

# Современный комплексный подход в лечении местно-распространенного немелкоклеточного рака легких

Докладчик:  
Александр Александрович Волков,  
главный врач, врач-онколог  
ООО «Центр ПЭТ-Технологджи»  
ОП «Центр ядерной медицины г.Уфа»

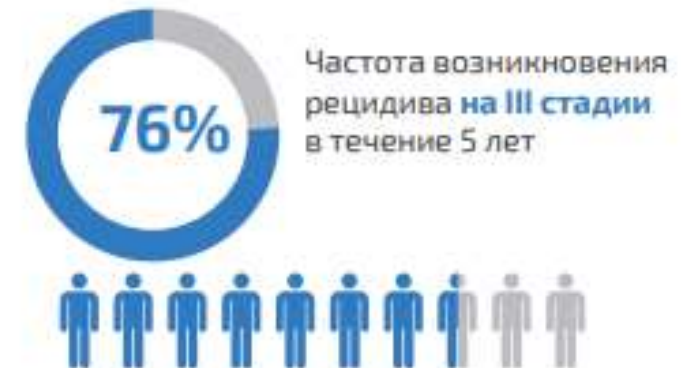
Уфа, 2023

# Основные локализации в структуре смертности ЗНО в РФ в 2022г

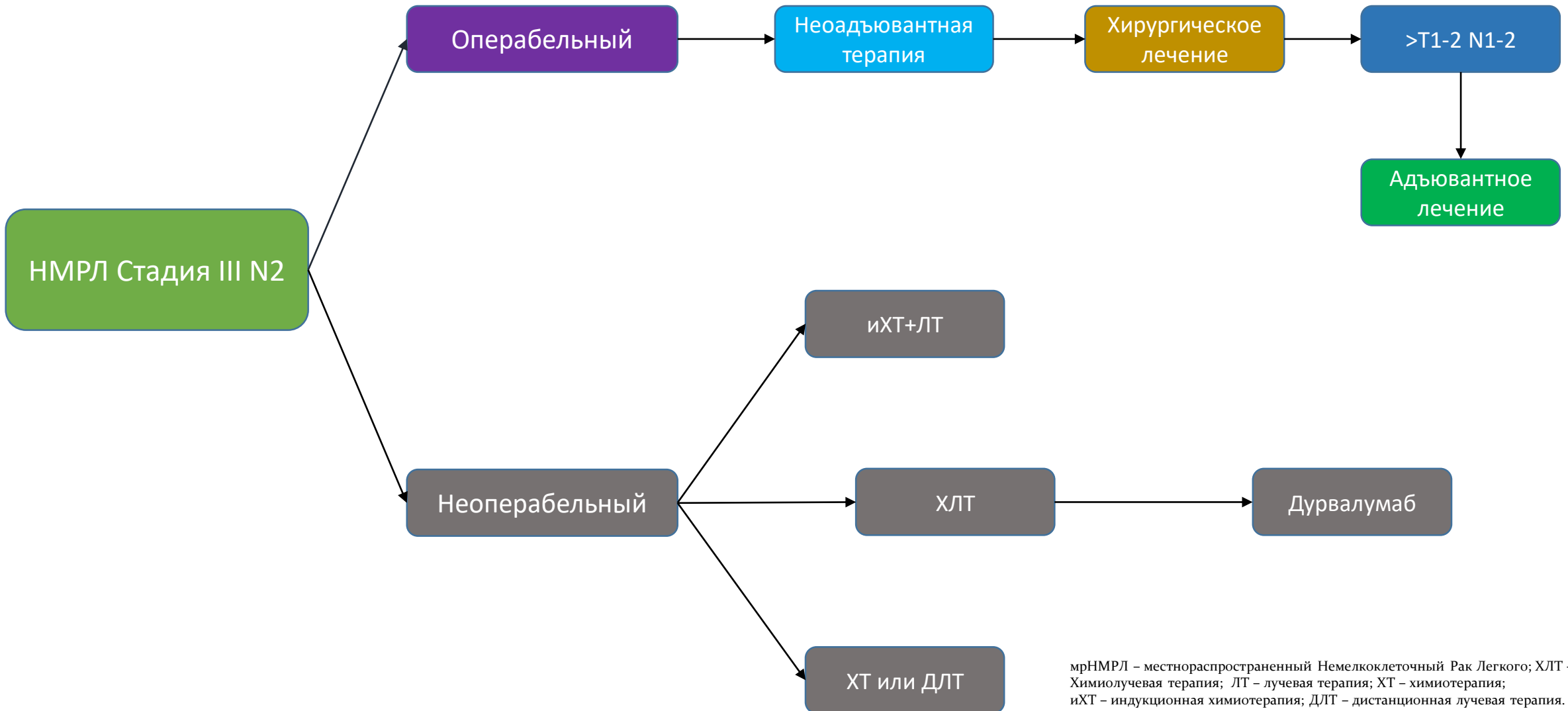
МУЖЧИНЫ			Ранговое место	ЖЕНЩИНЫ		
Локализация ЗНО	абс. число	%		Локализация ЗНО	абс. число	%
Трахея, бронхи, легкое	37006	25,1	1	Молочная железа	20463	15,8
Колоректальный рак	18433	12,5	2	Колоректальный рак	20381	15,8
Желудок	14533	9,8	3	Желудок	10316	8,0
Предстательная железа	13187	8,9	4	Поджелудочная железа	9921	7,7
Поджелудочная железа	9707	6,6	5	Трахея, бронхи, легкое	9448	7,3
Губа, полость рта, глотка	7105	4,8	6	Яичник	7228	5,6
Лимфатическая и кроветворная ткань	6610	4,5	7	Тело матки	6816	5,3
Печень	6597	4,5	8	Лимфатическая и кроветворная ткань	6587	5,1
Почка	4953	3,4	9	Шейка матки	6113	4,7
Пищевод	4940	3,3	10	Печень	4686	3,6
<b>Все ЗНО</b>	<b>147 728</b>			<b>Все ЗНО</b>	<b>129 201</b>	

# Особенности местно-распространенного рака легкого

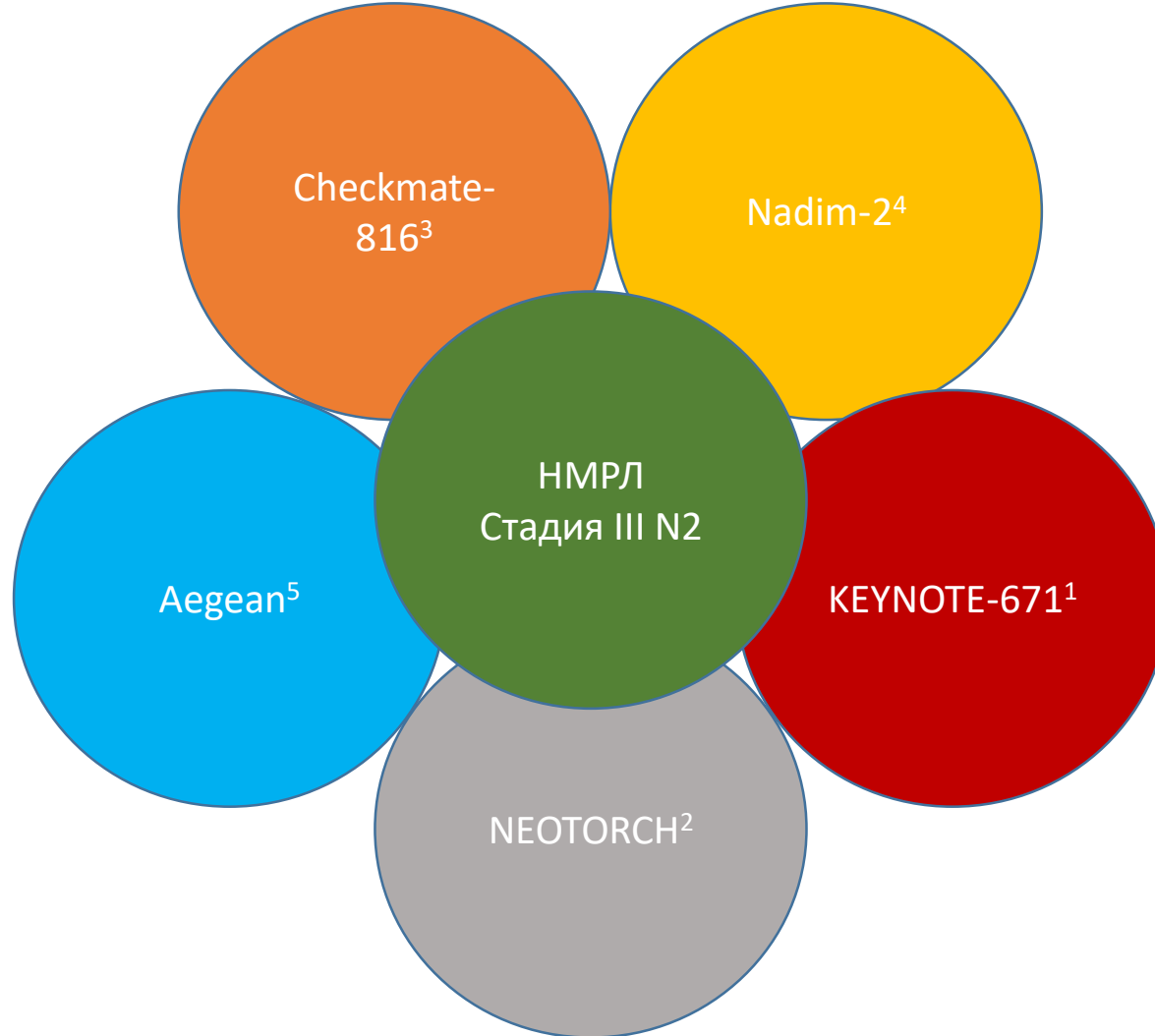
- Встречается в 20% случаев;
- Выполнение оперативного вмешательства при III стадии – остается спорным;
- Большинство пациентов с III стадией считаются неоперабельными;



# Стандартный подход в лечении мрНМРЛ



мрНМРЛ – местнораспространенный Немелкоклеточный Рак Легкого; ХЛТ – Химиолучевая терапия; ЛТ – лучевая терапия; ХТ – химиотерапия; иХТ – индукционная химиотерапия; ДЛТ – дистанционная лучевая терапия.



