



Химиоиммуноterapia немелкоклеточного рака легкого. Случай длительного ответа, несмотря на отмену терапии

Д.М. Пономаренко, Д.Ю. Юкальчук, С.С. Сидорова,
Е.В. Снетков, Ю.А. Чапыгина

Адрес для переписки: Дмитрий Михайлович Пономаренко, dmitry@ood38.ru

Для цитирования: Пономаренко Д.М., Юкальчук Д.Ю., Сидорова С.С. и др. Химиоиммуноterapia немелкоклеточного рака легкого. Случай длительного ответа, несмотря на отмену терапии. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (35): 12–14.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-35-12-14

В статье представлен клинический случай достижения длительной ремиссии у пациента с диссеминированным плоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого на комбинированной терапии пембролизумабом, паклитакселом и карбоплатином, несмотря на раннюю отмену терапии после развития иммуноопосредованного гепатита.

Ключевые слова: диссеминированный плоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого, пембролизумаб, паклитаксел, карбоплатин

Ингибиторы контрольных точек иммунитета изменили парадигму лечения метастатического немелкоклеточного рака легкого с отсутствием драйверных мутаций. В первой линии терапии в случаях умеренной экспрессии PD-L1 наиболее эффективным подходом является использование комбинированной химиоиммунотерапии [1]. В зависимости от клинической ситуации могут быть использованы комбинации химиотерапии с пембролизумабом [2, 3] как при плоскоклеточном, так и неплоскоклеточном раке легкого, двойная иммуноterapia ниволюмабом и ипилимумабом с двумя циклами химиотерапии [4], а также в случаях аденокарциномы легкого возможно применение комбинации атезолизумаба, химиотерапии и бевацизумаба [5].

Клинический случай

Пациент 1959 г. рождения, заядлый курильщик, обратился в Иркутский областной онкологический диспансер в сентябре 2019 г. с жалобами на нарастающую слабость, кашель, кровохарканье, снижение веса. При обследовании (рис. 1, 2) выявлена опухоль правого легкого с поражением промежуточного, верхнедолевого и правого главного бронхов с инвазией в ствол правой легочной артерии, метаста-

зами в паренхиму легких, забрюшинные лимфоузлы и левый надпочечник, осложненная ателектазом средней доли и кровохарканьем. Морфологическое, цитологическое и гистологическое исследования установили плоскоклеточный рак без ороговения. Гистогенез опухоли был подтвержден иммуногистохимическим исследованием, которое также выявило умеренную позитивную экспрессию PD-L1 в 30% опухолевых клеток (клон DAKO 22C3). Установлен диагноз: центральный плоскоклеточный рак правого легкого T3N2M1c IV стадии.

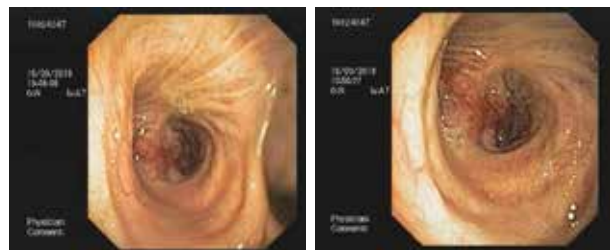


Рис. 1. Фибробронхоскопия от 16.09.2019. Опухоль правого легкого с поражением промежуточного бронха, распространением на устье верхнедолевого бронха, правый главный бронх

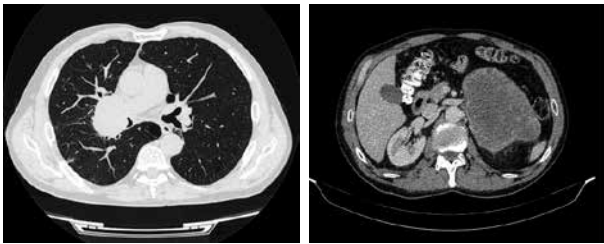


Рис. 2. МСКТ от сентября 2019 г. (до лечения). Опухоль в корне правого легкого, метастаз в левый надпочечник

