

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-32-40>

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО, ПОЛУЧИВШИХ ОДНОВРЕМЕННУЮ ХИМИОЛУЧЕВУЮ ТЕРАПИЮ

А.Е. Глухарева¹, Г.В. Афонин¹, Л.Ю. Гривцова¹, С.А. Иванов^{1, 2}, А.Д. Каприн^{2–4}¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10;²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;⁴Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3Контакты: Анастасия Евгеньевна Глухарева gluharevaa78@gmail.com

Введение. Лидирующие позиции в структуре онкологической смертности по-прежнему занимает рак легкого. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) составляет 85 % всех случаев рака легкого, распространенный нерезектабельный процесс диагностируют у 40 % пациентов. Стандартом лечения данной категории пациентов является химиолучевая терапия, позволяющая улучшить результаты локального контроля и общей выживаемости. В России на долю химиолучевой терапии приходится около 4 % всех методов лечения. Возможно, это связано с развитием высокой токсичности при использовании данного метода и, как следствие, ухудшением параметров качества жизни пациентов.

Цель исследования — анализ качества жизни пациентов с местно-распространенным НМРЛ при проведении одновременной химиолучевой терапии в сочетании с сопроводительной иммунотерапией и без нее.

Материалы и методы. В исследование включены 60 пациентов с местно-распространенным НМРЛ. Пациенты в группе исследования ($n = 30$) получали радикальный курс одновременной химиолучевой терапии с применением сопроводительной иммунотерапии препаратом азоксимера бромид. Пациентам в контрольной группе ($n = 30$) проводили курс одновременной химиолучевой терапии в стандартном режиме. Выполнена оценка критериев качества жизни пациентов с использованием опросников EORTC QLQ-LC13, EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30.

Результаты. В группе исследования продемонстрировано улучшение большей части параметров качества жизни и снижение выраженности симптоматики по сравнению с контрольной группой.

Заключение. Исследование продемонстрировало тенденцию к снижению гематологической токсичности и улучшению параметров качества жизни пациентов с НМРЛ, что позволяет рассматривать возможность применения сопроводительной иммунотерапии в комбинации с химиолучевым лечением в качестве дополнительной лечебной опции, позволяющей улучшить качество жизни пациентов и переносимость проводимого лечения.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, иммунотерапия, химиолучевая терапия, качество жизни

Для цитирования: Глухарева А.Е., Афонин Г.В., Гривцова Л.Ю. и др. Сопроводительная иммунотерапия и качество жизни пациентов с местно-распространенным немелкоклеточным раком легкого, получивших одновременную химиолучевую терапию. MD-Onco 2024;4(4):32–40.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-32-40>

ACCOMPANYING IMMUNOTHERAPY AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER WHO RECEIVED SIMULTANEOUS CHEMORADIOTHERAPY

A.E. Glukhareva¹, G.V. Afonin¹, L.Yu. Grivtsova¹, S.A. Ivanov^{1, 2}, A.D. Kaprin^{2–4}¹A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre — branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia; 10 Marshala Zhukova St., Obninsk 249031, Russia;²Peoples' Friendship University of Russia n. a. Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;³National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia;

⁴P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Anastasia Evgenyevna Glukhareva gluharevaa78@gmail.com

Background. Lung cancer continues to be in the leading positions in mortality among all malignant neoplasms; 85 % of all cases are non-small cell lung cancer (NSCLC), and in 40 % of patients the process is diagnosed at a common unresectable stage. Chemoradiotherapy is the standard of treatment for this category of patients, which allows to improve the results of local control and overall survival. In Russia, chemoradiotherapy accounts for about 4 % of all treatment methods. Perhaps this is due to high toxicity of this method and, as a result, a deterioration in quality of life of patients.

Aim. To assess the quality of life of patients with locally advanced NSCLC during simultaneous chemoradiotherapy in combination with and without accompanying immunotherapy.

Materials and methods. The study included 60 patients with locally advanced NSCLC. The study group ($n = 30$) received a radical course of simultaneous chemoradiotherapy with the use of accompanying immunotherapy with azoximer bromide. Patients in the control group ($n = 30$) underwent a course of simultaneous chemoradiotherapy in the standard mode. We evaluated the criteria of quality of life in patients using questionnaires EORTC QLQ-LC13, EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30.

Results. In the study group, an improvement in most of the parameters of quality of life and a decrease in the severity of symptoms were demonstrated compared with the control group.

Conclusion. The study demonstrated a tendency to reduce hematological toxicity and improve the quality of life of patients with NSCLC. This allows us to consider the possibility of using accompanying immunotherapy in combination with chemoradiotherapy as an additional therapeutic option that improves the quality of life of patients and the tolerability of the treatment.

