

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-3-45-49>

ДЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ИММУНОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТА С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ МЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

А.А. Филимонов, Н.М. Кутаков, Д.А. Чекини*Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111***Контакты:** Алексей Алексеевич Филимонов aleksii.f.cz@gmail.com

На долю мелкоклеточного рака легкого приходится до 15 % случаев всех злокачественных опухолей легкого. Из-за крайне неблагоприятного прогноза с медианой общей выживаемости 10 мес, а также отсутствия новых опций лечения, помимо комбинации препаратов платины и этопозиды (ЕР), внедрение иммунотерапии стало значимым событием в лечении данного заболевания. Клиническое исследование IMpower133 — первое исследование, продемонстрировавшее статистически значимое увеличение медианы общей выживаемости в группе пациентов, получавших атезолизумаб, — с 10,3 до 12,3 мес.

Представленный нами клинический случай демонстрирует эффективность и безопасность режима ЕР с атезолизумабом. Пациент получил 6 курсов терапии ЕР с атезолизумабом и 29 курсов поддерживающей иммунотерапии атезолизумабом, что говорит об эффективности и удовлетворительной переносимости данной комбинации.

Ключевые слова: мелкоклеточный рак легкого, иммунотерапия, химиотерапия

Для цитирования: Филимонов А.А., Кутаков Н.М., Чекини Д.А. Длительный эффект поддерживающей иммунотерапии у пациента с метастатическим мелкоклеточным раком легкого. MD-Onco 2024;4(3):45–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-3-45-49>

LONG-TERM EFFECT OF SUPPORTING IMMUNOTHERAPY IN A PATIENT WITH METASTATIC SMALL CELL LUNG CANCER

A.A. Filimonov, N.M. Kutakov, D.A. Chekini*Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia***Contacts:** Aleksii Alekseevich Filimonov aleksii.f.cz@gmail.com

About 15 % of lung tumors are small cell lung cancer. Because of its extremely poor prognosis with a median overall survival of 10 months, and the long absence of new treatment options beyond the combination of platinum and etoposide (EP), the introduction of immunotherapy has been a significant development in the treatment of this disease. IMpower133 was the first phase III trial demonstrated a statistically significant increase in median overall survival in the atezolizumab group from 10.3 to 12.3 months.

Our clinical case demonstrates the efficacy of an EP with atezolizumab. The patient got 6 courses of EP with atezolizumab and 29 courses of atezolizumab maintenance immunotherapy, indicating the efficacy and tolerability of this combination.

Keywords: small cell lung cancer, immunotherapy, chemotherapy

For citation: Filimonov A.A., Kutakov N.M., Chekini D.A. Long-term effect of supporting immunotherapy in a patient with metastatic small cell lung cancer. MD-Onco 2024;4(3):45–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-3-45-49>

ВВЕДЕНИЕ

Каждый год в мире впервые диагностируется около 2,2 млн случаев рака легкого, из них около 13–15 % приходится на мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) [1, 2]. Основным фактором риска развития МРЛ остается табакокурение: 95 % пациентов с данным диагнозом являются настоящими или бывшими курильщиками. МРЛ относится к одним из самых прогностически

неблагоприятных опухолей. У подавляющего большинства пациентов (до 70 %) МРЛ выявляют на распространенных стадиях заболевания ввиду отсутствия специфических клинических симптомов.

С середины 1980-х годов комбинация препаратов платины с этопозидом (ЕР) принята за стандарт лечения распространенного МРЛ и оставалась им на протяжении многих лет. Высокая частота ответа на терапию

(до 60–65 %) нивелировалась быстрым прогрессирующим с медианой общей выживаемости (ОВ) 10 мес [3]. Долгое время новых препаратов для терапии МРЛ, которые позволили бы улучшить выживаемость пациентов, не было зарегистрировано.

Мелкоклеточный рак легкого всегда рассматривался как высокоиммуногенная опухоль из-за большой мутационной нагрузки [4]. Одной из первых попыток внедрения иммунотерапии в лечение МРЛ было исследование II фазы, в котором изучали активность ипилимумаба (моноклональное антитело к рецептору CTLA4) в комбинации с химиотерапией (ХТ) у больных диссеминированным МРЛ [5]. ОВ составила 12,9 мес в группе ипилимумаба в комбинации с ХТ и 9,9 мес в группе ХТ, но различия оказались статистически незначимыми (отношение рисков (ОР) 0,75; $p = 0,13$). Тем не менее эти данные способствовали продолжению изучения иммунотерапии в лечении МРЛ. В клиническом исследовании III фазы комбинация ипилимумаба, этопозида и препаратов производных платины сравнивали с плацебо, этопозидом и платиной [6]. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 4,6 мес в группе ипилимумаба по сравнению с 4,4 мес в группе плацебо (ОР 0,85; $p = 0,016$), также не было существенной разницы в медиане ОВ между 2 группами – 11,0 и 10,9 мес соответственно (ОР 0,94; $p = 0,38$).