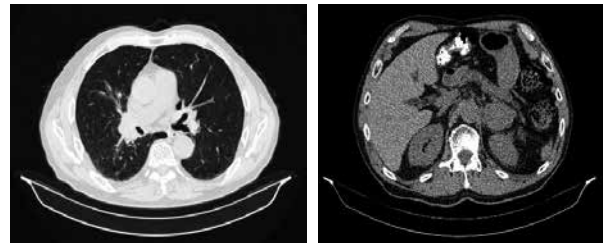


Рис. 4. МСКТ от 09.07.2020. Сохраняющийся эффект от лечения

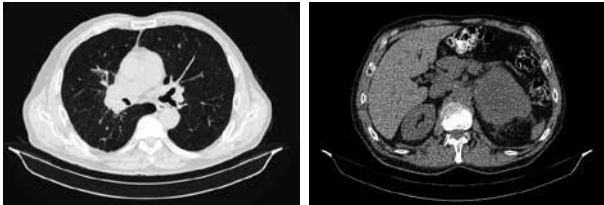


Рис. 3. МСКТ от 02.12.2019. Частичный регресс опухоли в соответствии с RECIST 1.1

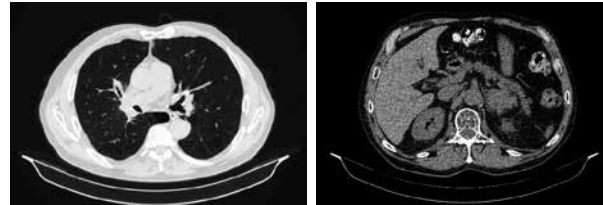


Рис. 5. МСКТ от 12.02.2021. Сохраняющийся эффект от лечения

С 8 октября по 10 декабря 2019 г. проведено четыре курса химиоиммунотерапии пембролизумабом, паклитакселом и карбоплатином. На фоне лечения состояние пациента улучшилось, уменьшились слабость, кашель, исчезло кровохаркание, отмечено увеличение веса на 5 кг (7% от массы тела). При контрольном обследовании в декабре 2019 г., по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), достигнута частичная регрессия опухоли с уменьшением на 42% в соответствии с RECIST 1.1 (рис. 3).

После четырех курсов химиоиммунотерапии пациенту был назначен пембролизумаб в монорежиме 200 мг в/в один раз в три недели. Были выполнены введения 30 декабря 2019 г. и 21 января 2020 г. Одновременно отмечалось увеличение показателей аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 1-й степени токсичности по СТС АЕ v5.0 к четвертому курсу химиоиммунотерапии. После второго введения пембролизумаба в монорежиме при оценке лабораторных показателей 10 февраля 2020 г. зарегистрирована 3-я степень токсичности в соответствии с СТС АЕ v5.0. Показатели АЛТ и АСТ достигли 458,88 ед/л (норма 0,00–31,00 ед/л) и 294,63 ед/л (норма 0,00–32,00 ед/л) соответственно.

Наряду с этим произошло увеличение общего билирубина до 44,1 мкмоль/л (норма 6,6–28,2 мкмоль/л) – 2-я степень токсичности. Выполнены исследование маркеров гепатитов В и С и ультразвуковое исследование печени и желчных путей, не выявившие клинически значимых отклонений. Пациенту был установлен диагноз: иммуноопосредованный гепатит 3-й степени токсичности. Терапия пембролизумабом была отменена, пациент госпитализирован, назначены инфузионная терапия, адemetионин, преднизолон

в дозе 150 мг (2 мг/кг) в сутки, омепразол, калия и магния аспарагинат перорально. Показатели АЛТ, АСТ и билирубина снизились до уровня, соответствующего 1-й степени токсичности, в течение двух недель терапии глюкокортикоидами и нормализовались на пятой неделе лечения. После нормализации показателей преднизолон был отменен с постепенным снижением дозы. Пациент продолжил активное наблюдение, и при контрольных обследованиях сохранялся ранее описанный положительный эффект (рис. 4, 5), хотя терапия пембролизумабом не возобновлялась.

Достигнутая в декабре 2019 г. частичная регрессия опухоли сохранялась до июля 2021 г., когда было выявлено прогрессирование опухоли (рис. 6) с увеличением первичной опухоли в корне правого легкого, ростом метастаза в левом надпочечнике и появлением метастазов в печени. Пациенту была назначена терапия второй линии доцетакселом, проведено три курса. Лучший ответ на лечение – стабилизация. Пациент погиб от прогрессирующего опухолевого процесса в ноябре 2021 г.