Keywords: non-small cell lung cancer, immunotherapy, chemoradiotherapy, quality of life

For citation: Glukhareva A.E., Afonin G.V., Grivtsova L.Yu. et al. Accompanying immunotherapy and quality of life in patients with locally advanced non-small cell lung cancer who received simultaneous chemoradiotherapy. MD-Onco 2024;4(4):32–40. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-32-40>

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в мире в целом и в нашей стране в частности рак легкого по-прежнему занимает ведущие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности [1]. На момент диагностики у 27,9 % пациентов выявляют III стадию заболевания и у 42,2 % — IV стадию [1]. Лекарственная и химиолучевая терапия (ХЛТ) являются стандартом лечения пациентов с распространенными формами рака легкого [2].

Пациенты с местно-распространенным нерезектабельным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) относятся к группе плохого прогноза и нуждаются в более эффективных методах противоопухолевого лечения. Комплексная ХЛТ, применяемая в данном случае, обладает выраженными побочными эффектами, в частности значительной гематологической токсичностью, что вносит негативный вклад в эффективность терапии и, безусловно, отрицательно сказывается на качестве жизни пациентов [3].

Улучшение/сохранение качества жизни наряду с увеличением выживаемости и времени до прогрессирования являются одними из основных задач при лечении больных с нерезектабельным раком легкого. Сохранение качества жизни на высоком уровне в настоящее время служит критерием эффективности лечения наряду с выживаемостью. Оценка качества жизни до начала лечения может иметь прогностическое значение в отношении прогноза заболевания и исхода лечения [3–6].

В качестве одного из возможных способов снижения побочных явлений комплексной терапии, в част-

ности гематологической и гепатотоксичности, и, как следствие, улучшения качества жизни онкологического пациента может рассматриваться иммунотропная терапия препаратами, разрешенными к применению у онкологических пациентов.

Цель исследования — проанализировать качество жизни пациентов с местно-распространенным нерезектабельным НМРЛ, получавших комплексное (химиолучевое) лечение в комбинации с сопроводительной иммунотерапией и без нее.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 60 пациентов с местно-распространенным нерезектабельным НМРЛ (IIIB–IIIC стадии). Медиана возраста составила 57 лет. Преобладали пациенты с плоскоклеточным типом рака легкого.

Пациенты в группе исследования ($n = 30$) получали одновременную ХЛТ: 2 цикла полихимиотерапии, после контрольного обследования (компьютерной томографии органов грудной клетки с внутривенным контрастированием) — радикальный курс одновременной ХЛТ, включающий 2 цикла химиотерапии на основе препаратов платины и конформную дистанционную лучевую терапию в конвенциональном режиме до суммарной очаговой дозы 60 Гр. Схемы химиотерапии были следующими. При аденокарциноме пациенты получали цисплатин 75 мг/м² в 1-й день + пеметрексед 500 мг/м² в 1-й день (цикл 21 день), при плоскоклеточном типе рака — паклитаксел 175–225 мг/м² в 1-й день +

карбоплатин AUC5–7 в 1-й день (цикл 21 день). Сопроводительная иммунотерапия представляла собой введение препарата азоксимера бромид по следующей схеме: в течение 10 дней инъекции азоксимера бромида по 12 мг внутримышечно до начала лечения – ежедневно, перед 2-м курсом полихимиотерапии – перерыв 11 дней, затем в течение 10 дней по 12 мг азоксимера бромида внутримышечно через день, далее перед началом ХЛТ – перерыв 11 дней, затем в течение 10 дней по 12 мг азоксимера бромида внутримышечно через день и непосредственно во время ХЛТ – по 12 мг азоксимера бромида + 100 мл NaCl внутривенно капельно 2 раза в неделю в течение всего курса лечения. В качестве прототипа схемы введения препарата азоксимера бромид взяли схему его введения из предыдущих исследований по лечению распространенного и локализованного НМРЛ [7].

Пациенты контрольной группы ($n = 30$) получали аналогичный курс лечения без применения сопроводительной иммунотерапии.

Рандомизацию пациентов провели в соотношении 1:1 с помощью рандомизационного листа, заполняющегося независимым экспертом. Пациенты получали лечение на базе отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала НМИЦ радиологии.

У всех пациентов оценивали качество жизни с использованием опросников Европейской организации по исследованию и лечению рака легкого (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer, EORTC QLQ-LC13, EORTC QLQ-C30) и Европейского опросника оценки качества жизни (European Quality of Life Questionnaire, EQ-5D-5L).

Опросники заполнялись в разный временной период лечения. Выделены 4 контрольные точки: точка 0 – до начала лечения, 1 – перед 1-м курсом полихимиотерапии, 2 – перед началом радикального курса ХЛТ, 3 – при завершении ХЛТ (рис. 1).

Опросник EORTC QLQ-LC13, адаптированный для больных раком легкого, содержит 13 вопросов о наличии/отсутствии таких симптомов, как кровохарканье, кашель, одышка при ходьбе, одышка в покое, болезненность в горле или языке, одышка при подъеме по лестнице, боль в грудной клетке, затруднения при глотании, покалывания в руках и стопах, боль в других частях тела, выпадение волос, боль в руке/плече, прием лекарственных препаратов от боли, на протяжении последней недели. Степень выраженности симптомов оценивается от 1 до 4: 1 – отсутствие симптома, 2 – слегка выражен, 3 – существенно, 4 – очень сильно.