1. Wakelee. ASCO 2023. Abstr LBA100. Wakelee. NEJM. 2023;[Epub];

2. Shun Lu, Lin Wu, Wei Zhang, et al. J Clin Oncol. 2023; 41 (suppl 36; abstr 425126). DOI 10.1200/JCO.2023.41.36\_suppl.425126.

3. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, et al. N Engl J Med. 2022; 386: 1973-85. DOI: 10.1056/NEJMoa2202170

4. Mariano Provencio et al. J Clin Oncol 40:2924-2933\$

5. Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, et al: AEGEAN: AACR Annual Meeting 2023. Abstract CT005. Presented April 16, 2023.

# Периоперационная терапия при операбельном НМРЛ. Последние рандомизированные исследования с ранними результатами.

Неoadъювантная терапия

Адъювантное лечение

Checkmate-816

vs ХТ

ХТ Ниво ХТ Ниво ХТ Ниво

Nadim-2

vs ХТ

ХТ Ниво ХТ Ниво ХТ Ниво

Keynote-671

Плацебо контролируемое.

ХТ Пембро ХТ Пембро ХТ Пембро

Neotorch

Плацебо контролируемое.

ХТ ТРПЛМ ХТ ТРПЛМ ХТ ТРПЛМ

Aegean

Плацебо контролируемое.

ХТ Дурва ХТ Дурва ХТ Дурва ХТ Дурва

О  
П  
Е  
Р  
А  
Ц  
И  
Я

ХТ по выбору

Ниво 6 мес.

Пембро 12 мес.

ХТ ТРПЛМ ТРПЛМ 12мес.

Дурва 12 мес.

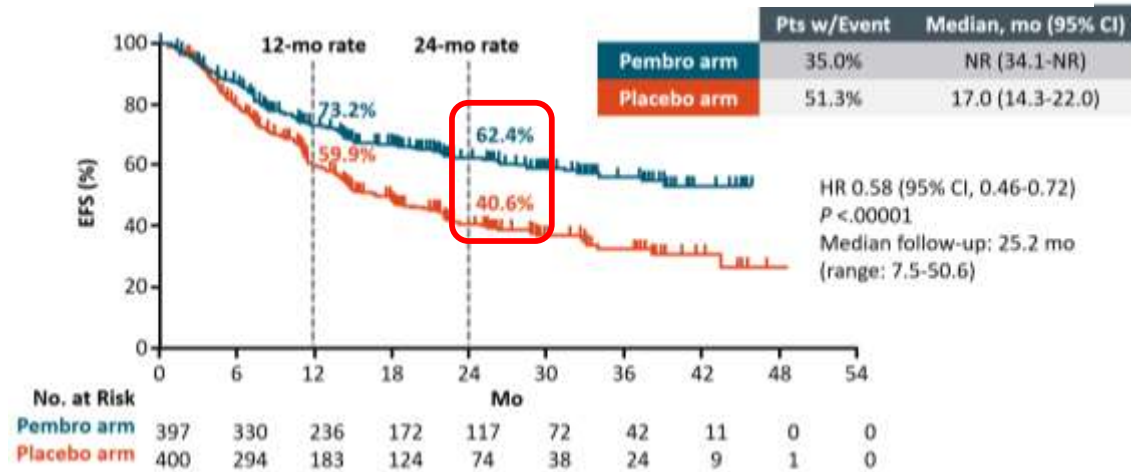
мрНМРЛ – местнораспространенный Немелкоклеточный Рак Легкого; ХТ – химиотерапия; Ниво – ниволумаб; Пембро – пембролизумаб; Дурва – дурвалумаб; ТРПЛМ – торипалимаб.



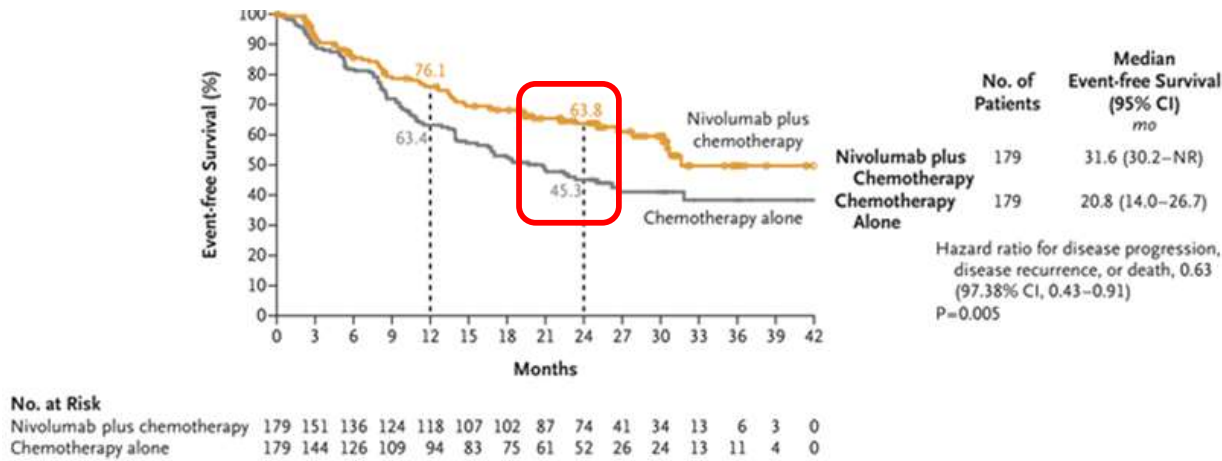
# Выживаемость без прогрессирования (EFS)

## NEOTORCH<sup>2</sup>

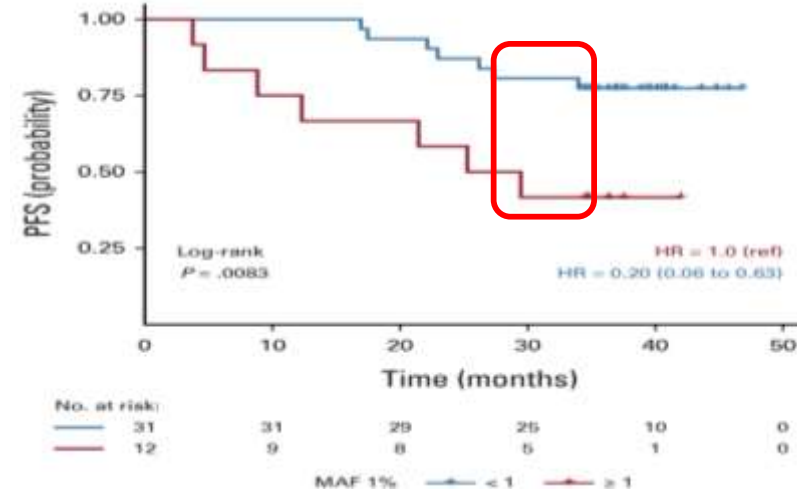
### KEYNOTE-671<sup>1</sup>



### CheckMate-816<sup>3</sup>



### Nadim-2<sup>4</sup>



1. Wakelee. ASCO 2023. Abstr LBA100. Wakelee. NEJM. 2023;[Epub];

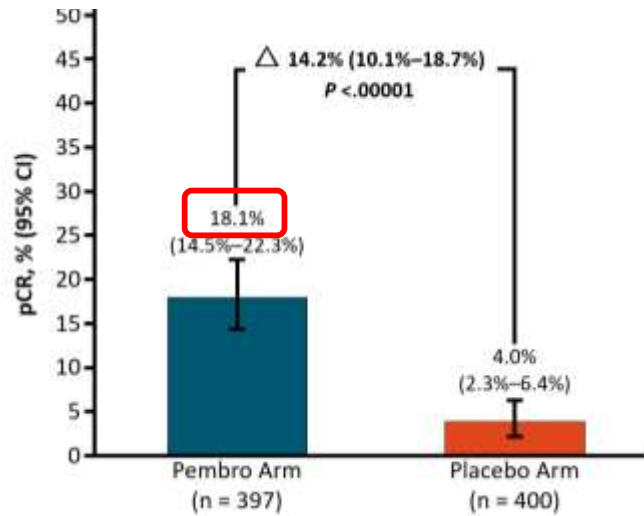
2. Shun Lu, Lin Wu, Wei Zhang, et al. J Clin Oncol. 2023; 41 (suppl 36; abstr 425126). DOI 10.1200/JCO.2023.41.36\_suppl.425126.

3. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, et al. N Engl J Med. 2022; 386: 1973-85. DOI: 10.1056/NEJMoa2202170

4. Mariano Provencio et al. J Clin Oncol 40:2924-2933

# Патоморфологический ответ на терапию (pCR)

## KEYNOTE-671<sup>1</sup>

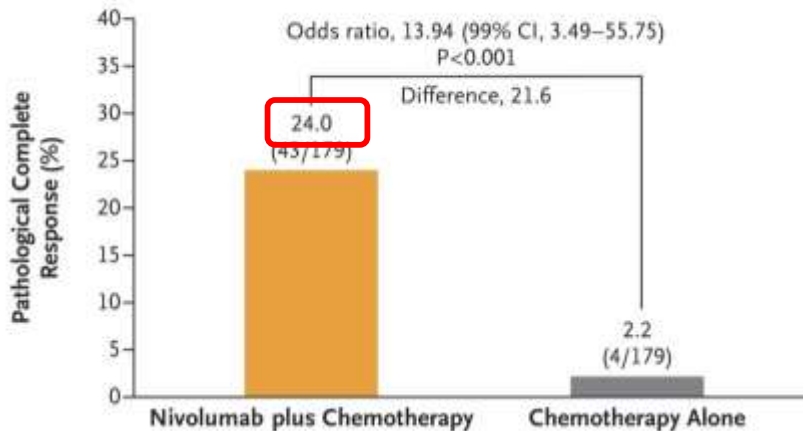


## NEOTORCH<sup>2</sup>

NEOTORCH: Secondary Endpoints		
Key Secondary Endpoints	Toripalimab + CT (n = 202)	Placebo + CT (n = 202)
pCR by BIPR, %	24.8	1.0
Difference, % (95% CI)	23.7 (17.6-29.8; P < .0001)	
Median EFS by IRC, mo	NE	15.5
HR (95% CI)	0.40 (0.271-0.572; P < .0001)	
Median OS, * mo (95% CI)	NE (NE-NE)	30.4 (29.2-NE)
HR (95% CI)	0.62 (0.38-0.999; P = .0502)	
1-yr OS rate, %	94.4	89.6
2-yr OS rate, %	81.2	74.3

\*Median follow-up: 18.25 mo.

## CheckMate-816<sup>3</sup>



## Nadim-2<sup>4</sup>

	NADIM-2 Chemo-ICI arm
Stage	IIIA & IIIB-N2 [TNM8]
ICI	Nivolumab peri-operative
pCR	37%
DFS @ 2 years (HR)	66% (0.48)
OS @ 2 years (HR)	85% (0.40)
No surgery	7%

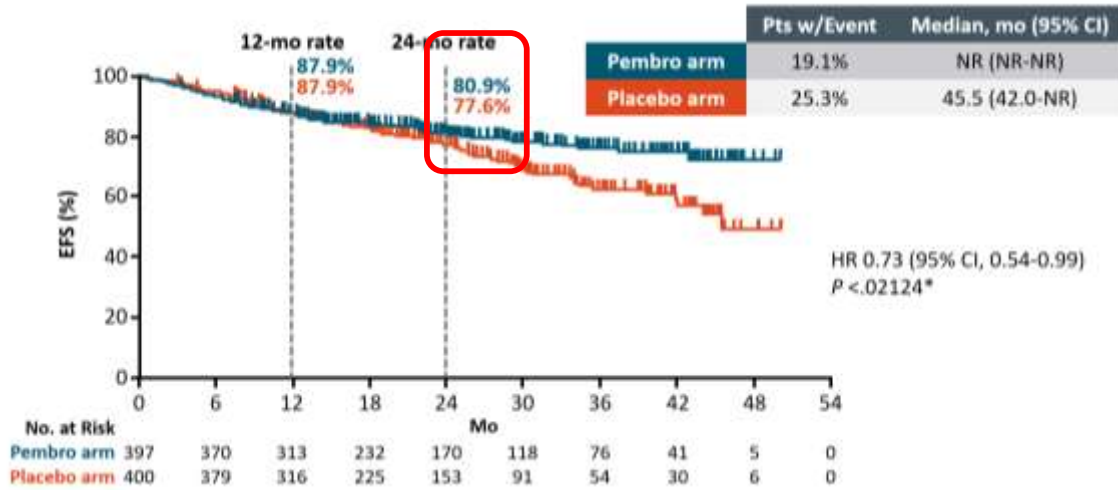
Provencio et al, WCLC 2022, abstr PLO3.12

1. Wakelee. ASCO 2023. Abstr LBA100. Wakelee. NEJM. 2023;[Epub];  
 2. Shun Lu, Lin Wu, Wei Zhang, et al. J Clin Oncol. 2023; 41 (suppl 36; abstr 425126). DOI 10.1200/JCO.2023.41.36\_suppl.425126.  
 3. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, et al. N Engl J Med. 2022; 386: 1973-85. DOI: 10.1056/NEJMoa2202170  
 4. Mariano Provencio et al. J Clin Oncol 40:2924-2933



# Общая выживаемость (OS)

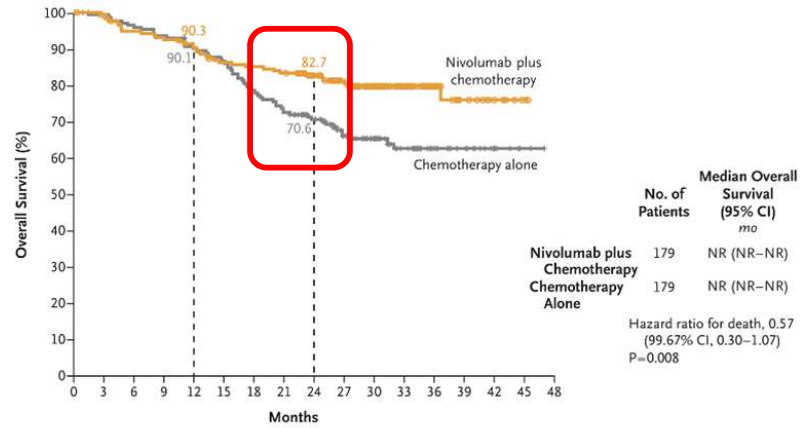
KEYNOTE-671<sup>1</sup>



NEOTORCH<sup>2</sup>

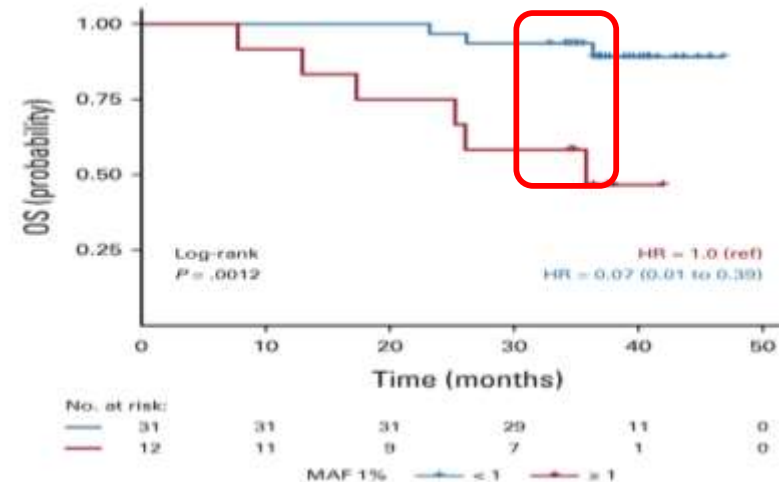


CheckMate-816<sup>3</sup>



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Nivolumab plus chemotherapy	179	176	166	163	156	148	146	143	122	101	72	48	26	16	7	3	0
Chemotherapy alone	179	172	165	161	154	148	133	123	108	80	59	41	24	16	7	2	0

