



Клинический случай длительного применения ниволумаба у пациента при прогрессировании ранней стадии рака легкого

Э.В. Семенов, к.м.н.^{1,2}, Р.А. Зуков, д.м.н., проф.^{1,2,3}

Адрес для переписки: Руслан Александрович Зуков, zukov_rus@mail.ru

Для цитирования: Семенов Э.В., Зуков Р.А. Клинический случай длительного применения ниволумаба у пациента при прогрессировании ранней стадии рака легкого. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (35): 6–10.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-35-6-10

В статье представлен клинический случай лечения пациента 1970 года рождения, у которого в октябре 2016 г. был установлен диагноз «периферический рак верхней доли левого легкого I стадии», выполнено радикальное хирургическое лечение. В ноябре 2017 г., по данным компьютерной томографии органов грудной клетки, выявлен местный рецидив, после чего осуществлена пробная торакотомия, поскольку радикальное удаление опухоли было невозможно из-за инвазии в верхнюю полую вену. Проведен курс стереотаксической лучевой терапии на конгломерат бифуркационных лимфоузлов (суммарная очаговая доза 49 Гр), после которого с апреля 2018 г. по апрель 2019 г. отсутствовали признаки прогрессирования заболевания. В мае 2019 г. выявлено прогрессирование заболевания, назначена первая линия лекарственной терапии 4-го цикла по схеме TP (наклитаксел + карбоплатин). С августа по ноябрь 2019 г. отмечена стабилизация заболевания. В январе 2020 г. выявлено очередное прогрессирование, проведено типирование опухолевых клеток: мутаций в гене EGFR не выявлено, транслокации ALK, ROS 1 не выявлено, экспрессия PD-L1 негативная.

С января 2020 г. по январь 2022 г. проводилась терапия ингибитором контрольных точек (ниволумабом) – 49 курсов, на фоне лечения отмечается стойкий частичный ответ по шкале RECIST 1.1. Нежелательных явлений на фоне проводимого лечения не зарегистрировано.

Ключевые слова: рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, ингибиторы контрольных точек, ниволумаб, торакотомия, химиотерапия

Введение

Ежегодно в мире диагноз злокачественного новообразования (ЗНО) легких ставится 2,2 млн пациентов, смертность от данного заболевания достигает 1,8 млн случаев в год [1]. Более 85% случаев рака легкого составляет немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). На конец 2020 г. в территориальных онкологических учреждениях России

состояли на учете около 4 млн пациентов, из них 3,6% с ЗНО трахеи, бронхов и легкого, что составляет порядка 143 тыс. пациентов [2, 3]. Несмотря на успехи последних лет в лечении НМРЛ, до сих пор не удалось достигнуть значительных результатов долгосрочной выживаемости. Появление ингибиторов контрольных точек иммунного ответа существенно изменило



подходы в лечении распространенных онкологических заболеваний, включая НМРЛ [5]. На сегодняшний день наиболее изученными и представляющими особый интерес в иммунотерапии ЗНО являются две контрольные точки иммунного ответа: ассоциированная с цитотоксическим Т-лимфоцитом 4-рецептором (CTLA-4) и рецептором программированной клеточной смерти 1 (PD-L1) [6–8]. Основными ингибиторами контрольных точек, нацеленными на PD-1/PD-L1, являются атезолизумаб (Тецентрик), дурвалумаб (Имфинзи), пембролизумаб (Китруда), а также ниволумаб (Опдиво).

Ниволумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело класса IgG4 к рецептору PD-1. Препарат селективно блокирует взаимодействие между PD-1 и его лигандами PD-L1 и PD-L2, то есть подавляет механизм, участвующий в развитии иммунологической толерантности [6, 7]. Ниволумаб показал преимущество в выживаемости по сравнению со стандартной терапией в рандомизированных исследованиях III фазы CheckMate 017, 057, 063, 003 [4, 8, 9].

Особый интерес представляет использование ниволумаба у предлеченных больных НМРЛ, поскольку данный препарат увеличивает выживаемость и обладает лучшим профилем безопасности по сравнению со стандартной химиотерапией [4, 9]. Для оценки и обсуждения возможностей данной терапевтической опции представляем клинический случай.

