвалумаба и 43,5% в группе плацебо (стратифицированный относительный риск – ОР смерти 0,69; 95% ДИ 0,55–0,86), таким образом, спустя 3 года наблюдения медиана ОВ в исследуемой группе все еще не достигнута [12]. При этом статистически значимое преимущество по ОВ в пользу дурвалумаба наблюдалось вне зависимости от того, был ли достигнут объективный ответ на предшествующую ХЛТ или стабилизация заболевания. Наибольшее преимущество по выживаемости было продемонстрировано у пациентов, которым терапия дурвалумабом была начата в ранние сроки после окончания ХЛТ (в течение 14 дней), в данной подгруппе пациентов наблюдалось снижение ОР смерти на 67% (ОР 0,43, 95% ДИ 0,28–0,66).

В июле 2019 г. препарат дурвалумаб был зарегистрирован в России по показанию: нерезектабельный местно-распространенный НМРЛ у взрослых пациентов, у которых не выявлено прогрессирование заболевания после ХЛТ на основе препаратов платины [13], что дает возможность также улучшить результаты стандартной ХЛТ и у российских пациентов.

Но для того чтобы получить максимальные преимущества от такого комбинированного подхода, включающего сочетание ХЛТ и иммунотерапии в единый лечебный комплекс,

на наш взгляд, необходимо изменение существующей клинической практики.

Во-первых, само по себе применение ХЛТ при НМРЛ как в одновременном, так и в последовательном варианте в настоящее время не распространено в России в той мере, в какой могло бы быть. Так, в нашем клиническом случае пациент получил стандартную ХЛТ, но в целом по России частота применения ХЛТ как одного из основных радикальных методов лечения НМРЛ невелика, так, в 2017 г. согласно статистическим данным частота радикальной ХЛТ составила лишь 2,9% [14].

Во-вторых, согласно исследованию PACIFIC максимальный выигрыш от назначения дурвалумаба получили пациенты, которым терапия данным препаратом была начата в ранние сроки после окончания ХЛТ. В нашем клиническом случае частичный эффект был зарегистрирован при проведении промежуточного КТ-исследования, необходимого для перепланирования терапии, и хотя лечение было начато спустя 2 мес от последней дозы ЛТ (это время потребовалось на получение разрешительных документов и ввоз препарата), у пациента был зафиксирован полный ответ на терапию дурвалумабом. Однако согласно существующей клинической практике оценка эффекта от проведенной ХЛТ проводится через 1–2 мес после окончания ХЛТ, но в настоящее время становится понятно, что для того чтобы пациент мог получить иммунотерапию дурвалумабом в максимально ранние сроки после окончания ХЛТ, необходимо проведение раннего КТ-контроля (оптимально – сразу по завершении ХЛТ).

## Выводы

Возможность применения иммунотерапии не только при метастатических формах НМРЛ, но и при местно-распространенном процессе в едином комплексе с ХЛТ открывает перед онкологами возможности улучшения как непосредственных, так и отдаленных результатов терапии данной категории пациентов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература/References

1. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO). Под ред. В.М.Моисеенко. М.: Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», 2017. [Malignant tumors. Cancer Medicines Practical Guidelines (RUSSCO). Pod red. V.M.Moiseenko. M.: Obshcherossiiskaia obschestvennaia organizatsiia "Rossiiskoe obshchestvo klinicheskoi onkologii", 2017 (in Russian).]
2. Клинические рекомендации ESMO. Портал Европейского общества медицинской онкологии. URL: <https://www.esmo.org/Guidelines/ESMO-Guidelines> [Klinicheskie rekomendatsii ESMO. Portal Europeiskogo obshchestva meditsinskoi onkologii. URL: <https://www.esmo.org/Guidelines/ESMO-Guidelines> (in Russian).]
3. Клинические рекомендации. Рак легкого. Профессиональные ассоциации: Ассоциация онкологов России, Российское общество клинической онкологии. URL: <http://crrosminzdru.ru/#!/schema/900> [Klinicheskie rekomendatsii. Rak legkogo. Professional'nye assotsiatsii: Assotsiatsiia onkologov Rossii, Rossiiskoe obshchestvo klinicheskoi onkologii. URL: <http://crrosminzdru.ru/#!/schema/900> (in Russian).]
4. Senan S et al. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Non-squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34: 953–62.
5. Vokes EE et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1698–704.
6. Lilienbaum R et al. A phase II study of induction chemotherapy followed by thoracic radiotherapy and erlotinib in poor risk stage III non-small cell lung cancer: Results of CALGB 30605 (Alliance)/RTOG 0972 (NRG). *J Thorac Oncol* 2015; 10: 143–7.
7. Abn JS et al. Multinational Randomized Phase III Trial With or Without Consolidation Chemotherapy Using Docetaxel and Cisplatin After Concurrent Chemoradiation in Inoperable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: KCSGLU05-04. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2660–6.
8. Hanna N et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5755–60.
9. Kelly K et al. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2450–6.
10. Bradley JD et al. *Lancet Oncol* 2015; 16: 187–99.
11. Antonia SJ et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 379: 2342–50.
12. Jbanelle E. Gray, presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; Chicago, IL, USA; May 31 – June 4, 2019, poster 8526.
13. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Имфинзи® (дурвалумаб). ЛП-005664-180719 от 18.07.2019. [Instruktsiia po primeneniiu lekarstvennogo preparata dlia meditsinskogo primeneniia Imfinzi® (durvalumab). LP-005664-180719 ot 18.07.2019 (in Russian).]
14. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. АД.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена, 2018. [The status of cancer care for the population of Russia in 2017. Pod red. A.D.Kaprina, V.V.Starinskogo, G.V.Petrovoi. Moscow: MNI OI im. P.A.Gertsena, 2018 (in Russian).]

## Информация об авторах / Information about the authors

Сакаева Дина Дамировна – д-р мед. наук, ФГБОУ ВО БГМУ.

E-mail: [d\\_sakaeva@mail.ru](mailto:d_sakaeva@mail.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4341-6017>

Ручкин Валерий Владимирович – канд. мед. наук, зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ РК ОД

Гончарова Ольга Владимировна – канд. мед. наук, зав. отд-нием радиологии №1 ГАУЗ РК ОД

Аббасова Рафия Рафиковна – канд. мед. наук, зав. отд-нием радиологии №2 ГАУЗ РК ОД

Муфазалов Фагим Фанисович – д-р мед. наук, зав. отд. радиационной онкологии ГАУЗ РК ОД

Dina D. Sakaeva – D. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University.

E-mail: [d\\_sakaeva@mail.ru](mailto:d_sakaeva@mail.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4341-6017>

Valerii V. Ruchkin – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncology Center

Olga V. Goncharova – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncology Center

Rafiiia R. Abbasova – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncology Center

Fagim F. Mufazalov – D. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncology Center

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2019