DOI: 10.33667/2078–5631–2019–3–28(403)-5–8

Опыт применения дурвалумаба при III нерезектабельной стадии немелкоклеточного рака легкого в Иркутской области

Д. Ю. Юкальчук, врач-онколог химиотерапевтического отделения № 1
Д. М. Пономаренко, к.м.н., зав. отделением химиотерапевтического отделения № 1
В. В. Дворниченко, д.м.н., проф., гл. врач
А. М. Новопашин, врач-рентгенолог

ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», г. Иркутск

Experience of using durvalumab in unresectable stage III non-small cell lung cancer in Irkutsk Region

D. Yu. Yukalchuk, D.M. Ponomarenko, V.V. Dvornichenko, A.M. Novopashin
Regional Oncology Centre, Irkutsk, Russia

Резюме

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) продолжает занимать одно из лидирующих мест в структуре онкологической заболеваемости и смертности. В течение последних 10 лет благодаря появлению таргетной и иммунотерапии был достигнут значительный прогресс в лечении метастатических форм заболевания, однако до недавнего времени подходы к терапии более ранних стадий НМРЛ оставались неизменными. Так, стандартом лечения местнораспространенного нерезектабельного НМРЛ оставалась химиолучевая терапия (ХЛТ) в одновременном или последовательном вариантах. Первым исследованием, в котором была продемонстрирована возможность улучшения результатов терапии с использованием инновационного сочетания иммунотерапии препаратом дурвалумаб и химиолучевой терапии в едином лечебном комплексе у данной категории пациентов, включая улучшение отдаленных результатов, стало исследование PACIFIC. В России дурвалумаб был зарегистрирован для применения у пациентов с местнораспространенным НМРЛ, у которых не произошло прогрессирования после проведенной ХЛТ в июле 2019 года, поэтому опыт его применения в реальной клинической практике еще невелик. В данной статье мы обобщили наш локальный опыт применения данного препарата у семи пациентов и представили более подробно один из клинических случаев. Пациент с III нерезектабельной стадией НМРЛ начал получать терапию дурвалумабом в октябре 2018 года спустя 2 месяца после окончания курса последовательной ХЛТ. В настоящее время, спустя 12 месяцев терапии, сохраняется стабилизация заболевания, пациент продолжает лечение.

Ключевые слова: ***III стадия НМРЛ, химиолучевая терапия, дурвалумаб.***

Summary

Non-small cell lung cancer (NSCLC) continues be one of the most frequent oncological diseases both in incidence and mortality. Over the past ten years, due to the targeted and immunotherapy, significant success has been achieved in the treatment of metastatic forms NSCLC, but until recently, approaches to the treatment of earlier stages of NSCLC have remained unchanged. So, the standard treatment of locally-advanced unresectable NSCLC remained chemo-radiation (concurrent or sequential). The first study that has demonstrated the possibility of improving treatment results (including long-term results) using an innovative approach from combination of durvalumab immunotherapy with chemo-radiation therapy (CRT) as an integrated treatment complex in this category of patients, has become the PACIFIC study. In Russia, durvalumab was registered in July 2019 for using in patients with locally advanced NSCLC who have not progressed after CRT, so the experience of its administration in real clinical practice is still small. In this article, we summarized our local experience with durvalumab treatment in seven patients and presented more detailed one of the clinical cases. A patient with stage III unresectable NSCLC began receiving durvalumab therapy in October 2018, 2 months after completing a course of sequential CRT. Currently, after 12 months of therapy, the stabilization of the disease persists, the patient continues treatment.

Key words: ***III stage of NSCLC, chemo-radiation therapy, durvalumab.***

Введение

Рак легкого в Иркутской области стоит на первом месте в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) среди мужчин и на 10-м — среди женщин[1].

Так, в 2018 году немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) впервые выявлен у 1129 человек, из них у 887 мужчин (78,6%) и 242 женщин (21,4%). Всего на диспансерном учете состоят 1613 человек, 672 сняты с учета в связи со смертью [1]. Распределение по стадиям впервые выявленных случаев НМРЛ представлено на рис. 1.

