

Эффективность иммунотерапии при мелкоклеточном раке легкого

М.А. Лядова^{1,2}, Д.С. Федоринов^{1,3}, Ю.С. Мансурова¹, Е.С. Кузьмина¹, Ю.С. Есаков¹, К.В. Лядов⁴, В.Н. Галкин¹, И.В. Поддубная³

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Новокузнецк, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ООО «Московский центр восстановительного лечения», Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Мелкоклеточный рак легкого (МКРЛ), преимущественно развивающийся вследствие курения, представляет собой крайне дифференцированную быстрорастущую эпителиально-клеточную карциному высокой степени злокачественности, происходящую из нейроэндокринных клеток бронхов. Почти у 70% пациентов с МКРЛ на момент постановки диагноза отмечается наличие метастазов, что требует применения лекарственных методов лечения, в том числе иммунотерапии (ИТ).

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения ингибиторов контрольных точек иммунитета у пациентов с МКРЛ.

Материалы и методы. В ретроспективное многоцентровое нерандомизированное исследование включен 121 пациент (90 мужчин и 31 женщина) в возрасте от 44 до 84 лет. У большинства (90,9%) больных лечение проводилось в рамках 1-й линии терапии. Ингибиторы контрольных точек иммунитета назначались во 2-й линии и последующих линиях лечения 9,1% пациентов. Ослабленное (ECOG 2–3) состояние на момент начала лечения отмечено у 30 (24,8%) больных.

Результаты. Выживаемость без прогрессирования у пациентов с МКРЛ, получающих 1-ю линию, составила 5,82 (95% ДИ 3,92–7,72) мес, а 2-ю и более линии – 6,21 (95% ДИ 0,76–11,66) мес. Общая выживаемость у пациентов с МКРЛ, получающих 1-ю линию ИТ, составила 8,0 (95% ДИ 6,18–9,81) мес, а 2-ю и более линии – 11,3 (95% ДИ 4,31–18,29) мес ($p=0,108$). Объективный ответ достигнут у 43 (35,5%) пациентов, из которых на 1-й линии ИТ находились 38 (34,5%), на 2-й и более – 5 (45,5%) пациентов. Иммуноопосредованные нежелательные явления 3–4-й степени наблюдались лишь у 18 (14,9%) пациентов.

Заключение. ИТ МКРЛ позволяет достичь высоких показателей объективного ответа и контроля над заболеванием. Для данного метода лечения характерно незначительное количество иммуноопосредованных нежелательных явлений 3–4-й степени, что свидетельствует о приемлемом профиле безопасности.

Ключевые слова: иммунотерапия, мелкоклеточный рак легкого, ингибиторы контрольных точек иммунитета, иммуноопосредованное нежелательное явление, профиль безопасности

Для цитирования: Лядова М.А., Федоринов Д.С., Мансурова Ю.С., Кузьмина Е.С., Есаков Ю.С., Лядов К.В., Галкин В.Н., Поддубная И.В. Эффективность иммунотерапии при мелкоклеточном раке легкого. *Consilium Medicum*. 2024;26(6):362–367. DOI: 10.26442/20751753.2024.6.202832

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Мелкоклеточный рак легкого (МКРЛ), преимущественно развивающийся вследствие курения, представляет собой крайне дифференцированную быстрорастущую эпителиально-клеточную карциному высокой степени злокач-

ственности, происходящую из нейроэндокринных клеток бронхов. МКРЛ составляет примерно 15% впервые диагностированных случаев рака легких и тесно связан с курением табака. Несмотря на то что заболеваемость МКРЛ в последние годы снизилась, главным образом за счет уменьшения

Информация об авторах / Information about the authors

Федоринов Денис Сергеевич – врач-онколог отделения химиотерапии №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина», ст. лаборант ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: deni_fe@mail.ru

Лядова Марина Александровна – канд. мед. наук, зав. химиотерапевтическим отделением №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина», ассистент каф. онкологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: dr.lyadova@gmail.com