Клинический случай

Пациент Р., 1970 года рождения, в сентябре 2016 г. направлен из поликлиники по месту жительства для консультации в Красноярский краевой клинический онкологический диспансер (КККОД) с подозрением на очаговое образование правого легкого, выявленное по данным рентгенографии органов грудной клетки в ходе диспансеризации. Обследован в КККОД. Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки от сентября 2016 г.: в проекции S2 слева определяется объемное образование размером до 24 мм в диаметре. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства от сентября 2016 г.: гепатомегалия. Очаговая патология не определяется. Спирография от сентября 2016 г.: жизненная емкость легких в норме, нарушения проводимости верхних дыхательных путей не определяются. Фиброгастродуоденоскопия от сентября 2016 г.: рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки (ДПК), бульбит. Фибробронхоскопия: гиперпластический бронхит I степени. Хронические заболевания в анамнезе: хроническая язвенная болезнь луковицы ДПК, стадия ремиссии; хронический гастрит, стадия ремиссии. Решением врачебного консилиума (ВК) КККОД в конце сентября 2016 г. пациент госпитализиро-

ван в торакальное отделение для оперативного лечения. В октябре 2016 г. выполнена торакотомия, расширенная верхняя лобэктомия слева. Гистологическое исследование опухоли легкого от октября 2016 г.: картина умеренно дифференцированной аденокарциномы. Гистологическое исследование лимфатических узлов: в бронхоплевмональных лимфатических узлах метастазов не найдено.

В октябре 2016 г. выставлен основной диагноз: периферический рак верхней доли правого легкого Ib стадии (T1dN0M0).

С октября 2016 г. по июнь 2017 г. – регулярное динамическое наблюдение в условиях КККОД, данных за прогрессирование или рецидив заболевания не выявлено.

При контрольном осмотре в условиях онкологического диспансера в сентябре 2017 г. по данным КТ органов грудной клетки выявлено увеличение бифуркационной группы лимфатических узлов до 15 мм. По данным объективного осмотра и результатам УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, данных за рецидив или прогрессирование заболевания не определяется. Увеличение лимфатических узлов расценено как реактивное состояние. Принято решение о проведении КТ органов грудной клетки через два месяца с целью оценки динамики заболевания.

По данным КТ органов грудной клетки от ноября 2017 г., увеличение бифуркационных лимфатических узлов до 20 мм. По данным объективного статуса и результатам УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, данных за рецидив или прогрессирование заболевания не определяется. Учитывая отрицательную динамику по данным КТ, принято решение о назначении позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), и проведении типирования опухолевой ткани в отношении мутации EGFR. В декабре 2017 г. выполнена ПЭТ-КТ с 18-фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ): метаболически активный конгломерат бифуркационных лимфатических узлов средостения вторичного характера размерами до 33 × 25 × 29 мм.

Статус мутации EGFR от декабря 2017 г. – отрицательный. В январе 2018 г. по решению ВК КККОД пациент госпитализирован в торакальное отделение для планового оперативного лечения. Выполнены торакотомия справа, пневмолиз, пункционная биопсия опухоли средостения. Радикальное оперативное лечение не проведено в связи с инвазией опухоли в верхнюю полую вену (ВПВ). По результатам цитологического исследования пунктата опухоли, цитологическая картина аденокарциномы.

В ноябре 2018 г. выставлен основной диагноз: периферический рак верхней доли правого легкого Ib стадии (T1dN0M0). Состояние после верхней



лобэктомии от сентября 2016 г. Прогрессирование – метастазы в лимфатические узлы средостения. Состояние после диагностической торакотомии от января 2018 г. Учитывая расположение опухоли, принято решение направить пациента в Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) онкологии им. Н.Н. Блохина для решения вопроса о дальнейшем лечении.

В феврале 2018 г. пациент госпитализирован в торакальное отделение НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Выполнена эксплоративная торакотомия. Радикальный объем невозможен в связи с распространенной инвазией опухоли в ВПВ. В марте 2018 г. в условиях радиотерапевтического отделения проведена стереотаксическая лучевая терапия на конгломерат паратрахеальных лимфатических узлов, суммарная очаговая доза (СОД) 49 Гр.