Среди ингибиторов иммунных контрольных точек эффективность в лечении МРЛ продемонстрировал атезолизумаб – моноклональное антитело к рецептору PD-L1. В регистрационном исследовании III фазы IMpower133 оценивали комбинацию атезолизумаба с этопозидом и карбоплатином с дальнейшей поддерживающей терапией атезолизумабом в сравнении с плацебо в сочетании с платиновым дуплетом у не получавших ранее противоопухолевой терапии пациентов с распространенным МРЛ [7]. Всего в исследовании приняли участие 403 пациента с рандомизацией 1:1 в группы атезолизумаба и плацебо. В качестве первичных конечных точек выбраны ВБП и ОВ. Медианы ВБП составили 5,2 и 4,3 мес соответственно (ОР 0,77; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,62–0,96; $p = 0,02$) в пользу атезолизумаба. Медиана ОВ также была выше при использовании атезолизумаба – 12,3 мес против 10,3 мес (ОР 0,70; 95 % ДИ 0,54–0,91; $p = 0,007$). Таким образом, IMpower133 является первым исследованием III фазы за последние 3 десятилетия, в котором удалось продемонстрировать статистически значимое увеличение ОВ больных распространенным МРЛ.

В исследовании III фазы CASPIAN изучали эффективность добавления к платиновому дуплету с этопозидом (ЕР) иммуноонкологических препаратов дурвалумаба и тремелиумаба в сравнении с ЕР [8]. В качестве платинового агента мог быть выбран как карбоплатин, так и цисплатин на усмотрение врача. Первичной конечной точкой исследования была ОВ, вторичными

конечными точками – ВБП и частота объективного ответа. Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1:1 в 3 группы: ЕР + дурвалумаб; ЕР + дурвалумаб + тремелиумаб; ЕР. По результатам работы получены данные о статистически значимом улучшении ОВ в группе ЕР + дурвалумаб по сравнению с группой ЕР: медиана ОВ 13 мес (95 % ДИ 11,5–14,8) против 10,3 мес (95 % ДИ 9,3–11,2), ОР 0,73 (95 % ДИ 0,59–0,91), $p = 0,0047$. Добавление анти-CTLA4-агента тремелиумаба к платиновому дуплету и дурвалумабу достоверно не улучшило показатели выживаемости в общей популяции пациентов в исследовании. На основании результатов исследований IMpower133 и CASPIAN режимы ЕР в комбинации с атезолизумабом или дурвалумабом заняли место стандартных опций 1-й линии терапии распространенного МРЛ.

Мы представляем описание клинического случая лечения пациента с распространенным МРЛ комбинацией атезолизумаба и платиносодержащей ХТ.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Н., 57 лет, обратился с жалобами на сухой кашель, одышку при физической нагрузке и слабость. В анамнезе – курение в течение 30 лет, последние 10 лет не курит. В ходе обследования по месту жительства выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, по результатам которой заподозрен центральный рак левого легкого. Для верификации диагноза проведена фибробронхоскопия с биопсией. По данным гистологического исследования: мелкоклеточный нейроэндокринный рак.

Результаты иммуногистохимического исследования: TTF1 – диффузная выраженная ядерная реакция в опухолевых клетках, synaptophysin – очаговая цитоплазматическая реакция dot-like в опухолевых клетках, INSM1 – диффузная выраженная ядерная реакция в опухолевых клетках, CD45 – отрицательная реакция в опухолевых клетках, уровень Ki-67 – 70 %. Таким образом, морфологическая картина и иммунофенотип опухоли соответствовали мелкоклеточному нейроэндокринному раку.

Для оценки распространенности процесса выполнена КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием, по данным которой выявлены центральный рак левого легкого (размеры образования 97 × 85 мм) с вовлечением лимфатических узлов средостения, метастатическое поражение левого легкого и обоих надпочечников (рис. 1, 2).

По данным остеосцинтиграфии метастатического поражения костей скелета не обнаружено, при магнитно-резонансной томографии головного мозга – без очаговой патологии.