Мансурова Юлия Сергеевна – врач-онколог отделения химиотерапии №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина». E-mail: js.mansurova@gmail.com

Кузьмина Евгения Сергеевна – зав. химиотерапевтическим отделением №2 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина». E-mail: kuz011@mail.ru

Есаков Юрий Сергеевич – канд. мед. наук, зав. торакальным отделением ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина». E-mail: lungurgery@mail.ru

Лядов Константин Викторович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ООО МЦВЛ, засл. врач РФ. E-mail: klyadov@mail.ru

Галкин Всеволод Николаевич – д-р мед. наук, проф., глав. врач ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина». E-mail: vsgalkin@gmail.com

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО РМАНПО, засл. деят. образования РФ, председатель Российского общества онкогематологов

Denis S. Fedorin – oncologist, Yudin Moscow City Hospital, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: deni_fe@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5516-7367

Marina A. Lyadova – Cand. Sci. (Med.), Yudin Moscow City Hospital, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – branch campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: dr.lyadova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9558-5579

Julia S. Mansurova – oncologist, Yudin Moscow City Hospital. E-mail: js.mansurova@gmail.com; ORCID: 0009-0003-5294-1697

Evgeniya S. Kuzmina – Department Head, Yudin Moscow City Hospital. E-mail: kuz011@mail.ru; ORCID: 0009-0007-2856-5176

Yury S. Esakov – Cand. Sci. (Med.), Yudin Moscow City Hospital. E-mail: lungurgery@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5933-924X

Konstantin V. Lyadov – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Moscow Center for Restorative Treatment LLC. E-mail: klyadov@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5468-5074

Vsevolod N. Galkin – D. Sci. (Med.), Prof., Yudin Moscow City Hospital. E-mail: vsgalkin@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6619-6179

Irina V. Poddubnaya – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-0995-1801

Efficacy of immunotherapy in small cell lung cancer: A retrospective study

Marina A. Lyadova^{1,2}, Denis S. Fedorinov^{1,3}, Julia S. Mansurova¹, Evgeniya S. Kuzmina¹, Yury S. Esakov¹, Konstantin V. Lyadov⁴, Vsevolod N. Galkin¹, Irina V. Poddubnaya³

¹Yudin Moscow City Hospital, Moscow, Russia;

²Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – branch campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁴Moscow Center for Restorative Treatment LLC, Moscow, Russia

Abstract

Background. Small cell lung cancer (SCLC), predominantly due to smoking, is a highly differentiated, rapidly growing epithelial cell carcinoma of high malignancy originating from bronchial neuroendocrine cells. Almost 70% of SCLC patients have metastases at the time of diagnosis, which requires the use of drug therapies, including immunotherapy.

Aim. To evaluate the efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in patients with small cell lung cancer.

Materials and methods. One hundred and twenty one patients (90 men and 31 women) aged 44 to 84 years were included in the retrospective multicentre non-randomised study. The majority (90.9%) of patients were treated in the 1st line of therapy. IT were administered in the 2nd line and subsequent lines of treatment in 9.1% of patients. Weakened (ECOG 2–3) state at the time of treatment initiation was noted in 30 (24.8%) patients.

Results. Progression-free survival in patients with SCLC receiving 1st-line treatment was 5.82 (95% CI 3.92–7.72) months, and 2nd-line and beyond was 6.21 (95% CI 0.76–11.66) months. Survival in patients with small-cell lung cancer receiving 1st-line IT was 8.0 (95% CI 6.18–9.81) months, and 2nd-line or longer was 11.3 months (95% CI 4.31–18.29) months ($p=0.108$). Objective response was achieved in 43 (35.5%) patients, of whom 38 (34.5%) were on first-line IT and 5 (45.5%) patients were on 2nd or more. iAEs grade 3–4 was observed in only 18 (14.9%) patients.

Conclusion. Immunotherapy for SCLC allows achieving high rates of objective response and disease control. This method of treatment is characterized by insignificant number of grade 3–4 immune-mediated adverse events, which indicates an acceptable safety profile.