Обсуждение

Лечение ингибиторами контрольных точек иммунитета может быть связано с рядом неблагоприятных иммуноопосредованных явлений:

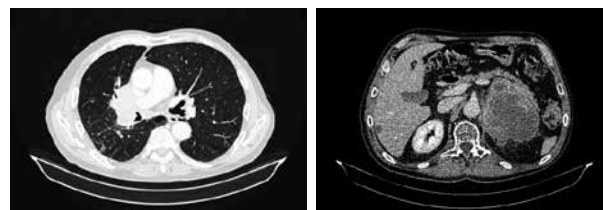


Рис. 6. МСКТ от 21.07.2021. Прогрессирование с увеличением опухоли в корне правого легкого, левом надпочечнике и появлением метастазов в печени



гипо- и гипертиреоз, общие симптомы, такие как усталость или миалгия, респираторные расстройства и кожные расстройства, расстройства желудочно-кишечного тракта, включая энтероколиты и гепатит [6]. В представленном нами случае пациент с плоскоклеточным раком легкого и умеренной экспрессией PD-L1 получал комбинированную химиотерапию. Терапия пембролизумабом была прекращена после шести введений (четыре месяца терапии) вследствие развившегося иммуноопосредованного гепатита 3-й степени тяжести. После коррекции возникшего осложнения, в соответствии с клиническими рекомендациями, терапия пембролизумабом не возобновлялась [6].

Однако достигнутый объективный ответ в виде частичной регрессии опухоли сохранялся после отмены терапии еще в течение полутора лет. Такой длительно сохраняющийся эффект от проведенного лечения после его отмены говорит об эффективности комбинированной хи-

миоиммунотерапии с использованием пембролизумаба. Вероятно, пациенты, отвечающие на терапию ингибиторами контрольных точек иммунитета, имеют большую предрасположенность к развитию иммуноопосредованных побочных эффектов [7]. У нашего пациента общая продолжительность времени без прогрессирования с момента начала терапии пембролизумабом, карбоплатином и паклитакселом составила 21 месяц, а продолжительность жизни – 26 месяцев.

Заключение

Комбинация химиотерапии и пембролизумаба является эффективной опцией для лечения пациентов с метастатическим НМРЛ с умеренной экспрессией PD-L1 и может индуцировать длительные по продолжительности ответы на терапию, несмотря на прекращение лечения вследствие развившихся иммуноопосредованных побочных эффектов. ☺

Литература

1. Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Бредер В.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO. 2021; 10 (3s2): 40–59.
2. Paz-Ares L., Vicente D., Tafreshi A., et al. A randomized, placebo-controlled trial of pembrolizumab plus chemotherapy in patients with metastatic squamous NSCLC: protocol-specified final analysis of KEYNOTE-407. *J. Thorac. Oncol.* 2020; 15: 1657–1669.
3. Rodríguez-Abreu D., Powell S.F., Hochmair M.J., et al. Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189. *Ann. Oncol.* 2021; 32: 881–895.
4. Paz-Ares L., Ciuleanu T., Cobo M., et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22: 198–211.
5. Socinski M.A., Jotte R.M., Cappuzzo F., et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378: 2288–2301.
6. Проценко С.А., Антимоник Н.Ю., Баллюзек М.Ф. и др. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями. Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO. 2021; 11 (3s2): 187–223.
7. Das S., Johnson D.B. Immune-related adverse events and anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitors. *J. Immunother. Cancer.* 2019; 7: 306.

Chemoimmunotherapy of Non-Small Cell Lung Cancer. A Case of Prolonged Response Despite the Cancellation of Therapy

D.M. Ponomarenko, D.Yu. Yukalchuk, S.S. Sidorova, E.V. Snetkov, Yu.A. Chapygina

Irkutsk Regional Oncological Dispensary

Contact person: Dmitry M. Ponomarenko, dmitry@ood38.ru

The article presents a clinical case of achieving long-term remission in a patient with disseminated squamous non-small cell lung cancer on combination therapy with pembrolizumab, paclitaxel and carboplatin, despite the early cancellation of therapy after the development of immuno-mediated hepatitis.

Key words: disseminated squamous non-small cell lung cancer, pembrolizumab, paclitaxel, carboplatin

6500 +

сотрудников

2001

год основания

70 +

филиалов



Р-ФАРМ

Инновационные
технологии
здоровья

Исследования
и разработки

Производство

Маркетинг

Дистрибуция

на правах рекламы

Группа компаний «Р-Фарм» – один из лидеров инновационных технологий здоровья.

Миссия «Р-Фарм» – повышение доступности передовых методов диагностики, профилактики и терапии.

Группа предлагает комплексные решения для системы здравоохранения и специализируется на исследованиях, разработке, производстве, коммерциализации высокотехнологичных лекарственных средств, лабораторного оборудования, медицинской техники, а также товаров для красоты и здоровья.

www.r-pharm.com