С апреля 2018 г. по апрель 2019 г. пациент регулярно наблюдался в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. По данным объективного осмотра и результатам проведенных инструментальных методов исследования, признаков прогрессирования или генерализации заболевания не определялось.

В мае 2019 г. на очередном контрольном осмотре, по данным КТ органов грудной клетки, обнаружено очаговое образование в S5 правого легкого до 5 мм в диаметре. По данным УЗИ забрюшинного пространства, очаговое образование в правом надпочечнике до 35 мм в диаметре, активно накапливающее контраст. КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства от мая 2019 г.: очаговое образование в проекции правого надпочечника размерами до 31 × 23 мм, активно накапливающее контрастный препарат.

На ВК НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина принято решение о проведении лекарственной терапии по схеме ТР (паклитаксел + карбоплатин). С июня по август 2019 г. пациент получил четыре курса первой линии лекарственной противоопухолевой терапии: паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин АУС 5. Лечение перенес удовлетворительно.

В сентябре 2019 г., по данным обследования, проведенного в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, у пациента отмечается стабилизация опухолевого процесса. КТ органов грудной клетки от сентября 2019 г.: в правом легком сохраняются линейные фиброзные тяжи послеоперационного характера, иных метастатических очагов в легких не определяется. КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастным усилением: отмечается уменьшение образования в правом надпочечнике с 34 × 23 до 31 × 23 мм. Пациенту рекомендован контрольный осмотр в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина через два месяца.

На контрольном осмотре в ноябре 2019 г.: по данным КТ органов грудной клетки, измене-

ний в сравнении с сентябрем не определяется; по данным КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастным усилением, образование в правом надпочечнике прежних размеров, другой очаговой патологии не определяется. Заключение: стабилизация опухолевого процесса.

На контрольном осмотре в январе 2020 г. состояние пациента удовлетворительное, жалоб не предъявляет. По данным КТ органов грудной клетки от января 2020 г., динамика в сравнении с сентябрем 2019 г. отсутствует. По данным КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастным усилением, отмечается увеличение образования в правом надпочечнике с 31 × 23 до 38 × 26 мм, а также появление лимфатического узла под левой почечной ножкой до 18 мм в диаметре, активно накапливающего контрастный препарат. Пациенту проведено повторное типирование опухоли в январе 2020 г.: мутаций в гене EGFR не выявлено, транслокации ALK, ROS 1 не выявлено, экспрессия PD-L1 негативная.

Решением ВК НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина назначено проведение иммунотерапии: ниволумаб 240 мг внутривенно капельно с кратностью один раз в 14 дней.

С января по март 2020 г. проведено пять курсов лекарственной противоопухолевой терапии препаратом ниволумаб в условиях НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, терапии пациент переносил удовлетворительно.

КТ органов грудной полости от марта 2020 г.: в правом легком сохраняются фиброзные тяжи (без динамики от 2019 г.), увеличенных лимфатических узлов не определяется. По данным КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастным усилением, отмечается уменьшение образования в левом надпочечнике с 38 × 26 до 30 × 16 мм, лимфатический узел под правой почечной ножкой уменьшился с 18 до 7 мм в диаметре. Для продолжения терапии пациент направлен в КККОД им. А.И. Крыжановского.

С марта 2020 г. пациент продолжил лечение в условиях КККОД им. А.И. Крыжановского. По результатам проведенных лабораторно-инструментальных исследований у пациента отмечалась стабилизация состояния, для оценки костной системы выполнено радиоизотопное исследование (ОФЭКТ/КТ) костной системы, по результатам: картина очагового (n = 4) поражения костной системы, некоторые очаги с признаками минимальной гиперметаболической активности. Проведена дистанционная консультация с НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина: скелетнографическая картина характерна для дегенеративно-дистрофических нарушений в позвоночнике и суставах, признаков метастатического поражения костной системы не выявлено.