Keywords: immunotherapy, small cell lung cancer, immune checkpoint inhibitors, immune-mediated adverse event, safety profile

For citation: Lyadova MA, Fedorinov DS, Mansurova JS, Kuzmina ES, Esakov YuS, Lyadov KV, Galkin VN, Poddubnaya IV. Efficacy of immunotherapy in small cell lung cancer: A retrospective study. *Consilium Medicum*. 2024;26(6):362–367. DOI: 10.26442/20751753.2024.6.202832

числа курильщиков, прогноз этого злокачественного новообразования по-прежнему остается неблагоприятным [1]. Клетки МКРЛ морфологически разнообразны, имеют плохо выраженные границы, мелкий цитозоль, гранулированный ядерный хроматин, отсутствие или незначительный размер ядрышек с высоким количеством митозов [2]; 5% опухолей могут возникать из внегочечных областей, включая носоглотку, желудочно-кишечный тракт и мочеполовой тракт [3]. Однако МКРЛ легочного и внегочечного происхождения имеют схожие клинические и биологические особенности, характеризующиеся быстрым ростом и ранним распространенным метастазированием [4]. Почти у 70% пациентов с МКРЛ на момент постановки диагноза отмечается наличие метастазов. Это неизбежно приводит к плохому прогнозу для пациентов: медиана выживаемости составляет 15–20 мес для местно-распространенного МКРЛ и 8–13 мес – для метастатического [5]. Пятилетняя выживаемость в среднем составляет 10–13 и 1–2% соответственно [6].

МКРЛ долгое время считался иммуногенным из-за его связи с паранеопластическими расстройствами, такими как миастенический синдром Ламберта–Итона. Это является результатом иммунных ответов, направленных против специфических антигенных мишеней (HuD, HuC и Hel-N1), экспрессируемых как на клетках МКРЛ, так и на нормальных нервных клетках [7]. Интересно, что у пациентов с МКРЛ и миастеническим синдромом Ламберта–Итона ожидается лучший прогноз, что можно объяснить тем фактом, что иммунный ответ, направленный против нервной системы, может также нацеливаться на опухолевые клетки [7].

Блокирование иммунных контрольных точек с помощью моноклональных антител привлекло значительное внимание как перспективный терапевтический инструмент в онкологии, включая МКРЛ [8]. Вызывая антиген-специфический Т-клеточный ответ, костимулирующие и коингибирующие факторы играют ключевую роль в иммунной регуляции после стимуляции Т-клеточного рецептора [9]. После того как Т-клеточный рецептор распознает антиген-

ные пептиды, представленные обоими классами молекул МНС-I и II на поверхности антигенпрезентирующих клеток, весь процесс активации Т-клеток требует второго ко-стимулирующего сигнала, генерируемого на поверхности Т-клеток: рецептор CD28 связывается с рецепторами CD80 и CD86 лиганда В7, присутствующими на поверхности антигенпрезентирующих клеток [8]. Активации Т-клеток и последующему иммунологическому ответу способствует совместная стимуляция CD28 другими родственными молекулами, такими как CD134 и CD137. Другая часть молекул, а именно: CTLA4, PD-1, B7-H3 и B7x, ослабляет антигенспецифические иммунные реакции, ограничивая их величину и продолжительность. Эти молекулы совместного ингибирования называются «белками иммунных контрольных точек», и ингибирование этих белковых путей (иммунных контрольных точек) путем блокирования CTLA-4 и PD-L1 с помощью моноклональных антител демонстрирует потенциальные достижения в иммунотерапии (ИТ) онкологических заболеваний [10]. Высказано предположение, что PD-1 и его лиганд на клетках МКРЛ могут участвовать в ингибировании роста опухолевых клеток [11]. Недавние разработки подходов к лечению МКРЛ, основанные на ИТ, такие как ингибиторы контрольных точек иммунитета (ИКТИ), антиген-специфические и противоопухолевые вакцины, вселяют надежду на увеличение общей выживаемости (ОВ) в целом, а также на улучшение качества жизни пациентов.