Опросник EQ-5D-5L предназначен для оценки состояния здоровья в целом и включает оценку пациентом способности ухода за собой, подвижности, боли/дискомфорта, привычной повседневной деятельности, наличия тревоги/депрессии на данный момент (степень выраженности проблемы или ее отсутствие – от 1 до 3). Кроме того, в другой части опросника пациент отмечает состояние своего здоровья на данный момент на визуальной аналоговой шкале (ВАШ) – от 0 до 100: наилучшее состояние – 100, наихудшее состояние – 0.

Опросник EORTC QLQ-C30 состоит из 30 вопросов, касающихся здоровья пациента, 28 из них оцениваются также от 1 до 4: 1 – отсутствие симптома, 2 – слегка выражен, 3 – существенно, 4 – очень сильно. Два последних вопроса («Как бы Вы оценили в целом Ваше здоровье за последнюю неделю?» и «Как бы Вы оценили в целом Ваше качество жизни за последнюю

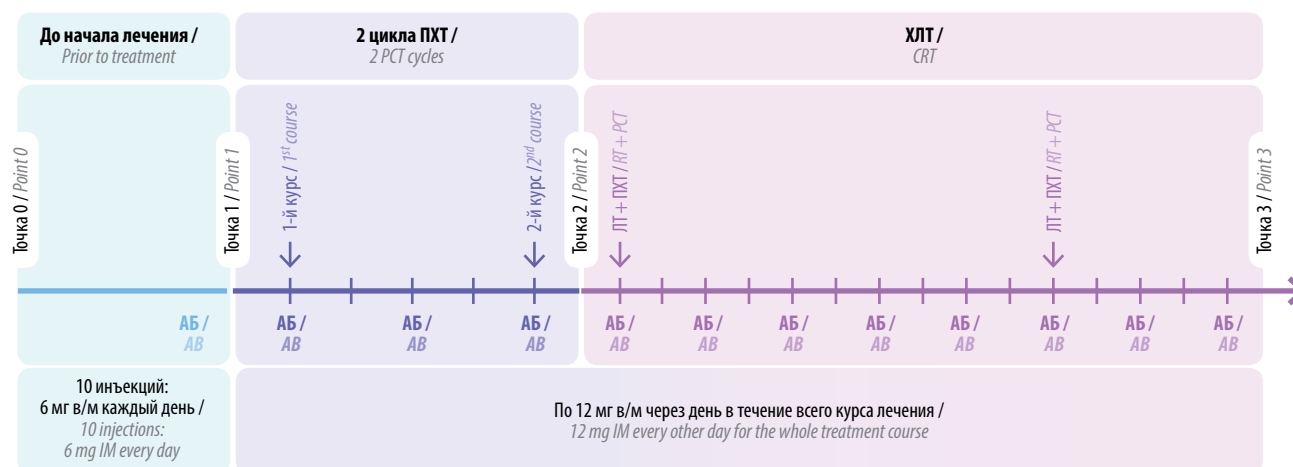


Рис. 1. Контрольные точки оценки параметров качества жизни пациентов. ПХТ – полихимиотерапия; ЛТ – лучевая терапия; ХЛТ – химиолучевая терапия; АБ – применение азоксимера бромида; в/м – внутримышечно

Fig. 1. Control points for assessing quality of life parameters of patients. PCT – polychemotherapy; RT – radiotherapy; CRT – chemoradiotherapy; AB – Azoximer Bromide administration; IM – intramuscularly

неделю?») оцениваются от 1 до 7: 1 — очень плохое, 7 — отличное.

Данные по результирующим показателям опросников EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 и ВАШ EQ-5D-5L представлены в виде медиан и межквартильных интервалов.

Изменение каждого показателя при визитах 1, 2 и 3 относительно исходного уровня анализировали с помощью ковариационного анализа (ANCOVA на рангах) с исходным уровнем показателя в качестве ковариаты. Различия между исследуемыми группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Кроме того, проведена оценка гематологической токсичности в исследуемых группах по шкале CTCAE v.5. Статистические расчеты выполняли с помощью онлайн калькулятора Medstatistic. Различия между исследуемыми группами считали имеющими тенденцию к достижению статистической значимости при $p < 0,1$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Мы сопоставили показатели качества жизни пациентов с местно-распространенным НМРЛ, которым проводилось комбинированное химиолучевое лечение в сопровождении иммунотропной терапии препаратом азоксимера бромид и, соответственно, без нее. Резуль-

таты анализа представлены в виде графиков, отражающих динамику основных оцениваемых критериев качества жизни в анализируемых группах (рис. 2–5).

Согласно результатам проведенного анализа после курса азоксимера бромида еще до начала проведения ХЛТ (точка 1) достоверно улучшились показатели физического функционирования (см. рис. 2) и снизилась выраженность таких симптомов, как боль и затруднение при глотании, по сравнению с группой контроля (см. рис. 3, 4).