Приблизительно у 30% пациентов с НМРЛ при постановке диагноза выявляется местнораспространенная нерезектабельная стадия заболевания [1]. Стандартным вариантом лечения пациентов с хорошим соматическим статусом при местнораспространенном нерезектабельном НМРЛ является одновременная ХЛТ на основе препаратов платины. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) после одновременной ХЛТ не превышает 13 месяцев; до окончания 5-летнего периода наблюдения после ХЛТ доживают не более 15% пациентов [4]. Поскольку на протяжении последних нескольких лет в области лечения местнораспространенного нерезектабельного НМРЛ не было заметных достижений [5–9], существует неудовлетворенная медицинская потребность в новых терапевтических подходах для повышения уровня выживаемости больных после одновременной ХЛТ.

Текущий стандарт ведения пациентов после ХЛТ предполагает только динамическое наблюдение для выявления признаков рецидива или метастазирования [10–11]. Так, рекомендации Европейского общества химиотерапевтов (ESMO) по последующему наблюдению после завершения лечения местнораспространенного НМРЛ включают [10–11]:

Рисунок 1. Структура впервые выявленных случаев НМРЛ в Иркутсткой области в 2018 году (по стадиям).

- анамнез и физикальное обследование каждые 6 месяцев в течение первых 2 лет, а затем ежегодно;
- компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки с контрастированием не реже раза в год;
- компьютерную томографию каждые 6 месяцев в течение 3 лет пациентам, которым возможно назначить противоопухолевую терапию в дальнейшем;
- советы и консультации по прекращению курения в сочетании с фармакотерапией.

На сегодняшний день ни в одном из исследований, оценивавших потенциальную пользу консолидирующих курсов химиотерапии (проводимой после ответа на основное лечение для уничтожения опухолевых клеток, оставшихся в организме) после ХЛТ, не было получено положительных результатов [5–9]. В рекомендациях ESMO не рекомендуется назначение консолидирующей химиотерапии после ХЛТ по радикальной программе, так как нет убедительных доказательств того, что консолидирующая химиотерапия предоставляет какую-либо дополнительную пользу пациентам с местнораспространенным НМРЛ [11].

PACIFIC — это первое рандомизированное исследование III фазы для оценки эффективности и безопасности применения ингибитора иммунных контрольных точек у пациентов с местнораспространенным нерезектабельным НМРЛ III стадии без прогрессирования заболевания после одновременной ХЛТ на основе платиносодержащих препаратов [2–3]. В данном исследовании оценивались эффективность и безопасность антитела против PD-L1 дурвалумаба в дозе 10 мг/кг раз в 2 недели по сравнению с плацебо. Пациенты включались в исследование спустя 1–42 дня после окончания одновременной ХЛТ при условии проведения не менее двух циклов химиотерапии на основе препаратов платины. Были продемонстрированы статистически и клинически значимые преимущества применения дурвалумаба как по выживаемости без прогрессирования (ВБП), так и по общей выживаемости. Медиана ВБП по независимой заслепленной центральной оценке (BICR) составила 17,2 месяца в группе дурвалумаба и 5,6 месяца в группе плацебо (ОР = 0,51; 95% ДИ: 0,41–0,63). Таким образом, разница в медианах ВБП составила почти год. Увеличение ВБП у пациентов, получавших дурвалумаб, по сравнению с плацебо наблюдалось во всех предопределенных подгруппах пациентов.

В 2019 году на конгрессе ASCO были представлены результаты по 3-летней ОВ [3]. Спустя 3 года наблюдения медиана ОВ в группе дурвалумаба все еще не достигнута (живы 57% пациентов), в то время как в группе сравнения медиана ОВ составила 29,1 месяца (стратифицированное ОР смерти = 0,69; 95% ДИ: 0,55–0,86).

По сравнению с плацебо дурвалумаб продемонстрировал значительное преимущество по показателю ЧОО (30,0 и 17,8% соответственно) с более высокой медианной ДО (в группе дурва медиана ДО не достигнута, а в группе плацебо — 18,4 месяца) [2].

У пациентов, получавших дурвалумаб, частота выявления новых опухолевых очагов, включая метастазы в головной мозг, была ниже по сравнению с аналогичным показателем в группе плацебо [2].