Три рандомизированных клинических исследования продемонстрировали эффективность комбинации атезолизумаба (IMpower133), дурвалумаба (CASPIAN) или пембролизумаба (KEYNOTE-604) с химиотерапией в терапии 1-й линии, что позволило включить ИТ в клинические рекомендации по лечению пациентов с МКРЛ. IMpower133 представляло собой двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы атезолизумаба в комбинации со стандартным карбоплатином/этопозидом у пациентов с МКРЛ. Медиана ОВ (МОВ) составила 12,3 мес в группе атезолизумаба по сравнению с 10,3 мес в группе плацебо (относительный риск – ОР 0,70; 95% доверительный интер-

вал – ДИ 0,54–0,91; $p=0,007$), тогда как время без прогрессирования – 5,2 и 4,3 мес соответственно (ОР 0,77; 95% ДИ 0,62–0,96; $p=0,02$) [12]. Однако в исследовании имелись узкие критерии включения пациентов, а также отсутствовал фармакоэкономический анализ, что связано с тем, что лечение является дорогостоящим, а эффект оказался не слишком выраженным, что побудило нас предпринять анализ в реальной клинической практике.

Цель – оценить эффективность и безопасность применения ИКТИ у пациентов с МКРЛ.

Материалы и методы

В ретроспективное многоцентровое нерандомизированное исследование включен 121 пациент (90 мужчин и 31 женщина) в возрасте от 44 до 84 лет, которые проходили обследование и лечение в ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ» (с 01.03.2024 объединена с ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина») и ООО «Московский центр восстановительного лечения».

Основные критерии включения: возраст старше 18 лет; гистологически верифицированный диагноз МКРЛ; ECOG оценка 0–3; наличие таргетных очагов (как минимум 1), поддающихся оценке по системе iRECIST; ожидаемая продолжительность жизни не менее 12 нед; отсутствие сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации; согласие на обработку и использование персональных данных.

До начала ИТ всем пациентам, включенным в исследование, проводилось комплексное обследование с внутривенным контрастированием, включающее компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки (или рентгенография органов грудной клетки), КТ/магнитно-резонансная томография (МРТ) органов брюшной полости (или ультразвуковое исследование органов брюшной полости) или комбинированную позитронно-эмиссионную и рентгеновскую КТ всего тела, МРТ органов малого таза (при необходимости), МРТ головного мозга (при необходимости до начала лечения, а далее каждые 6 мес или при наличии признаков вторичного поражения головного мозга).

Перед каждым введением ИКТИ врачом-онкологом проводилось измерение основных показателей жизненных функций (артериальное давление, частота сердечных сокращений и дыхательных движений), анализировались данные общего (с подсчетом количества тромбоцитов и лейкоцитарной формулы) и биохимического (общий белок, альбумин, щелочная фосфатаза, амилаза, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, билирубин общий и прямой, креатинин, глюкоза, мочевины, мочевая кислота, калий, натрий, кальций, С-реактивный белок, лактатдегидрогеназа) анализов крови, общего анализа мочи. Один раз в месяц анализировались результаты электрокардиографии, 1 раз в 3 мес – эхокардиографии и функция щитовидной железы (свободный тироксин, свободный трийодтиронин, тиреотропный гормон).

Клинико-эпидемиологическая характеристика изученной когорты представлена в табл. 1. У большинства (90,9%) больных лечение проводилось в рамках 1-й линии терапии. ИКТИ назначались во 2-й линии и последующих линиях лечения 9,1% пациентов. Ослабленное (ECOG 2–3) состояние на момент начала лечения отмечено у 30 (24,8%) больных.