В точках 2 и 3 отмечено ухудшение большей части параметров качества жизни и рост выраженности симптомов в группе контроля. В группе пациентов, получавших сопроводительную иммунотерапию, эти изменения менее выражены. Также в точке 3 группы значительно различаются по уровню физического функционирования, общего здоровья, финансовых трудностей и ролевого функционирования (см. рис. 2, 3, 5). После завершения химиолучевого лечения (точка 3) в группе пациентов, получавших азоксимера бромид в качестве сопроводительной иммунотерапии, менее выражены симптомы тошноты, утомляемости, бессонницы, боли, потери аппетита, одышки, кашля, запоров, затруднения при глотании, кровохарканья, периферической нейропатии, боли в груди, стоматита, облысения (см. рис. 3, 4).

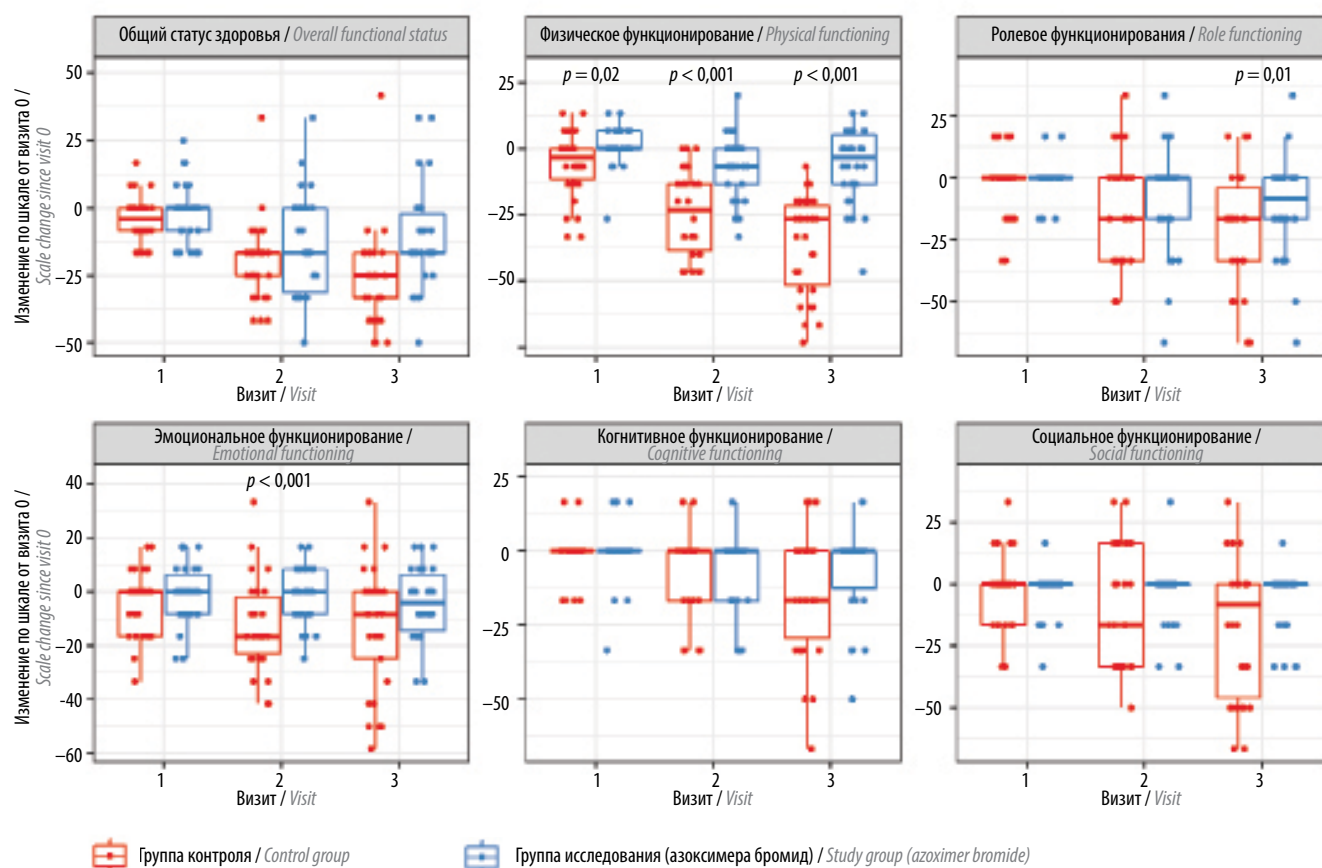


Рис. 2. Результаты анализа качества жизни по опроснику EORTC QLQ-C30 (общий статус и функционирование)

Fig. 2. Results of analysis of quality of life according to EORTC QLQ-C30 (global status and functioning)