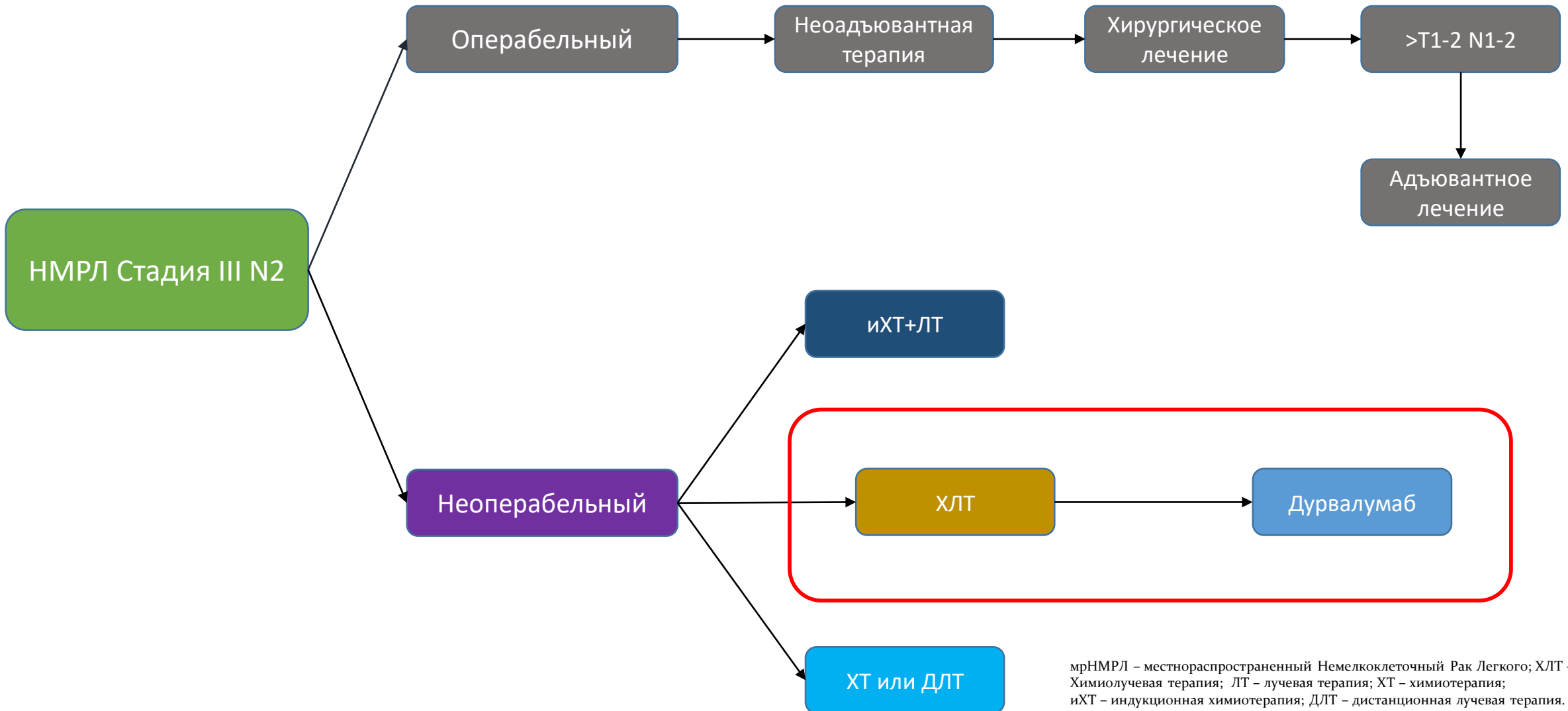
Nadim-2<sup>4</sup>



1. Wakelee. ASCO 2023. Abstr LBA100. Wakelee. NEJM. 2023;[Epub];  
 2. Shun Lu, Lin Wu, Wei Zhang, et al. J Clin Oncol. 2023; 41 (suppl 36; abstr 425126). DOI 10.1200/JCO.2023.41.36\_suppl.425126.  
 3. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, et al. N Engl J Med. 2022; 386: 1973-85. DOI: 10.1056/NEJMoa2202170  
 4. Mariano Provencio et al. J Clin Oncol 40:2924-2933

**Неоперабельные опухоли?**

# Стандартный подход в лечении мрНМРЛ



мрНМРЛ – местнораспространенный Немелкоклеточный Рак Легкого; ХЛТ – Химиолучевая терапия; ЛТ – лучевая терапия; ХТ – химиотерапия; иХТ – индукционная химиотерапия; ДЛТ – дистанционная лучевая терапия.

# Рандомизированное исследование II-III Фазы

## Schema

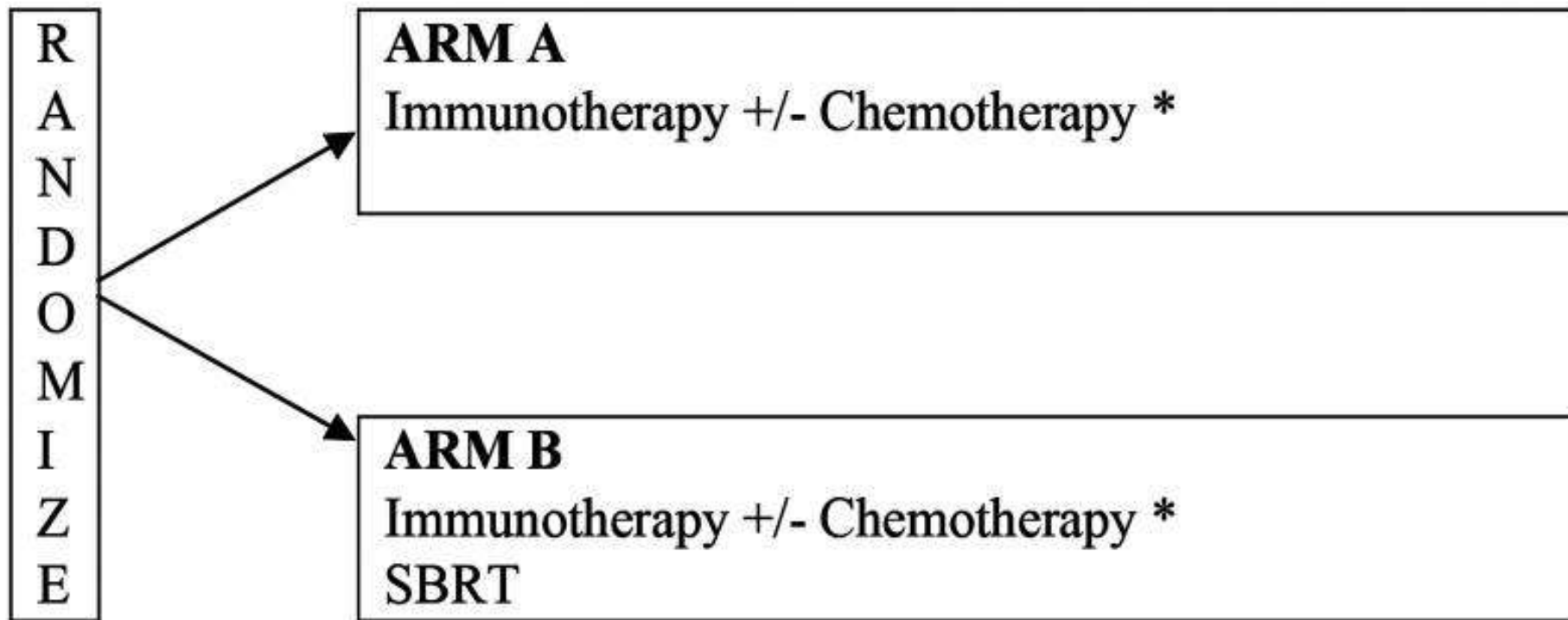
Clin Lung Cancer. Author manuscript; available in PMC 2023 Jul 1.  
Published in final edited form as:  
Clin Lung Cancer. 2022 Jul; 23(5): e317-e320.  
Published online 2022 Apr 30. doi: 10.1016/j.clcc.2022.04.004

PMCID: PMC9634857  
NIHMSID: NIHMS1844315  
PMID: 35812898

ALLIANCE A082002 - A RANDOMIZED PHASE II/III TRIAL OF MODERN IMMUNOTHERAPY-BASED SYSTEMIC THERAPY WITH OR WITHOUT SBRT FOR PD-L1-NEGATIVE, ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER

STEVEN E. SCHILD,<sup>1\*</sup> XIAOFEI WANG,<sup>2</sup> CHRISTINE M. BESTVINA,<sup>3</sup> TERENCE WILLIAMS,<sup>4</sup> GREG MASTERS,<sup>5</sup> ANURAG SINHA,<sup>6</sup> THOMAS E. STINGHCOMBE,<sup>7</sup> JOSEPH K. SALAMA,<sup>7</sup> STEVEN WOLF,<sup>7</sup> TYLER ZEMLA,<sup>8</sup> NARAJUST DUMA,<sup>9</sup> STEPHEN G. CHUN,<sup>10</sup> ARYA AMINI,<sup>4</sup> DAVID KOSZONC,<sup>11</sup> and COLLEEN WATT<sup>12</sup>

\* Author information - Copyright and License information - PMC Disclaimer



## Заключение:

- Неoadъювантная терапия с последующим хирургическим вмешательством остается наиболее эффективным методом лечения у пациентов с операбельным раком легкого;
- Проведение химиоиммунотерапии в неoadъювантном режиме достоверно **увеличивает выживаемость без прогрессирования**, но остается достаточно много спорных моментов касательно влияния на общую выживаемость;
- Химиолучевая терапия с последующим проведением иммунотерапии в поддерживающем режиме остается золотым стандартом лечения неоперабельного опухолевого процесса;
- Результаты каких-либо рандомизированных исследований по использованию иммунопрепаратов в комплексе с классическими цитостатиками в индукционном режиме **в настоящий момент отсутствуют.**



# Клинический случай

## Пациент 3., 78 лет

**Основное заболевание:** С34.3 Периферический рак нижней доли левого легкого cT4cN2cM0 st.IIIb.

Клиническая группа II.

**Осложнение основного:** Хр.анемия 1ст.

**Сопутствующие:** СД 2 типа, инсулин-независимый подтип; ГБ IIIст, 2ст, р.4; Облитерирующий атеросклероз артерий н.. Оклюзия бедренных артерий обеих нижних конечностей (Синдром Лериша-Такаясу). Состояние после баллонной ангиопластики левой передней большеберцовой , поверхностной бедренной артерии со стентированием (10.09.2018), стентирование правой подвздошной артерии 10.2018. Стеноз сонных артерий. ХНМК 2ст.

## Анамнез заболевания:

Болеет с октября 2021, когда появились жалобы на кашель, одышку, обратился в поликлинику по м/ж. 25.11.21г госпитализирован в ЦРБ по м/ж, выполнен рентген ОГК: картина периферического рака нижней доли левого легкого с регионарной лимфаденопатией. Направлен на консультацию в РКОД. Диагноз верифицирован.