Стадирование и наблюдение за пациентами в процессе лечения проводились в соответствии с клиническими рекомендациями с использованием КТ и/или МРТ, а также комбинированной позитронно-эмиссионной и рентгеновской КТ. Оценка эффективности проводилась каждые 3 мес лечения или при наличии клинических признаков прогрессирования заболевания с помощью указанных инструментальных методов диагностики. ИТ проводилась до прогрессирования заболевания или иммуноопосредованной токсичности 3–4-й степени.

Объективный ответ опухоли на лечение регистрировался при наличии частичной или полной регрессии опухоли.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Параметры	Линии ИТ		Всего (n=121)
	1-я (n=110)	2-я и более (n=11)	
Средний возраст, лет (минимум–максимум)	64±7,76 (44–84)	64,45±5,57 (52–72)	64±7,57 (44–84)
Органы с метастазами (≥2), абс. (%)	56 (50,9)	5 (45,5)	61 (50,4)
Пол, абс. (%)			
Мужчины	81 (73,6)	9 (81,8)	90 (74,4)
Женщины	29 (26,4)	2 (18,2)	31 (25,6)
Анамнез курения, абс. (%)			
Курит	73 (66,4)	1 (9,1)	74 (61,2)
Не курит	11 (10,0)	1 (9,1)	12 (9,9)
Неизвестно	26 (23,6)	9 (81,8)	35 (28,9)
Статус ECOG, абс. (%)			
0	1 (0,9)	2 (18,2)	3 (2,5)
1	82 (74,5)	6 (54,5)	88 (72,7)
2	26 (23,6)	3 (27,3)	29 (24,0)
3	1 (0,9)	–	1 (0,8)

Таблица 2. Эффективность ИТ

Ответ	Линии ИТ	
	1-я (n=110)	2-я и более (n=11)
Полная регрессия, абс. (%)	2 (1,8)	–
Частичная регрессия, абс. (%)	36 (32,7)	5 (45,5)
Стабилизация, абс. (%)	49 (44,5)	5 (45,5)
Прогрессирование болезни, абс. (%)	23 (20,9)	1 (9,1)
Контроль над заболеванием, абс. (%)	87 (79,1)	10 (90,9)
Медиана времени до ответа, мес (95% ДИ)	2,04 (1,78–2,43)	2,63 (1,62–3,64)
Медиана наблюдения, мес (95% ДИ)	8,80 (6,60–12,40)	11,31 (4,31–18,29)
Медиана длительности ответа, мес (95% ДИ)	4,93 (4,21–5,65)	6,3 (0,79–11,81)
МОВ, мес (95% ДИ)	8,0 (6,18–9,81)	11,31 (4,31–18,29)

Ответ опухоли на лечение определялся в соответствии с критериями iRECIST.

Пациентам на 2-й и более линиях назначена монотерапия ниволумабом (n=11), а на 1-й линии – комбинированная терапия, включающая атезолизумаб (n=110).

Для статистической обработки результатов применяли программу SPSS 23 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Описание данных осуществлялось с помощью стандартной дескриптивной статистики в зависимости от типа данных и особенностей распределения имеющихся переменных. Анализ данных проводился с помощью методов параметрической и непараметрической статистики. Межгрупповые различия считали значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Эффект ИТ оценен у всех пациентов, включенных в исследование (табл. 2). Объективный ответ достигнут у 43 (35,5%) пациентов, из которых на 1-й линии ИТ находились 38 (34,5%) и на 2-й и более – 5 (45,5%) человек. Результаты представлены в табл. 2.

Рис. 1. Кривая ВБП пациентов с МКРЛ, получающих 1-ю линию ИТ.