Таким образом, в сентябре 2020 г. установлен и верифицирован диагноз: мелкоклеточный рак левого легкого T4N1M1, метастатическое поражение левого легкого и обоих надпочечников.

На момент начала противоопухолевой лекарственной терапии функциональный статус пациента по шкале

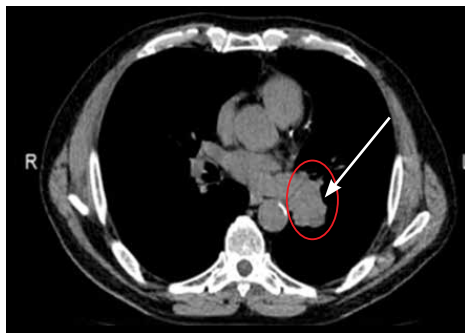


Рис. 1. Компьютерная томограмма органов грудной клетки: центральное образование левого легкого (указано стрелкой)

Fig. 1. Computed tomography of the thoracic organs: central lesion in the left lung (arrow)

ECOG — 1 балл. В анализах крови — без клинически значимых отклонений. Сопутствующая патология: гипертоническая болезнь II степени, II стадии, риск — 4.

Начата лекарственная терапия по схеме: атезолизумаб 1200 мг в 1-й день внутривенно (в/в) капельно + этопозид 100 мг/м² в 1–3-й дни в/в капельно + карбоплатин AUC5 в 1-й день в/в капельно (цикл 21 день) (далее EP + атезолизумаб). В период с октября 2019 г. по декабрь 2020 г. проведено 4 курса. По данным контрольного обследования от декабря 2020 г. наблюдалась положительная динамика в виде уменьшения размеров опухоли левого легкого с 97 × 85 до 27 × 22 мм. Также отмечено уменьшение размеров лимфатических узлов средостения. В отношении метастатического поражения обоих надпочечников — стабилизация (рис. 3).

В связи с нарастающим положительным эффектом решено провести еще 2 курса ХТ в прежнем режиме с последующим решением вопроса о поддерживающей терапии атезолизумабом.

В январе-феврале 2021 г. проведены 5–6-й курсы терапии комбинацией EP + атезолизумаб. Отмечены дальнейшая положительная динамика в виде уменьшения размеров первичной опухоли левого легкого с 27 × 22 до 18 × 14 мм и размеров лимфатических узлов средостения, дальнейший

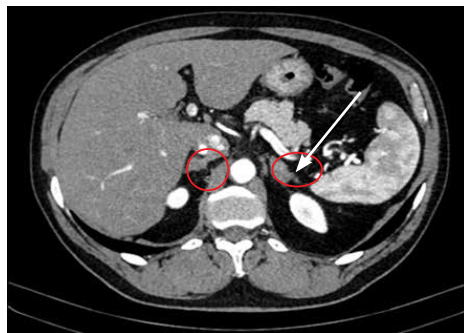


Рис. 2. Компьютерная томограмма органов брюшной полости: метастатическое поражение надпочечников (указано стрелкой)

Fig. 2. Computed tomography of the abdominal organs: metastatic lesions in the adrenal glands (arrow)

регресс образования в нижней доле левого легкого. Образования надпочечников — без динамики. На фоне проводимой противоопухолевой лекарственной терапии состояние пациента значительно улучшилось. Сохранялась умеренно выраженная слабость. Отмечены следующие нежелательные явления: нейтропения II степени, алоpecia II степени, тошнота I степени. Иммуноопосредованных нежелательных явлений не зафиксировано. Таким образом, профиль безопасности комбинации EP + атезолизумаб соответствовал описанному в исследовании IMpower133.

С марта 2021 г. пациент переведен на поддерживающую терапию атезолизумабом в дозе 1200 мг в/в капельно 1 раз в 21 день.

По данным контрольных обследований максимальное уменьшение размеров таргетных очагов по RECIST 1.1 (надир) зафиксировано в январе 2022 г., что соответствует частичному ответу (уменьшение на 30 %). Далее до декабря 2022 г. достигнут контроль над заболеванием в рамках стабилизации. Всего до декабря 2022 г. проведено 29 курсов поддерживающей терапии атезолизумабом с удовлетворительной переносимостью. По данным контрольного обследования от января 2023 г. зафиксировано увеличение размеров таргетных очагов в левом легком на 24 %, что соответствует прогрессированию заболевания (рис. 4).