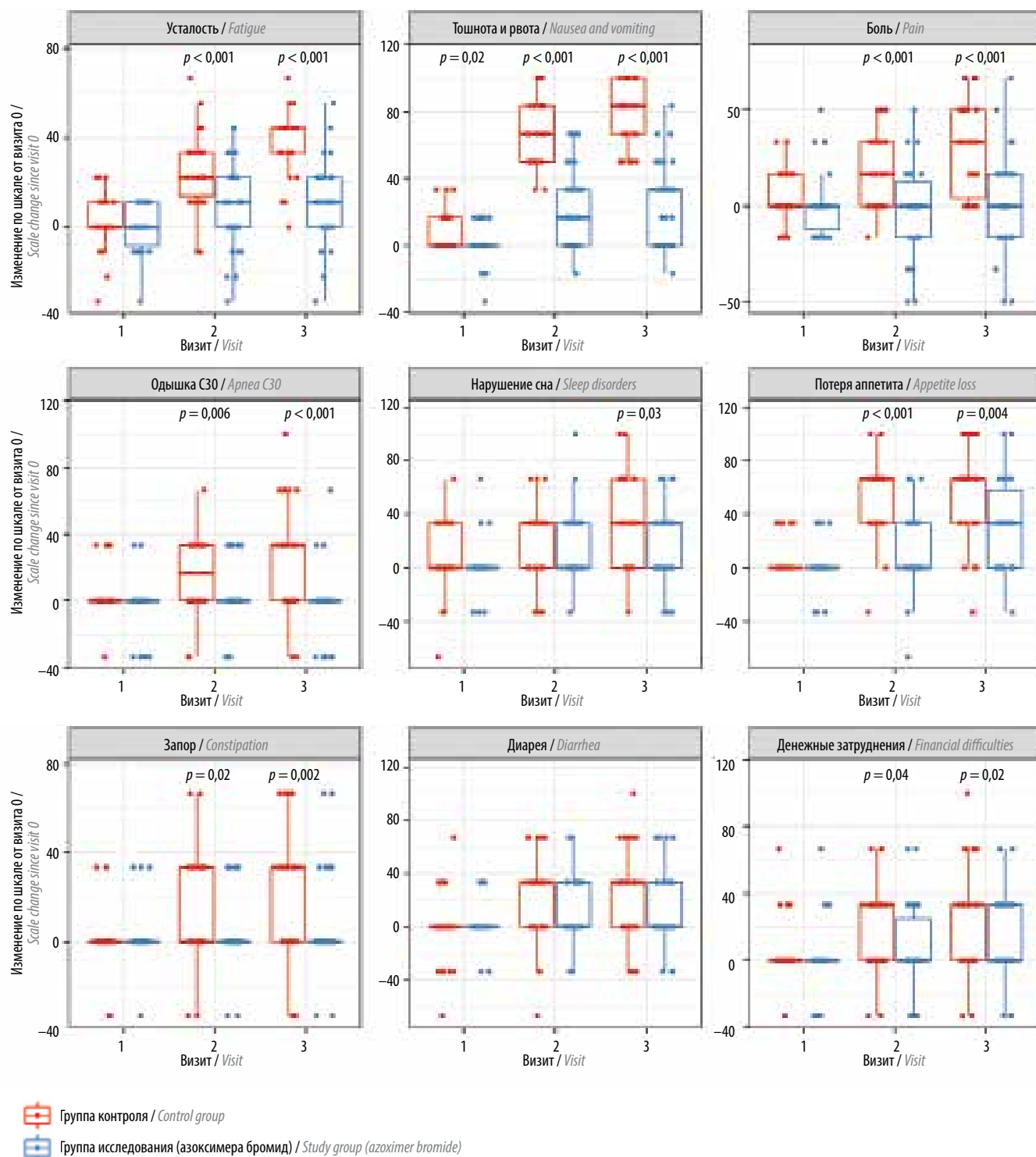


Рис. 3. Результаты анализа качества жизни по опроснику EORTC QLQ-C30

Fig. 3. Results of analysis of quality of life according to EORTC QLQ-C30

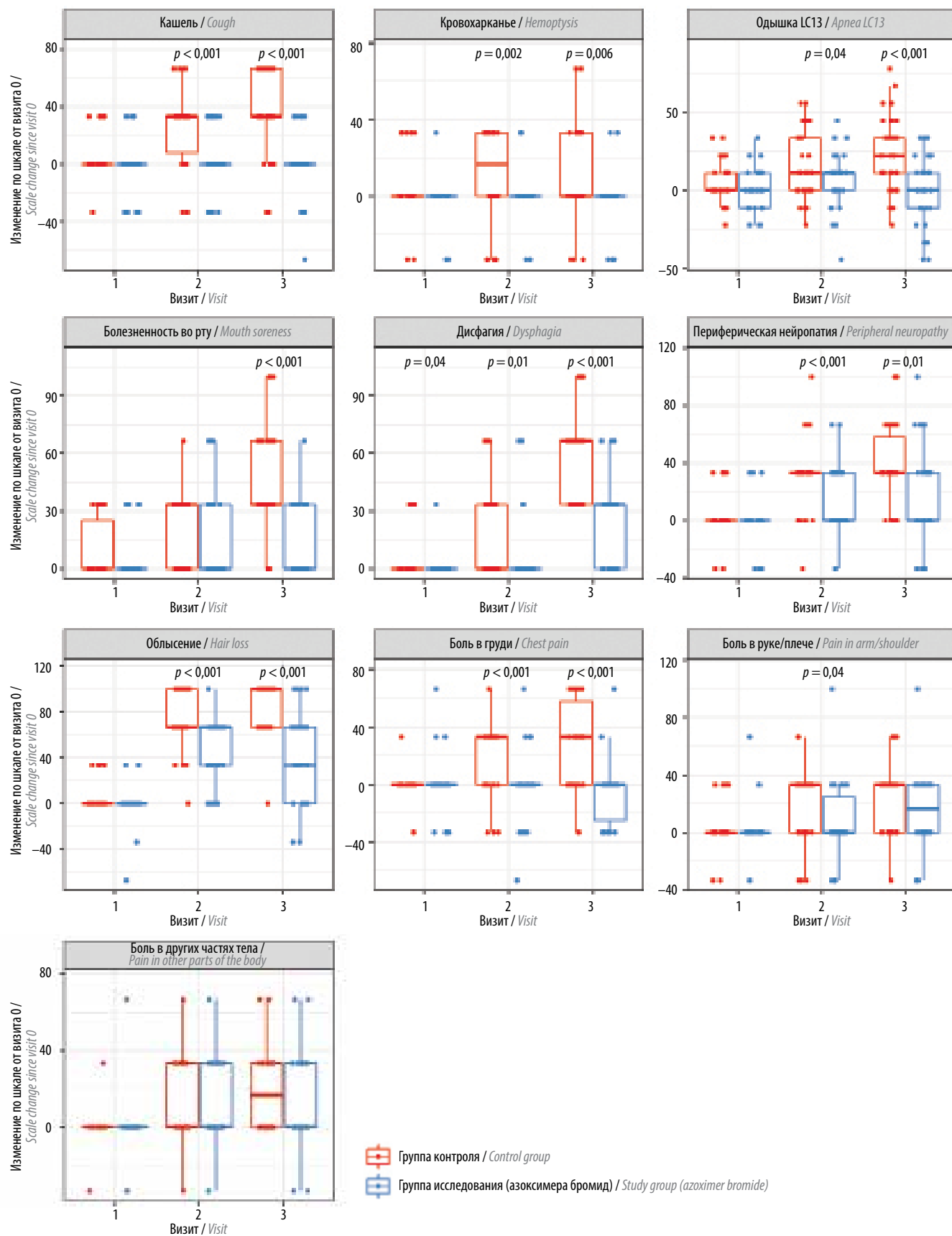
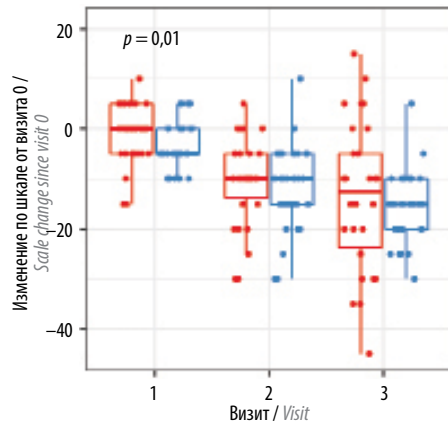


Рис. 4. Результаты анализа качества жизни по опроснику EORTC QLQ-LC13 (общее качество жизни)

Fig. 4. Results of analysis of quality of life according EORTC QLQ-LC13 (overall quality of life)



Группа контроля / Control group



Группа исследования (азоксимера бромид) / Study group (azoximer bromide)

Рис. 5. Результаты анализа качества жизни по опроснику EQ-5D-5L (визуальная аналоговая шкала)

Fig. 5. Results of analysis of quality of life according to EQ-5D-5L (visual analog scale)

При анализе гематологической токсичности выявлена тенденция к достижению статистической значимости различий: в группе исследования отмечено меньше случаев нейтропении и анемии III степени и выше, чем в контрольной группе ($p = 0,067$ и $p = 0,076$) (табл. 1). Статистически значимых результатов получить не удалось в связи с малой выборкой пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Стандартом лечения пациентов с местно-распространенным нерезектабельным НМРЛ является радикальная ХЛТ. Эффективность лечения данной когорты пациентов, относящихся к группе плохого прогноза, невысока, несмотря на проведение консолидирующей иммунотерапии. Согласно данным зарубежных исследований, частота развития местного рецидива и отдаленных метастазов даже при проведении курса консолидации дурвалумабом после радикального химиолучевого лечения составляет 18 и 30 % соответственно [8]. При этом общий риск прогрессирования у таких пациентов очень высок и варьирует от 45 до 65 % в зависимости от терапевтической схемы [19].

Одной из возможных причин невысокой эффективности радикальной ХЛТ может быть развитие токсичности, в первую очередь гематологической, приводящей к супрессии кроветворения и снижению функционала иммунной системы.