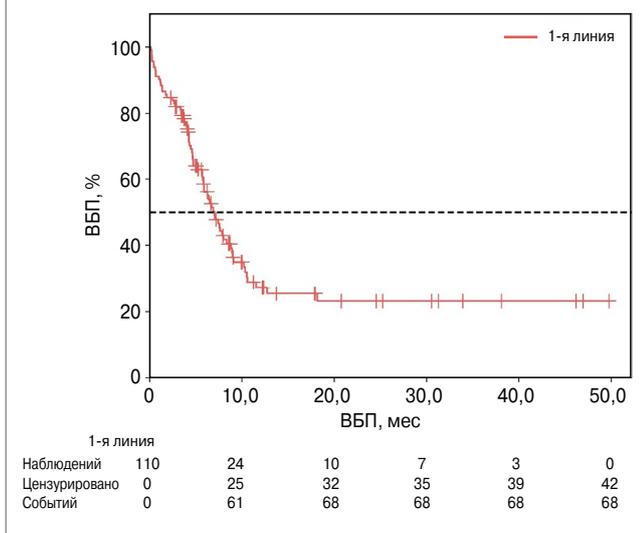
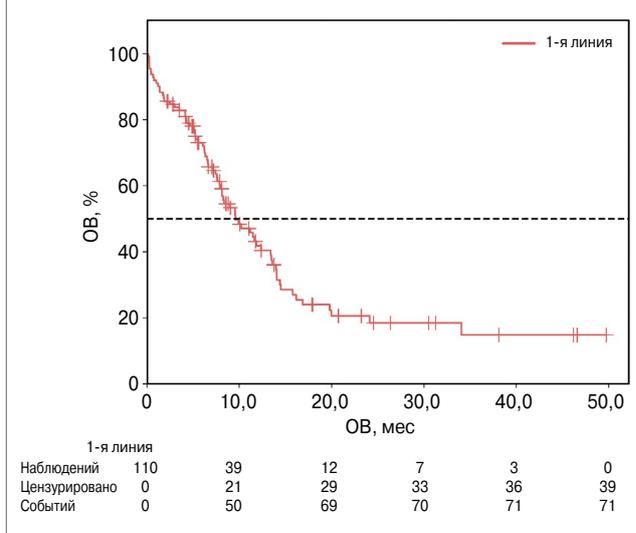


Рис. 2. Кривая ОВ пациентов с МКРЛ, получающих 1-ю линию ИТ.



Терапия глюкокортикостероидами (ГКС) назначена 6 пациентам:

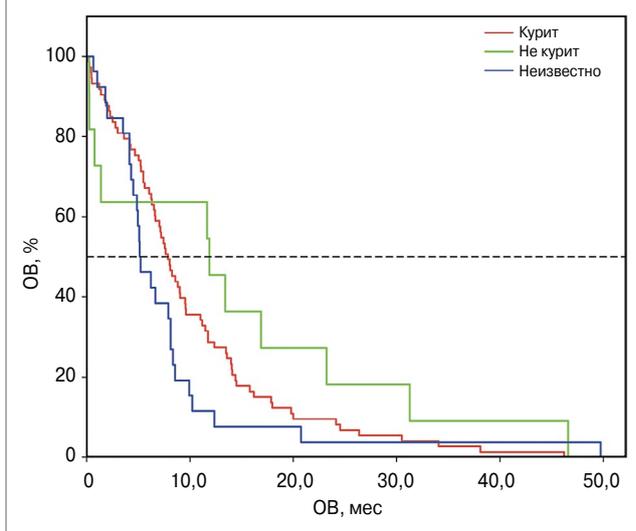
- 1-му пациенту после 9-го курса ИТ в связи с развитием астении 2–3-й степени назначены ГКС в дозировке 50 мг в течение ~15 дней;
- 2-му пациенту после 10-го курса ИТ в связи с развитием лимбического энцефалита (ухудшение состояния, обострение эпизодов потери памяти, наличие резких перепадов артериального давления) ГКС назначены в дозировке 800 мг в течение 5 дней без клинического эффекта. Начат плазмаферез с положительной клинической динамикой. Учитывая неврологическую симптоматику, результаты обследований, данное осложнение расценено как иммуноопосредованное нежелательное явление (иоНЯ) grade 3;
- 3-му пациенту после 7-го курса в связи с развитием иммуноопосредованной нефротоксичности (уровень креатинина 305 мкмоль/л) в дозировке 120 мг в течение ~20 дней;
- 4-му пациенту – после 4-го курса ИТ в связи с развитием дерматологической токсичности 2-й степени в дозировке 60 мг в течение ~30 дней;
- 5-му пациенту после 17-го курса ИТ в связи с развитием иммуноопосредованного поражения нервной системы с развитием моторной и сенсорной нейропатии в дозировке 80 мг в течение ~30 дней;
- 6-му пациенту после 8-го курса ИТ в связи с нефрологической токсичностью 2-й степени (креатинин – 323 мкмоль/л, клиренс креатинина – 19 мл/мин) в дозировке 140 мг в течение ~30 дней.