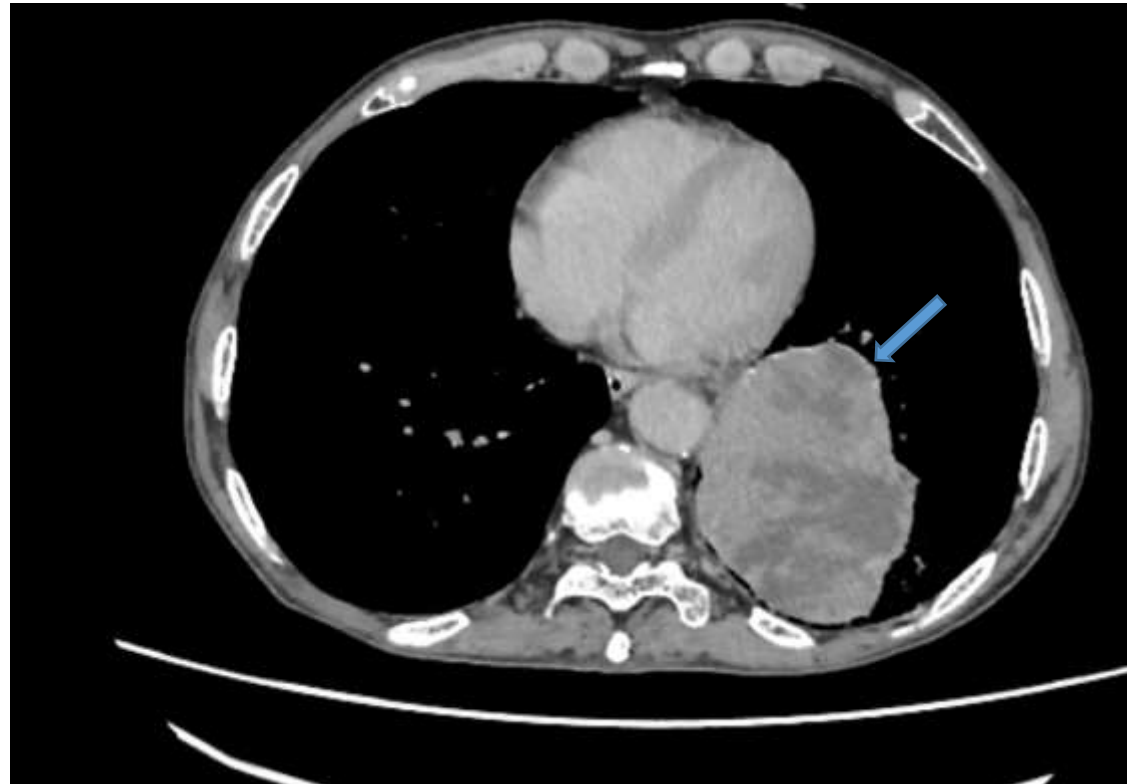
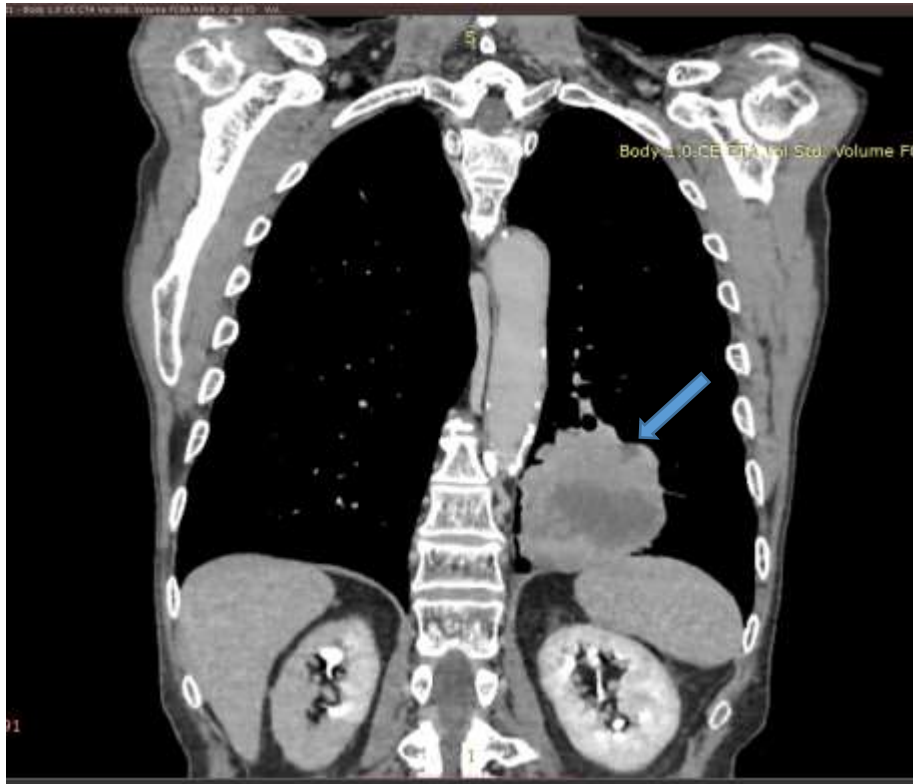
**Гистологические исследования:** Низкодифференцированная немелкоклеточная карцинома лёгкого, вероятнее аденокарцинома, уточнение гистогенеза по данным ИГХ

**ИГХ:** Иммунофенотип соответствует низкодифференцированной плоскоклеточной неороговевающей карциноме лёгкого.

**Сцинтиграфия от 21.12.21г:** патологии не выявлено.

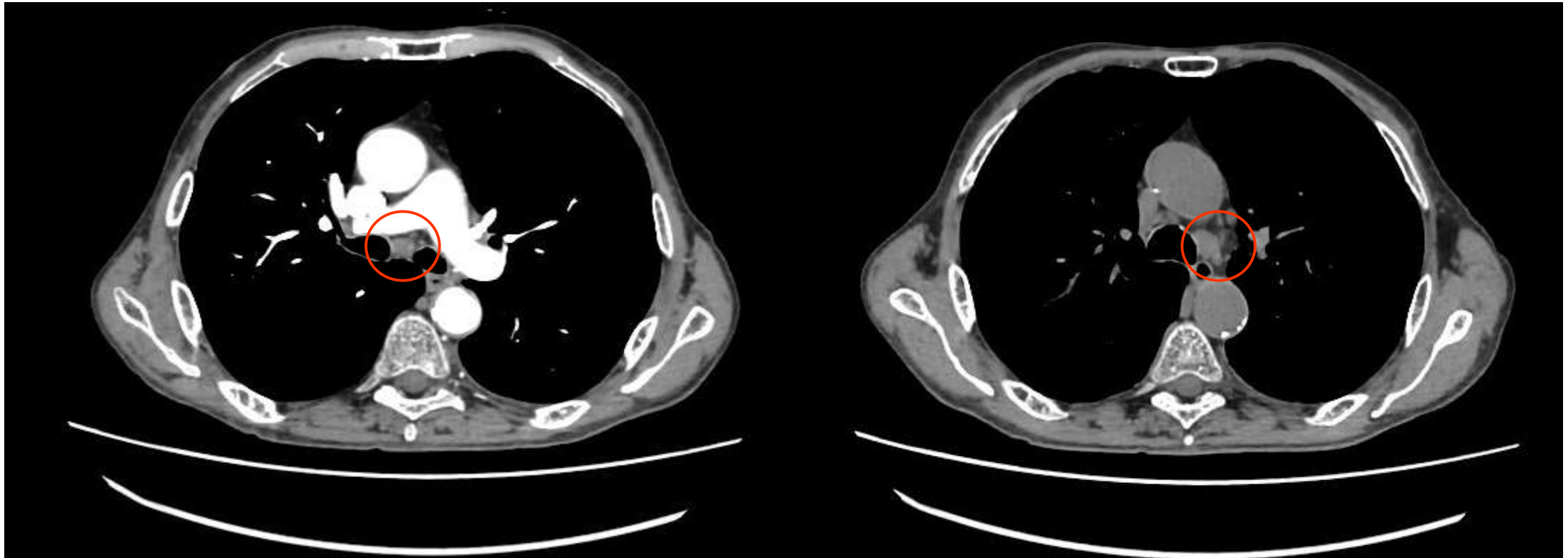
**УЗИ шеи и надключичных л/у от 16.12.21г:** патологии не выявлено.

## Результат КТ от 07.12.2021г.



**КТ ОГК от 07.12.2021:** картина объемного образования нижней доли левого легкого – может соответствовать периферическому VI (размеры **96x101x93мм**). С признаками централизации, инвазией в нижнедолевую ветвь левой легочной вены.