Результаты данного исследования коренным образом изменяют подходы к тактике ведения пациентов после окончания ХЛТ. Так, клинические рекомендации Национальной сети многопрофильных онкологических учреждений США (NCCN) уже включают терапию дурвалумабом после радикального курса одновременной ХЛТ у пациентов со всеми подстадиями нерезектабельного НМРЛ III стадии в качестве единственной лечебной опции [12]. В России дурвалумаб зарегистрирован по данному показанию в июле 2019 года [13].

Опыт применения дурвалумаба в Иркутской области

На базе областного онкологического диспансера г. Иркутска с октября 2018 года проводился набор пациентов в рамках персонализированной программы использования незарегистрированного лекарственного препарата дурвалумаб (MEDI 4736) для терапии больных местнораспространенным нерезектабельным НМРЛ после окончания химиолучевой терапии при отсутствии прогрессирования заболевания. Исходные характеристики пациентов представлены в таблице.

Все пациенты после химиолучевой терапии получали терапию дурвалумабом по схеме 10 мг/кг раз в 2 недели до прогрессии заболевания или до тех пор, пока пациент бу-

Таблица
Исходные характеристики пациентов, получавших дурвалумаб в онкологическом диспансере г. Иркутска

Показатель	Количество пациентов, абс. (%)
Возраст, лет	
0–29 30–64 65 и более	1 (14%) 5 (72%) 1 (14%)
Пол	
Мужчины Женщины	5 (72%) 2 (28%)
Статус ECOG	
0 1 2	0 (0%) 7 (100%) 0 (0%)
Статус курения	
Курит Не курит	4 (57%) 3 (43%)
Стадия НМРЛ	
III a III b	0 (0%) 7 (100%)
Сроки после лучевой терапии, дней	
Менее 14 Более 14	2 (28%) 5 (72%)
Гистологический вариант	
Плоскоклеточный рак G1 G2 G3 G4	7 (100%) 0 (0%) 5 (72%) 2 (28%) 0 (0%)
Химиотерапия + лучевая терапия	
Последовательно Одновременно	7 (100%) 0 (0%)
Наилучший ответ на химиолучевое лечение	
Полная регрессия Частичная регрессия Стабилизация процесса	0 (0%) 7 (100%) 0 (0%)
PD–L1 статус, %	
Более 25 Менее 25 Не определялся	0 (0%) 2 (28%) 5 (72%)
Мутация в гене EGFR	
Положительный Отрицательный Не определялся	0 (0%) 7 (100%) 0 (0%)

дет получать клиническую пользу от данного вида терапии, либо до появления непереносимой токсичности.

Предварительные результаты лечения

Всего дурвалумаб начали получать семь пациентов. Из них двое получали терапию до прогрессирования в течение 3 месяцев, двое — в течение 6 месяцев, один — в течение 9 месяцев и двое получают ее

Рисунок 2. Количество пациентов и длительность терапии дурвалумабом.

до настоящего времени (12 месяцев) без признаков прогрессирования заболевания (рис. 2).

Клинический случай

Пациент: мужчина 1966 года рождения. При прохождении профилактического осмотра по рентгену грудной клетки заподозрена опухоль в средостении. При дообследовании в апреле 2018 года при мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) грудной клетки выявлена медиастинальная форма рака правого легкого, пациент направлен в областной онкологический диспансер.

Фибробронхоскопия в апреле 2018 года: рак правого главного бронха с ростом на карину. Гистологическое заключение: плоскоклеточный рак G3. На МРТ головного мозга и МС-КТ брюшной полости и малого таза МТС не выявлено. Состояние по шкале ECOG — 0. EGFR отрицательный. Выставлен диагноз «рак правого легкого, T1N3M0, IIIb стадия, II клиническая группа».

В апреле 2018 года начата химиотерапия по схеме: доцетаксел 75 мг/м^2 + цисплатин 7 мг/м^2. Проведено четыре курса ПХТ, которые окончены 19 июня 2018 года. На контрольном обследовании после четвертого курса — умеренное уменьшение метастатических лимфоузлов в средостении (стабилизация по RECIST 1.1). Проведена лучевая терапия до СОД = 60 Гр, которая завершена 17 августа 2018 года.