С января по декабрь 2020 г. пациент получил 22 курса иммунотерапии: ниволумаб с кратностью один раз в 14 дней, дозировка 240 мг. На фоне терапии состояние удовлетворительное, жалоб не предъявляет, по результатам проведенных лабораторно-инструментальных обследований отмечается положительная динамика. В декабре 2020 г. выполнена ПЭТ-КТ с ¹⁸F-ФДГ: участков патологической гиперметаболической активности ФДГ не выявлено. КТ органов грудной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастным усилением: состояние после верхней лобэктомии справа, объемное образование правого надпочечника до 19 × 12 мм в диаметре, патологически измененных лимфатических узлов в проекции правой почечной ножки не определяется.

С января 2020 г. по январь 2022 г. пациент получил 49 курсов иммунотерапии. На момент осмотра в конце января 2021 г.: общее состояние удовлетворительное, жалоб не предъявляет, по результатам объективного осмотра и данных лабораторно-инструментальных методов исследования, признаков прогрессирования или генерализации заболевания не выявлено. КТ органов грудной клетки: состояние стабильное, дополнительные образования в легких не определяются, лимфатические узлы в средостении не визуализируются. По данным КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастным усилением, очаговое образование в левом надпочечнике размерами до 19 × 12 мм, без динамики от января 2021 г., измененные лимфатические узлы в исследуемых зонах не определяются.

Для оценки костной системы в декабре 2021 г. повторно выполнено радиоизотопное исследование (ОФЭКТ/КТ) костной системы: динамика положительная по сравнению с предыдущим исследованием от марта 2020 г., ранее выявленные очаги метаболически неактивны.

Основной диагноз на январь 2022 г.: периферический рак верхней доли правого легкого Ib стадии (T1dN0M0). Состояние после верхней лобэктомии от сентября 2016 г. Прогрессирование от января 2018 г. – метастазы в лимфатические узлы средостения. Состояние после диагностической торакотомии от января 2018 г. Состояние после повторной диагностической торакотомии от февраля 2018 г. (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина). Стереотактическая лучевая терапия от марта 2018 г., СОД 49 Гр. Прогрессирование от мая 2018 г., метастазы в правое легкое, правый надпочечник. Четыре курса полихимиотерапии по схеме TP с июня по август 2019 г. Прогрессирование от ноября 2019 г.: продолженный рост опухоли в правом надпочечнике, метастазы в лимфатический узел забрюшинного пространства справа. Ниволумаб N.49. Частичный ответ по шкале RECIST 1.1.

Обсуждение

Вторая линия противоопухолевой лекарственной терапии применяется при прогрессировании опухолевого процесса у пациентов на фоне первой линии лечения. При этом должен учитываться целый ряд факторов: предшествующая терапия, уровни биомаркеров, влияние на качество жизни пациента, сопутствующие заболевания и др. После первой линии химиотерапии рекомендуется иммунотерапия моноклональными антителами к PD-(L)1, если они не использовались в первой линии: ниволумабом или атезолизумабом (независимо от уровня PD-L1), а также пембролизумабом при экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$ на опухолевых клетках [4, 5]. Как правило, эффективность моноклональных антител возрастает с увеличением уровня экспрессии PD-L1 [4].

В 2016 г. в России при распространенном НМРЛ во второй линии терапии был одобрен для применения препарат ниволумаб на основании результатов клинического исследования НОМЕР [5–7].

В рамках описанного клинического случая у пациента Р., несмотря на раннюю стадию, отмечалось активное прогрессирование заболевания через 13 месяцев после проведенного радикального хирургического лечения. После радикальной операции проведена стереотаксическая лучевая терапия, однако у пациента наблюдалось прогрессирование заболевания, в связи с чем назначена химиотерапия первой линии [4], через пять месяцев после проведенного лечения вновь отмечено прогрессирование. Несмотря на отсутствие мутаций в гене EGFR, а также транслокации ALK, ROS 1 и экспрессии PD-L1, являющихся факторами неблагоприятного прогноза [9], пациенту, согласно клиническим рекомендациям, назначается вторая линия терапии ингибитором иммунных точек (ниволумабом) [4]. Но фоне длительной терапии ниволумабом у пациента в течение двух лет отмечается стабилизация опухолевого процесса без проявления нежелательных, в том числе иммуноопосредованных, явлений на фоне всей терапии, что говорит о ее высокой эффективности и безопасности.