## Результат КТ от 07.12.2021г.



**Лимфаденопатия левого трахеобронхиального (16\*12мм), бифуркационного лимфоузлов (16\*10мм).**



## Анамнез заболевания:

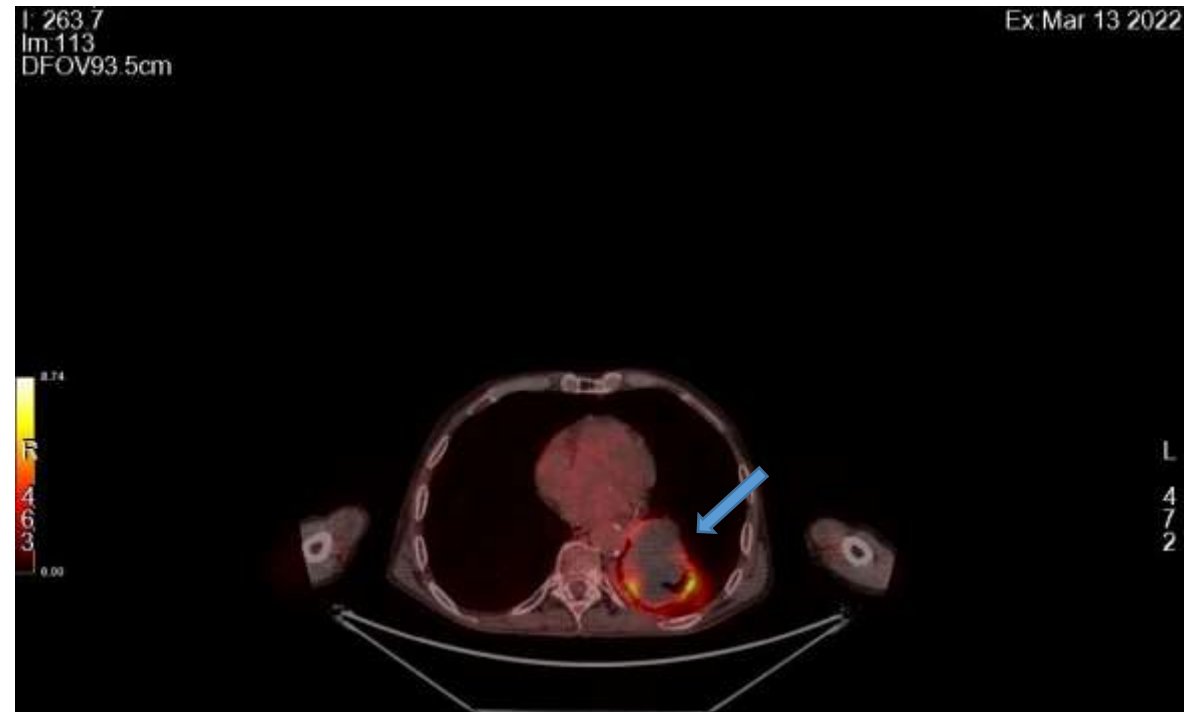
**Осмотрен онкоконсилиумом РКОД**, рекомендовано проведение 3-х курсов индукционной ХТ по схеме ТР раз в 3 недели, с последующей консультацией врача-радиотерапевта. Направлен на лечение в ОП «Центр ядерной медицины г.Уфа» (далее - ЦЯМ).

С 08.02 по 13.03.2022г - проведено 3 курса. Направлен на контрольное ПЭТ/КТ.

\*ТР: схема цитостатической лекарственной терапии с использованием препаратов: паклитаксел и платины.

Волков А.А., главный врач, врач-онколог. Данные личного архива от 24.11.2023г.

## Результат контрольного ПЭТ/КТ от 13.03.2022г.



Состояние после химиотерапии по поводу рака левого легкого.

По ПЭТ/КТ с 18-ФДГ определяется объемное образование в прикорневых отделах нижней доли левого легкого с зоной некроза в центральных отделах, компримирующее бронхи В9,10, размерами до **56х64х53мм** с повышенной метаболической активностью ФДГ по периферии(с-г).

Убедительных данных о наличии метаболически активных отдаленных mts-очагов при настоящем исследовании не выявлено.

Малый плевральный выпот слева.

## Результат контрольного ПЭТ/КТ от 13.03.2022г.



Лимфатические узлы паравазальной, паратрахеальной, бифуркационной и бронхопульмональной групп не увеличены, единичные, с фоновой метаболической активностью ФДГ, до 6мм, SUVmax 2,6.

## Анамнез заболевания:

Проведен еще 1 курс ХТ в прежнем режиме.

Осложнение на фоне основного заболевания и проведения ЛХТ: Хр.анемия 2ст.

**Онкоконсилиум РКОД от 21.04.2022г:** Учитывая результаты представленных исследований в динамике, а также наличие зона распада, выраженную интоксикацию - лучевая терапия не показана, решение вопроса химиотерапии согласовать с химиотерапевтом.

Направлен в ЦЯМ.

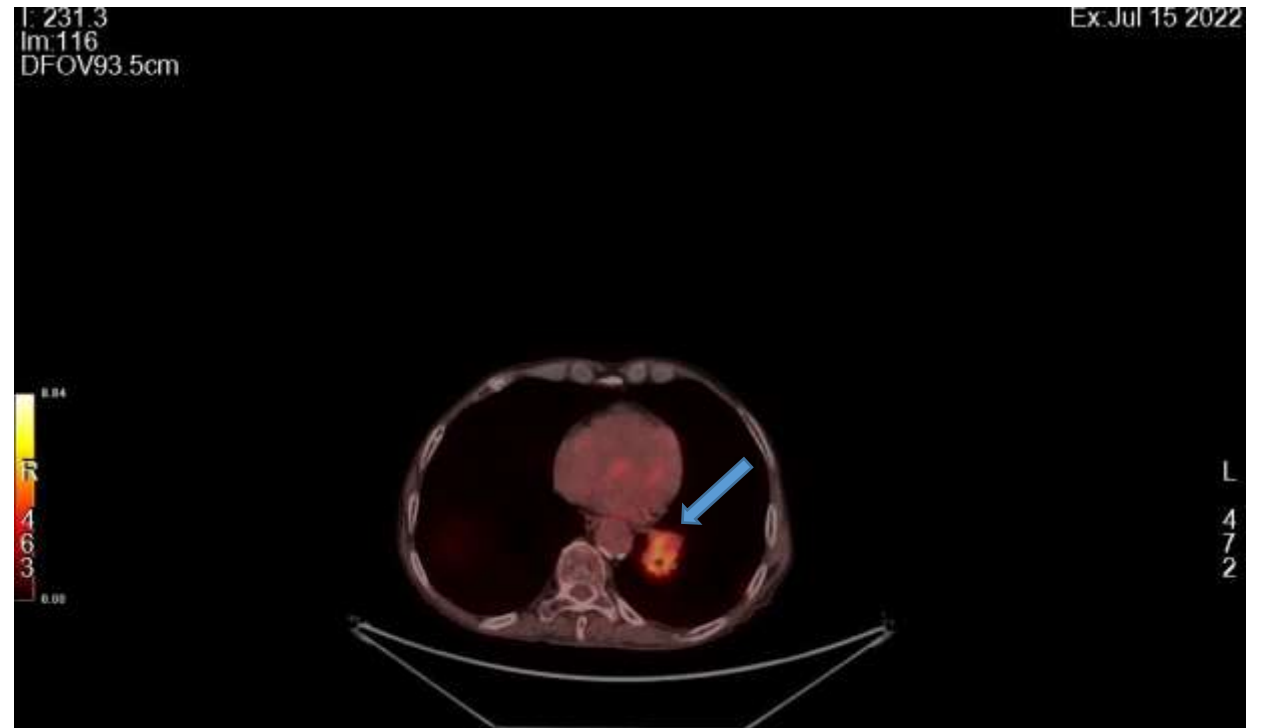
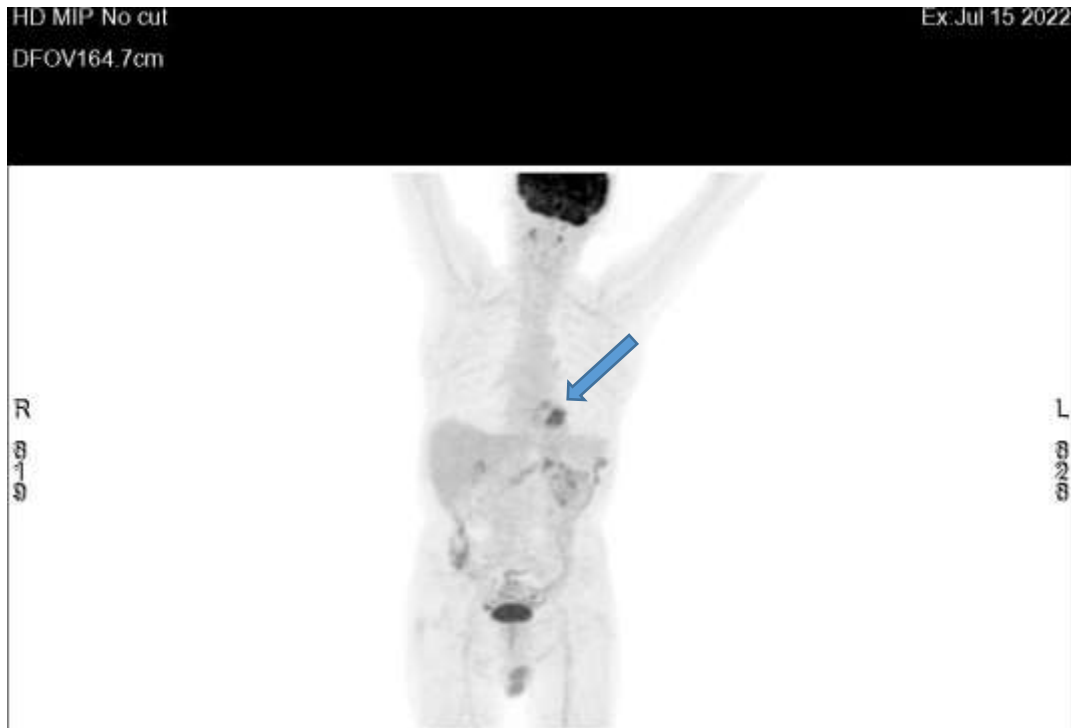
## Анамнез заболевания:

**Осмотрен онкоконсилиумом:** рекомендовано проведение еще 2-х курсов лекарственной химиотерапии по схеме TP с добавлением ингибитора иммунных контрольных точек пембролизумаб, с последующей поддерживающей терапией анти-PD1 препаратом до прогрессирования или непереносимой токсичности.