Токсическое воздействие химиопрепаратов на костномозговое кроветворение обуславливает развитие гематологической токсичности, и если лучевая терапия в самостоятельном варианте способствует развитию миелосупрессии не более чем в 10 % случаев, то одновременная ХЛТ повышает этот риск почти до 90 % [10]. Развитие токсичности, несомненно, находит отражение в таком важном показателе эффективности терапии, как качество жизни пациента. Все вышесказанное актуализирует необходимость поиска способов улучшения качества жизни на всем протяжении специфического противоопухолевого лечения. В контексте накоп-

Таблица 1. Частота развития гематологической токсичности

Table 1. Incidence of hematological toxicity

Проявление токсичности Phenomenon of toxicity	Группа исследования (азоксимера бромид) (n = 30), n (%) Study group (azoximer bromide) (n = 30), n (%)						Группа контроля (n = 30), n (%) Control group (n = 30), n (%)						p	
	Степень Grade					Нет No	Степень Grade					Нет No	Все степени All grades	III степень и выше Grade III and more
	I	II	III	IV	V		I	II	III	IV	V			
Анемия Anemia	13 (43,3)	7 (23,3)	—	—	—	10 (33,3)	9 (30)	10 (33,3)	3 (10)	—	8 (26,6)	—	0,574	0,076
Нейтропения Neutropenia	13 (43,3)	5 (16,6)	6 (20)	3 (10)	—	3 (10)	8 (26,6)	3 (10)	12 (40)	4 (13,3)	3 (10)	—	1	0,067
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	7 (23,3)	4 (13,3)	4 (13,3)	—	—	15 (50)	5 (16,6)	5 (16,6)	8 (26,6)	—	12 (40)	—	0,437	0,197
Лейкопения Leukopenia	14 (46,6)	4 (13,3)	7 (23,3)	—	—	5 (16,6)	9 (30)	7 (23,3)	10 (33,3)	—	3 (10)	—	0,448	0,391

ления знаний о возможностях применения иммуно-терапевтического сопровождения онкологического больного именно иммунотропная терапия может рассматриваться в качестве дополнительной опции улучшения качества жизни.

Одним из разрешенных к применению у онкологических пациентов является синтетический иммуномодулятор разнонаправленного действия азоксимера бромид, обладающий детоксикационными и гепатопротекторными свойствами. Препарат рекомендован для профилактики иммунодепрессии на фоне опухолевого процесса, разнонаправленной коррекции иммунитета, а также для снижения иммунодепрессивного, гепато- и нефротоксического действия химиотерапевтических средств. Важным преимуществом препарата является его метаболизм. Иммунотропный препарат не ингибирует изоферменты CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, цитохром P-450, поэтому препарат совместим со многими лекарственными средствами, в том числе антибиотиками, противовирусными, противогрибковыми и антигистаминными препаратами, глюкокортикостероидами и цитостатиками [11, 12]. Кроме того, подтвержден высокий профиль безопасности данного препарата у онкологических пациентов даже при длительном применении [13].

Наше исследование показало, что превентивное применение иммунотропного препарата перед началом радикального курса ХЛТ уже оказывает положительный эффект, снижая болевой синдром, выраженность таких проявлений болезни, как затрудненность глотания, и улучшая общее физическое самочувствие.

Сравнение групп исследования и контроля в процессе проведения ХЛТ показало нарастание выраженности симптомов после проведенной химиотерапии и в конце химиолучевого лечения у пациентов контрольной группы. В то же время в группе исследования симптоматика на данных этапах лечения была менее выражена, что также отражает положительный эффект иммунотропной терапии.

Улучшение критериев качества жизни пациентов может быть связано с механизмами действия препара-

та, выбранного в данной схеме в качестве иммунотропного. Азоксимера бромид, активируя синтез цитокинов клетками моноцитарно-макрофагального ряда, оказывает лейкопозитический эффект, способствуя более быстрому восстановлению количества лейкоцитов после проведения химиотерапии. Кроме того, азоксимера бромид обладает мембраностабилизирующим и антиоксидантным действием, что опосредует его эффективность при различных видах токсичности [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в нашем исследовании продемонстрирована возможность применения сопроводительной иммунотропной терапии в процессе проведения радикальной ХЛТ у пациентов с местно-распространенным нерезектабельным НМРЛ. При введении иммунотропного препарата у пациентов группы исследования побочных эффектов не выявлено. Установлена тенденция к снижению гематологической токсичности ($p = 0,067$ и $p = 0,076$) в группе исследования, что могло повлиять на улучшение параметров качества жизни у данной когорты пациентов. При оценке параметров качества жизни с помощью опросников EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 и ВАШ EQ-5D-5L мы отметили уменьшение выраженности ряда симптомов у пациентов группы исследования: утомляемость, слабость, одышка у них встречались реже, что, вероятнее всего, связано со снижением гематологической токсичности.