После контрольного МСКТ в сентябре 2018 года (стабилизация процесса, прогрессирование отсутствует) пациент включен в персонализированную программу использования незарегистрированного лекарственного препарата дурвалумаб, который назначен пациенту по жизненным показаниям в качестве консолидирующей терапии. С октября 2018 года начата иммунотерапия дурвалумабом 10 мг/кг внутривенно раз в 2 недели. Контрольное обследование проводилось каждые 3 месяца. В апреле 2019 года после 6 месяцев терапии рентгенологически подтверждена стабилизация процесса (рис. 3).

По состоянию на октябрь 2019 года после 12 месяцев терапии дурвалумабом пациент жив, масса тела стабильная, состояние по шкале ECOG — 1. Пациент ведет активный образ жизни, продолжает работать. За время данной терапии встречались нежелательные явления 1–2-й степени: кашель, сыпь, диарея, головная боль, утомляемость, анемия. Планируется продолжить терапию до прогрессирования с оценкой эффективности каждые 3 месяца.

Обсуждение

Результаты исследования PACIFIC впервые показали существенный прогресс в результатах терапии пациентов с местнораспространенным НМРЛ по сравнению со стандартным подходом к ведению пациентов, включающим одновременную ХЛТ с последующим динамическим наблюдением пациентов.

Внедрение терапии дурвалумабом по окончании ХЛТ в качестве нового стандарта терапии может дать