С 05.05 по 30.06.2023г - проведено 2 курса химиоиммунотерапии + 1 курс пембролизумаб в монорежиме. Направлен на контрольное ПЭТ/КТ.



## Результат контрольного ПЭТ/КТ от 15.07.2022г.



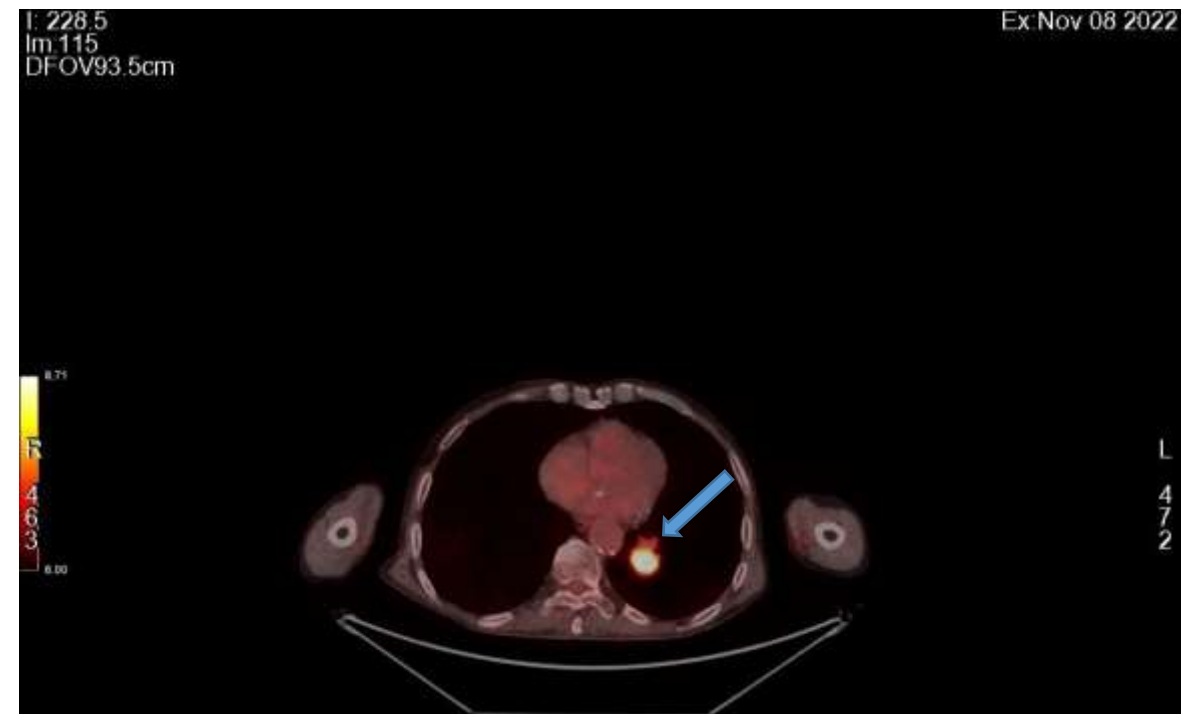
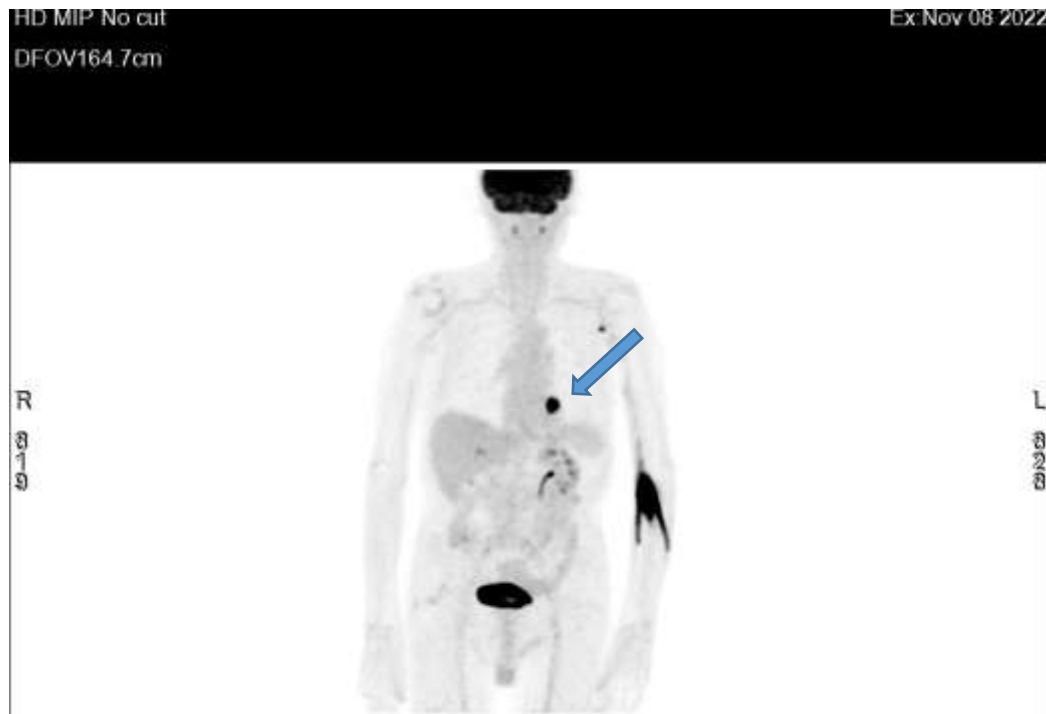
В сравнении с ПЭТ/КТ от 13.03.2022 года: уменьшение размеров объемного образования в прикорневых отделах нижней доли левого легкого до **35x47x38мм** с незначительным снижением уровня метаболической активности ФДГ(с-г). Сохраняется малый плевральный выпот слева. Убедительных данных о наличии метаболически активных отдаленных mts-очагов при настоящем исследовании не выявлено.

## Анамнез заболевания:

С учетом положительной динамики на фоне терапии, лечение продолжено в прежнем режиме.

С 21.07 по 26.10.2023 - проведено еще 5 курсов монотерапии пембролизумаб.

## Результат контрольного ПЭТ/КТ от 08.11.2022г.



В сравнении с ПЭТ/КТ от 15.07.2022 года- отрицательная динамика: отмечается значительный рост уровня метаболической активности ФДГ в образовании прикорневых отделов нижней доли левого легкого (с-р) (размерами до **25x30x33мм**). Убедительных данных о наличии метаболически активных отдаленных mts-очагов при настоящем исследовании не выявлено. Малый плевральный выпот слева.

## Анамнез заболевания:

Картина стабилизации процесса.

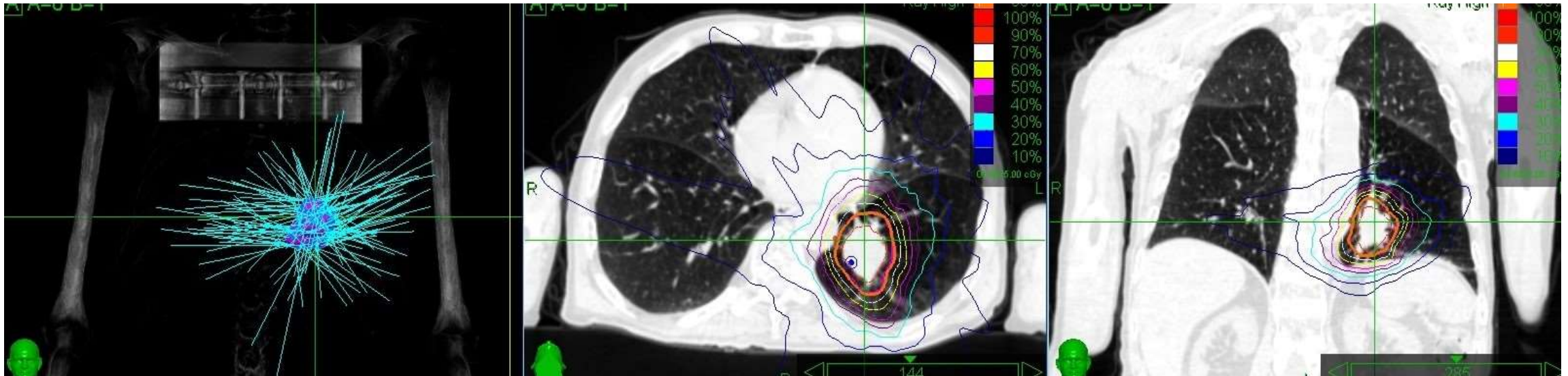
Осмотрен онкоконсилиумом: С учетом нарастающей активности в опухоли рекомендовано рассмотреть проведение стереотаксической радиотерапии на системе КиберНож (КН). Назначена плановая дата госпитализации.

С 16.11 по 26.12.2022г - проведено еще 3 курса моноиммунотерапии пембролизумаб.

## Подготовка к лечению на системе КН:

13.01.2023г выполнены серии топометрической СКТ ОГК на выдохе, на вдохе и при свободном дыхании, с использованием фиксирующих средств.