В связи с длительным промежутком без ХТ после обсуждения случая на онкологическом консилиуме принято решение о реиндукции лекарственной терапии по схеме EP. Кроме того, с учетом равной эффективности иммуноонкологических препаратов дурвалумаб и атезолизумаб, а также с учетом доступности препарата предпочтение отдано дурвалумабу. Начата терапия по схеме: этопозид 100 мг/м² в 1–3-й дни в/в капельно + карбоплатин AUC5 в 1-й день в/в капельно + дурвалумаб 1500 мг в 1-й день в/в капельно (цикл 21 день).

С января 2023 г. по июнь 2023 г. проведено 6 курсов. При контрольном обследовании в июне 2023 г. отмечена стабилизация процесса. На онкологическом консилиуме принято решение о проведении поддерживающей терапии по схеме: дурвалумаб 1500 мг в 1-й день в/в капельно.

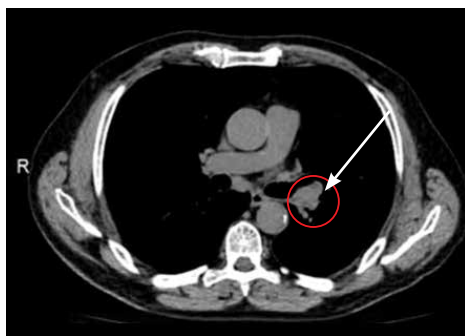


Рис. 3. Компьютерная томограмма органов грудной клетки после 4 курсов химиотерапии (образование легкого указано стрелкой)

Fig. 3. Computed tomography of the thoracic organs after 4 courses of chemotherapy (arrow shows lung lesion)

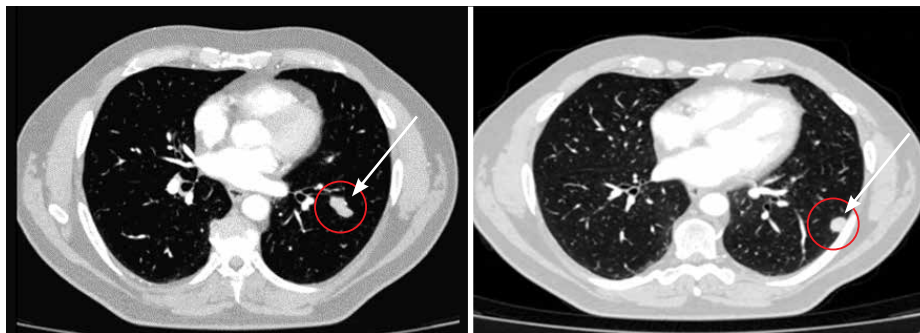


Рис. 4. Компьютерные томограммы органов грудной клетки от января 2023 г. (образования левого легкого указаны стрелками)

Fig. 4. Computed tomography images of the thoracic organs from January 2023 (arrows show lesions in the left lung)

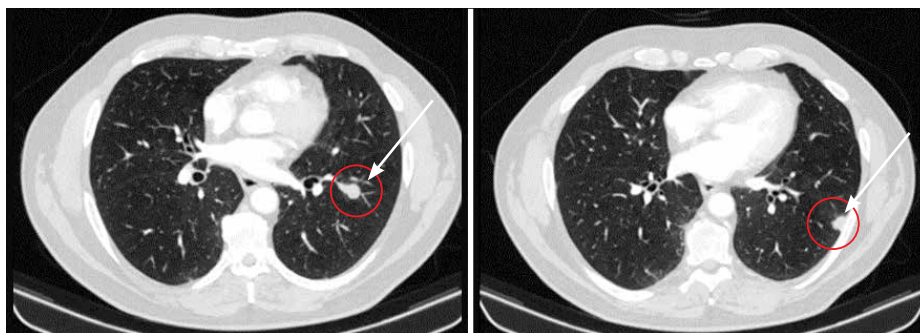


Рис. 5. Компьютерные томограммы органов грудной клетки от октября 2023 г. (образования левого легкого указаны стрелками)

Fig. 5. Computed tomography images of the thoracic organs from October 2023 (arrows show lesions in the left lung)

С июля 2023 г. по настоящее время проводится иммунотерапия дурвалумабом. При контрольном обследовании в октябре 2023 г. отмечена стабилизация процесса (рис. 5).