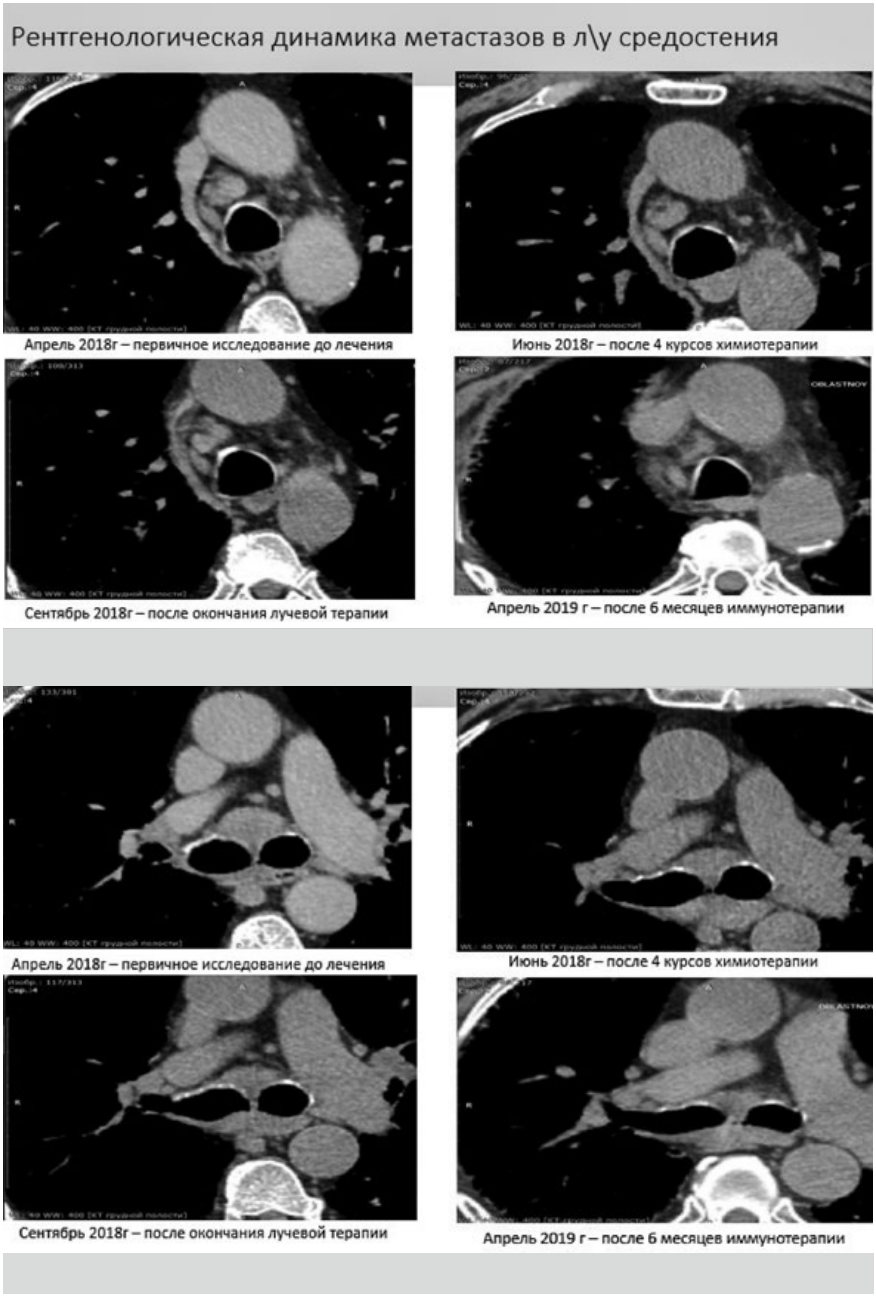

Рисунок 3. Динамика изменения размеров пораженных лимфоузлов средостения изначально, после окончания химиотерапии, лучевой терапии и спустя 6 месяцев терапии дурвалумабом.

качественное изменение прогноза продолжительности жизни у данной категории пациентов. Но в условиях реальной клинической практики в России существуют ряд сложившихся подходов, которые потребуют пересмотра для эффективного использования лечебных возможностей терапии дурвалумабом. В частности, применение ХЛТ при НМРЛ в настоящее время все еще остается не столь частым, и ряд категорий пациентов получают ХЛТ в последовательном режиме (например, ослабленные пациенты с ECOG 1–2). Кроме того, в настоящее время стандартным подходом является оценка эффекта ХЛТ через 1–3 месяца после ее окончания, в то время как наиболее эффективным является максимально раннее начало терапии дурвалумабом. Так, в нашем примере большинство пациентов получили последовательную ХЛТ и начали введение препарата дурвалумаб спустя более 2 недель от последней дозы ЛТ (в приведенном клиническом случае спустя 2 месяца), что, вероятно, могло найти отражение в результатах лечения. Необходимо провести оценку долгосрочных результатов применения данного препарата в условиях реальной практики.

Список литературы

1. *Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2018.*
2. *Antonia S. J. et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. N Engl J Med. 2018; 379: 2342–2350.*
3. *Jhanelle E. Gray, presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; Chicago, IL, USA; May 31 — June 4, 2019, poster 8526.*
4. *O'Rourke N., Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jun 16; (6): CD002140.*
5. *Senan S. et al. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2016; 34: 953–962.*
6. *Vokes E. E. et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol. 2007; 25: 1698–1704.*
7. *Lilenbaum R. et al. A phase II study of induction chemotherapy followed by thoracic radiotherapy and erlotinib in poor risk stage III nonsmall cell lung cancer: Results of CALGB 30605 (Alliance) / RTOG 0972 (NRG), J Thorac Oncol. 2015; 10: 143–147.*
8. *Ahn J. S. et al. Multinational Randomized Phase III Trial With or Without Consolidation Chemotherapy Using Docetaxel and Cisplatin After Concurrent Chemoradiation in Inoperable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: KCSGLU05–04. J Clin Oncol. 2015; 33: 2660–2666.*
9. *Hanna N. et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. J Clin Oncol. 2008; 26: 5755–5760.*
10. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) / Под редакцией В.М. Моисеенко.— М. Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», 2017.— 656 с.*
11. *Клинические рекомендации ESMO. Портал Европейского общества медицинской онкологии. [Электронный ресурс] 10.02.2019. URL: www.esmo.org/Guidelines/ESMO-Guidelines.*
12. *NCCN Guidelines. Non-Small Cell Lung cancer. Version 1,2019 Портал национальной всеобщей онкологической сети nccn.org. [Электронный ресурс], 25/10/2018. URL: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.*
13. *Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Имфинзи® (дурвалумаб) ЛП-005664–180719 от 18.07.2019.*

Для цитирования. Юкальчук Д.Ю., Пономаренко Д.М., Дворниченко В.В., Новопашин А.М. Опыт применения дурвалумаба при III нерезектабельной стадии немелкоклеточного рака легкого в Иркутской области // Медицинский алфавит. Серия «Диагностика и онкотерапия».— 2019.— Т. 3.— 28 (403).— С. 5–8.