13.01.2023г проведена симуляция плана лечения с определением режима слежения за опухолью: Xsight\_Lung.





## Лечение на системе КН:

С 16.01.2023г по 20.01.2023г проведено 5 сеансов стереотаксической радиотерапии на ЛУЭ «Кибер-нож» в режиме гипофракционирования в соответствии с планом. К мишени объемом 49,059 см<sup>3</sup> в нижней доле левого лёгкого подведена РОД-11Гр, 5 фракции, СОД-55Гр по 80% изодозной линии, покрытие 95%. Доза на критические структуры в пределах толерантных значений. Лечение перенес удовлетворительно.



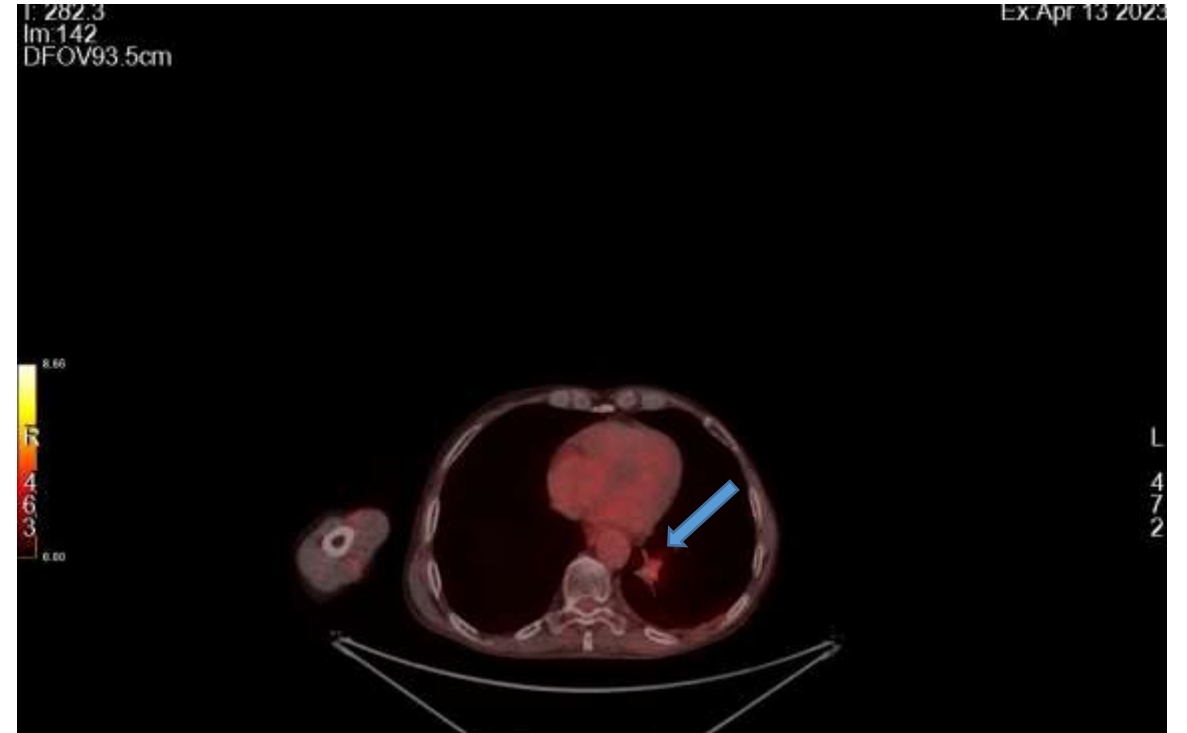
## Поддерживающая ИТ:

С учетом отсутствия явной картины прогрессирования заболевания, онкоконсилиумом рекомендовано продолжить иммунотерапию в прежнем режиме.

С 25.01 по 30.03.2023г проведено еще 4 курса.

Направлен на контрольное ПЭТ/КТ.

## Результат контрольного ПЭТ/КТ от 13.04.2023г.



В сравнении с ПЭТ/КТ от 8.11.2022 года:

- уменьшение размеров образования в нижней доле левого легкого со снижением уровня метаболической активности ФДГ(с-г);
- появление нечетко очерченного метаболически слабо активного очага в переднем отрезке 5 ребра слева (неспецифический? mts?);
- малый плевральный выпот слева.

## Результат контрольного ПЭТ/КТ от 13.04.2023г.



В сравнении с ПЭТ/КТ от 8.11.2022 года:

- уменьшение размеров образования в нижней доле левого легкого со снижением уровня метаболической активности ФДГ(с-г);
- появление нечетко очерченного метаболически слабо активного очага в переднем отрезке 5 ребра слева (неспецифический? mts?);
- малый плевральный выпот слева.

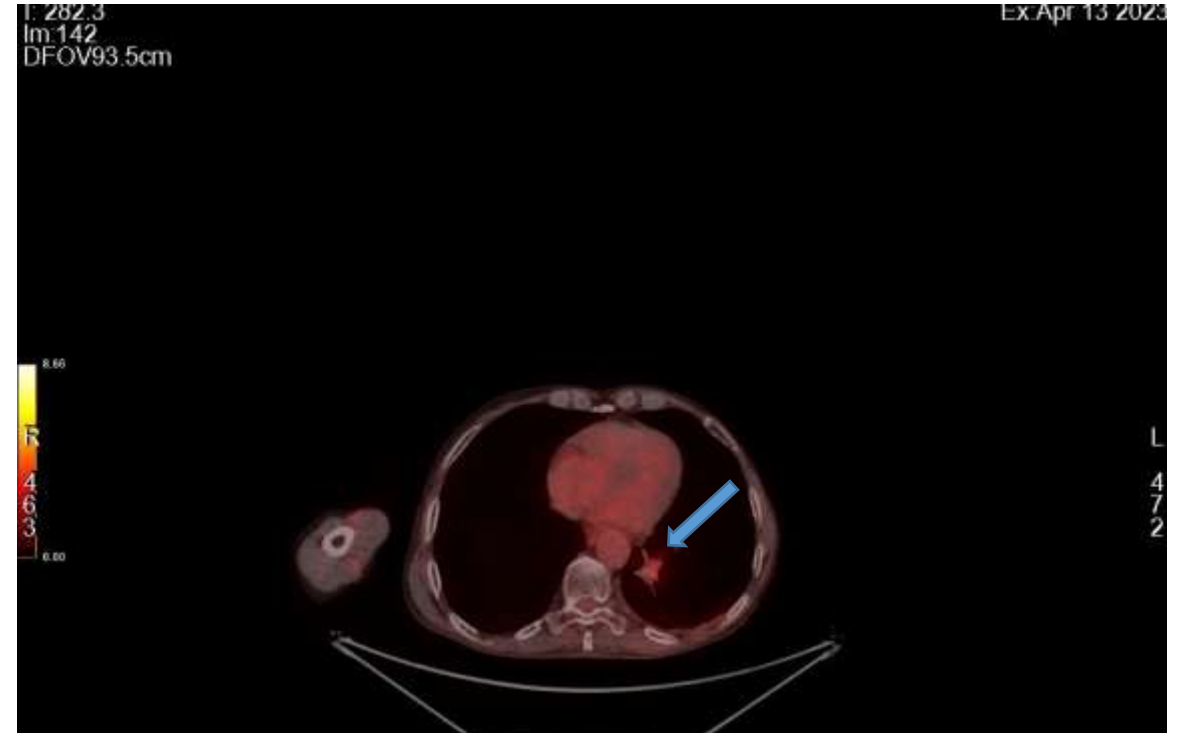
## Поддерживающая ИТ:

С учетом отсутствия явной картины прогрессирования заболевания, онкоконсилиумом рекомендовано продолжить иммунотерапию в прежнем режиме.

С 20.04 по 15.09.2023г проведено еще 8 курсов.

Направлен на контрольное ПЭТ/КТ.

## Результат контрольного ПЭТ/КТ от 29.09.2023г.



По ПЭТ/КТ с 18-ФДГ определяется фоновое образование в прикорневых отделах нижней доли левого легкого(с-г). Убедительных данных о наличии метаболически активных отдаленных mts-очагов при настоящем исследовании не выявлено.

Малый плевральный выпот слева.

В сравнении с ПЭТ/КТ от 13.04.2023 года- без отрицательной динамики.



## Поддерживающая ИТ:


Планируется довести лечение до 2-х лет, с последующим рассмотрением перевода пациента под диспансерное наблюдение по месту жительства.

Нежелательных явлений в процессе терапии не отмечалось.

## Резюме:

- ✓ При длительном наблюдении комбинированная химиоиммуноterapia в сочетании с лучевой терапией всё же сохраняет преимущество в выживаемости;
- ✓ Клинический пример отчетливо демонстрирует выигрыш от использования комплексного лечения в качестве стандартного подхода у пациентов с плоскоклеточным НМРЛ;
- ✓ Проведенная лекарственная терапия демонстрирует управляемый профиль безопасности;
- ✓ НО, данная тактика требует доказательной базы, проведения многоцентрового рандомизированного исследования с участием разной категории больных.

## По интересующим вопросам

 Главный врач, врач-онколог  
Александр Александрович Волков  
[aavolkov58rus@yandex.ru](mailto:aavolkov58rus@yandex.ru)  
8-962-390-88-58

ОП «Центр ядерной медицины г. Уфа»  
г. Уфа, ул. Рихарда Зорге, д. 58, стр. 2  
+7 (800) 70-70-300  
[pet@pet-net.ru](mailto:pet@pet-net.ru)