Переносимость проводимой терапии удовлетворительная. Иммуноопосредованных нежелательных явлений не зафиксировано.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай, как и данные вышеуказанных регистрационных исследований IMpower133 и CASPIAN, безусловно, не отражают прогноз большинства больных диссеминированным МРЛ, который представляет собой гетерогенную группу опухолей с различной чувствительностью к иммунотерапии. Проведение иммунохимиотерапии в сравнении с ХТ увеличивает выживаемость пациентов в общей популяции не более чем на 2 мес. При этом отсутствуют известные предиктивные биомаркеры эффективности иммунохимиотерапии, и она рекомендована всем пациентам в 1-й линии лечения при отсутствии противопоказаний.

Очевидно, что польза в виде улучшения ОВ достигается за счет лечения пациентов с высокочувствительными к иммунотерапии опухолями. Известна высокая иммуногенность МРЛ, однако привычные биомаркеры эффективности иммунотерапии в солид-

ной онкологии — уровень экспрессии PD-L1 и TMB (опухолевая нагрузка в опухоли) — не оказались валидными в случае МРЛ [9]. Таким образом, дорогостоящую иммунотерапию получает большое число пациентов с диссеминированным МРЛ, при этом ее клиническая польза для общей популяции может вызывать сомнения. Необходимо определение предиктивных биомаркеров, с помощью которых будет возможно прецизионное назначение иммунотерапии в 1-й линии лечения МРЛ. Для пациентов с опухолями без таких маркеров потенциально необходима разработка новых подходов для оптимизации 1-й линии терапии и улучшения результатов лечения данного агрессивного заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный клинический случай демонстрирует эффективность и удовлетворительную переносимость ХТ по схеме ЕР с иммунотерапией при МРЛ. Общая длительность поддерживающей иммунотерапии атезолизумабом составила 22 мес. При этом не было отмечено иммуноопосредованных нежелательных явлений, вследствие чего пациент остается работоспособным и ведет активный образ жизни. Кроме того, данный клинический случай демонстрирует эффективность реиндукции ХТ по схеме ЕР после длительного промежутка на поддерживающей терапии. Таким образом,

несмотря на то что диссеминированный МРЛ является опухолью с неблагоприятным прогнозом, есть пациенты, получающие большое преимущество в выживаемости при проведении иммунохимиотерапии

в сравнении с ХТ. В дальнейшем важно выделить прогностические биомаркеры чувствительности МРЛ к иммунотерапии, что требует проведения соответствующих клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Puglisi M., Dolly S., Faria A. et al. Treatment options for small cell lung cancer – do we have more choice? *Br J Cancer* 2010;102(4):629–38. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605527
3. Yang S., Zhang Z., Wang Q. Emerging therapies for small cell lung cancer. *J Hematol Oncol* 2019;12(1):47. DOI: 10.1186/s13045-019-0736-3
4. Peifer M., Fernández-Cuesta L., Sos M.L. et al. Integrative genome analyses identify key somatic driver mutations of small-cell lung cancer. *Nat Genet* 2012;44(10):1104–10. DOI: 10.1038/ng.2396
5. Reck M., Bondarenko I., Luft A. et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in extensive-disease-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial. *Ann Oncol* 2013;24(1):75–83. DOI: 10.1093/annonc/mds213
6. Reck M., Luft A., Szczesna A. et al. Phase III randomized trial of ipilimumab plus etoposide and platinum *versus* placebo plus etoposide and platinum in extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(31):3740–8. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.6601
7. Horn L., Mansfield A.S., Szczesna A. et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;379(23):2220–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1809064
8. Paz-Ares L., Dvorkin M., Chen Y. et al. Durvalumab plus platinum-etoposide *versus* platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019;394(10212):1929–39. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32222-6.
9. Paz-Ares L., Garassino M.C., Chen Y. et al. Durvalumab ± tremelimumab + platinum-etoposide in extensive-stage small cell lung cancer (CASPIAN): outcomes by PD-L1 expression and tissue tumor mutational burden. *Clin Cancer Res* 2024;30(4):824–35. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-23-1689

Вклад авторов

А.А. Филимонов, Н.М. Кутаков, Д.А. Чекини: обследование и лечение пациента, обработка, анализ и интерпретация данных, написание и утверждение текста статьи.

Authors' contributions

A.A. Filimonov, N.M. Kutakov, D.A. Chekini: examination and treatment of the patient, processing, analysis and interpretation of data, writing and approval of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Филимонов / A.A. Filimonov: <https://orcid.org/0000-0001-5842-244X>

Н.М. Кутаков / N.M. Kutakov: <https://orcid.org/0000-0002-0103-446X>

Д.А. Чекини / D.A. Chekini: <https://orcid.org/0000-0001-8581-1328>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентом подписано информированное согласие на публикацию его данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.