Полученные в ходе исследования результаты нуждаются в дополнительном подтверждении, но вместе с тем дают основания для более широкого изучения возможностей иммунотерапевтического сопровождения онкологического пациента. Введение в лечебные протоколы неспецифической иммунотропной терапии может способствовать дальнейшему повышению эффективности лечения онкологических пациентов, в том числе за счет снижения гематологической токсичности и, как следствие, улучшения параметров качества жизни пациентов с местно-распространенным нерезектабельным НМРЛ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с. The state of cancer care for the population of Russia in 2022. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2022. (In Russ.).
2. Локационное новообразование бронхов и легкого. Клинические рекомендации Минздрава России. М., 2021. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-legkogo-2021.pdf> Malignant neoplasm of the bronchi and lung. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, 2021. (In Russ.). Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-legkogo-2021.pdf>
3. Polanski J., Jankowska-Polanska B., Rosinczuk J. et al. Quality of life of patients with lung cancer. *Oncotargets Ther* 2016;9:1023–8. DOI: 10.2147/OTT.S100685
4. Gralla R.J. Quality-of-life considerations in patients with advanced lung cancer: effect of topotecan on symptom palliation and quality of life. *Oncologist* 2004;9(Suppl 6):14–24. DOI: 10.1634/theoncologist.9-90006-14
5. Camps C., del Pozo N., Blasco A. et al. Importance of quality of life in patients with non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2009;10(2):83–90. DOI: 10.3816/CLC.2009.n.010
6. Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines. American Society of Clinical

- Oncology. J Clin Oncol 1996;14(2):671–9.
DOI: 10.1200/JCO.1996.14.2.671
7. Филоненко Е.В. Оптимизация химиотерапии больных распространенным раком легкого. Дис. ...канд. мед. наук. Уфа, 2004. Filonenko E.V. Optimization of chemotherapy in patients with advanced lung cancer. Dis. ... of candidate of medical sciences. Ufa, 2004. (In Russ.).
8. Offin M., Shaverdian N., Rimner A. et al. Clinical outcomes, local-regional control and the role for metastasis-directed therapies in stage III non-small cell lung cancers treated with chemoradiation and durvalumab. Radiother Oncol 2020;149:205–11.
DOI: 10.1016/j.radonc.2020.04.047
9. Raben D., Rimner A., Senan S. et al. Patterns of disease progression in stage III non-small cell lung cancer (PACIFIC). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2019;105(3):683–3. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2019.08.034
10. Jiang N., Chen X.C., Zhao Y. Analysis of the risk factors for myelosuppression after concurrent chemoradiotherapy for patients with advanced non-small cell lung cancer. Support Care Cancer 2013;21(3):785–91.
DOI: 10.1007/s00520-012-1580-y
11. Alexia C., Cren M., Louis-Plence P. et al. Polyoxidonium® activates cytotoxic lymphocyte responses through dendritic cell maturation: clinical effects in breast cancer. Front Immunol 2019;10:2693. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02693
12. Grivtsova L.Y., Falaleeva N.A., Tupitsyn N.N. Azoximer bromide: mystery, serendipity, and promise. Front Oncol 2021;11:699546. DOI: 10.3389/fonc.2021.699546
13. Pružinec P., Chirun N., Sveikata A. The safety profile of Polyoxidonium in daily practice: results from postauthorization safety study in Slovakia. Immunotherapy 2018;10(2):131–7. DOI: 10.2217/imt-2017-0116
14. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Некрасов А.В. и др. Полиоксидоний: механизм действия и клиническое применение. Медицинская иммунология 2000;2(3):271–8. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/polioksidoniy-mehanizm-deystviya-i-klinicheskoe-primenenie>
Petrov R. V., Khaitov P. M., Nekrasov A. V. et al. Polyoxidonium – mechanism of action and clinical relevance. Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology 2000;2(3):271–8. (In Russ.). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/polioksidoniy-mehanizm-deystviya-i-klinicheskoe-primenenie>

Вклад авторов

А.Е. Глухарева: разработка концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, написание и оформление статьи;
Г.В. Афонин: научное редактирование, оформление списка источников;
Л.Ю. Гривцова: разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование;
С.А. Иванов, А.Д. Каприн: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Authors' contributions

A.E. Glukhareva: development of the concept and design of the study, collection, analysis and interpretation of data, writing and formatting of the article;
G.V. Afonin: scientific editing, making a list of literature sources;
L.Yu. Grivtsova: development of the concept and design of the study, scientific editing;
S.A. Ivanov, A.D. Kaprin: analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Е. Глухарева / A.E. Glukhareva: <https://orcid.org/0000-0002-4122-1569>
Г.В. Афонин / G.V. Afonin: <https://orcid.org/0000-0002-7128-2397>
Л.Ю. Гривцова / L.Yu. Grivtsova: <https://orcid.org/0000-0001-9103-9688>
С.А. Иванов / S.A. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>
А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике при МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (выписка из протокола № 661 от 19.01.2022). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study was approved by the Committee on Biomedical Ethics at the A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (extract from Protocol No. 661 dated 19.01.2022). All patients signed an informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 06.09.2024. Принята к публикации: 11.10.2024. Опубликовано онлайн: 00.00.0000.

Article submitted: 06.09.2024. Accepted for publication: 11.10.2024. Published online: 00.00.0000.