Заключение

На сегодняшний день лечение больных раком легкого ингибиторами контрольных точек иммунитета является одним из наиболее перспективных направлений противоопухолевой лекарственной терапии. Открытие рецептора PD-L1 японским ученым Тасуку Хондзэ в 1992 г. стало началом изучения новых регуляторных механизмов активации иммунного ответа. Разработка препаратов, ингибирующих PD-L1-точки иммунного контроля, существенно изменила стандарты лечения распространенных онкологиче-



ческих заболеваний, в том числе и рака легкого. Эти препараты продемонстрировали не только высокую клиническую эффективность при многих солидных опухолях, но и благоприятный профиль безопасности.

В представленном клиническом случае отмечается стойкий частичный ответ на длительную

(49 курсов) иммунотерапию анти-PD-1-препаратом – ниволумабом. Нежелательных, в том числе иммуноопосредованных, явлений на фоне терапии не отмечалось. ☺

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. GLOBOCAN 2018: Estimates cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018. Available at: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2021.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2020.
4. Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Борисова Т.Н. и др. Клинические рекомендации «Злокачественные новообразования бронхов и легкого». Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России», Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии». 2021.
5. Antonia S.J., Borghaei H., Ramalingam S.S., et al. Four-year survival with nivolumab in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a pooled analysis. *Lancet Oncol.* 2019; 20 (10): 1395–1408.
6. Brahmer J.R., Horn L., Jackman D., et al. Five year follow-up from the CA209–003 study of nivolumab in previously treated advanced non-small cell lung cancer: clinical characteristics of long-term survivors. Presented at 2017 AACR Annual Meeting; April 1–5, 2017; Washington, DC. Abstract CT077.
7. Malhotra J., Jabbour S.K., Aisner J., et al. Current state of immunotherapy for non-small cell lung cancer. *Transl. Lung Cancer Res.* 2017; 6 (2): 196–211.
8. Ricciuti B., Genova C., Bassanelli M., et al. Safety and efficacy of nivolumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated beyond progression. *Clin. Lung Cancer.* 2019; 20 (3): 178–185.e2.
9. Herbst R.S., Baas P., Kim D.W., et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 387 (10027): 1540–1550.

A Clinical Case of Long-term Use of Nivolumab for the Treatment of a Patient with the Progression of Early Stage Lung Cancer

E.V. Semenov, PhD^{1,2}, R.A. Zukov, PhD, Prof.^{1,2,3}

¹ A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary

² V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

³ Federal Siberian Scientific and Clinical Center

Contact person: Ruslan A. Zukov, zukov_rus@mail.ru

The article presents a clinical case of treatment of a patient born in 1970, who was diagnosed with stage I peripheral cancer of the upper lobe of the left lung in October 2016, and underwent radical surgical treatment. In November 2017 according to CT thorax a local relapse was detected, after which a trial thoracotomy was performed, since radical removal of the tumor was impossible due to invasion of the superior vena cava. A course of stereotactic radiation therapy was conducted on a conglomerate of bifurcation lymph nodes, total radiation dose of 49 Gy, after which there were no signs of disease progression from April 2018 to April 2019. In May 2019 the progression of the disease was revealed, the first line of drug therapy of the 4th cycle was prescribed according to the TR scheme (paclitaxel + carboplatin). From August to November 2019 the stabilization of the disease is noted. In January 2020 another progression was revealed, tumor cells were typed in relation to: mutations in the EGFR gene were negative, translocations of ALK, ROS 1 were not detected, PD-L1 expression was negative. From January 2020 to January 2022, therapy with a checkpoint inhibitor (nivolumab) was carried out – 49 courses, during the treatment there is a persistent partial response on the RECIST 1.1 scale. No adverse events were registered during the treatment.

Key words: lung cancer, non-small cell lung cancer, checkpoint inhibitors, nivolumab, thoracotomy, chemotherapy