Различий с группой пациентов, не получивших ГКС, не наблюдалось, что может быть связано с малым объемом выборки.

Выживаемость без прогрессирования (ВБП) у пациентов с МКРЛ, получающих 1-ю линию, составила 5,82 (95% ДИ 3,92–7,72) мес, а 2-ю и более линии – 6,21 (95% ДИ 0,76–11,66) мес. ОВ у пациентов с МКРЛ, получающих 1-ю линию ИТ, составила 8,0 (95% ДИ 6,18–9,81) мес, а 2-ю и более линии – 11,3 (95% ДИ 4,31–18,29) мес ($p=0,108$). Высокий показатель выживаемости во 2-й и более линиях лечения может быть обусловлен смещением за счет малого объема выборки. Результаты представлены на рис. 1, 2.

При оценке эффективности в зависимости от статуса курения выявлено, что объективный ответ чаще наблюдался среди курящих пациентов – 30 (40,5%) по сравнению с некурящими – 1 (8,3%); $p<0,001$. Прогрессирование забо-

Рис. 3. Кривая ОВ у пациентов с МКРЛ в зависимости от статуса курения.



левания, наоборот, чаще отмечалось среди некурящих пациентов – 5 (41,7%) по сравнению с курящими – 14 (18,9%); $p<0,001$.

Среди курящих пациентов ОВ составила 8,1 (95% ДИ 6,1–10,09) мес, а среди некурящих – 11,4 (95% ДИ 1,9–20,9); рис. 3. Не наблюдалось различий и по ОВ в зависимости от назначения ГКС: среди пациентов, которым назначены ГКС, выживаемость составила 9,4 (95% ДИ 4,3–14,64) мес, а среди тех, кто не получал данный вид терапии, – 7,6 (95% ДИ 5,7–9,4) мес.

Анализ безопасности

Частоту иоНЯ удалось отследить у всех пациентов, большинство имели 1–2-ю степень, иоНЯ 3–4-й степени наблюдались лишь у 18 (14,9%) пациентов (табл. 3).

Чаще всего иоНЯ отмечались со стороны клинических показателей крови (анемия, нейтропения, лейкоцитоз, тромбоцитопения), дыхательной системы (пневмония, плеврит, одышка, боль в грудной клетке, кашель). Кроме того, практически у 1/2 пациентов, получающих терапию ИКТИ, наблюдалась астения.

Вид токсичности	Линии ИТ, абс. (%)	
	1-я (n=110)	2-я и более (n=11)
Астения	61 (55,5)	4 (36,4)
Поражение желудочно-кишечного тракта	26 (23,6)	3 (27,3)
Поражение кожи	8 (7,3)	–
Эндокринологические нарушения	5 (4,5)	1 (9,1)
Дыхательная система	69 (62,7)	6 (54,5)
Неврологические нарушения	16 (14,5)	1 (9,1)
Гепатиты 1–2-й степени	29 (26,4)	1 (9,1)
Гепатиты 3–4-й степени	1 (1,2)	1 (10,0)
Поражение почек	9 (8,2)	3 (27,3)*
Суставной синдром	6 (5,5)	1 (9,1)
Нарушение показателей крови 1–2-й степени	95 (86,4)	9 (81,8)
Нарушение показателей крови 3–4-й степени	16 (15,5)	–
Кардиотоксичность	–	1 (9,1)
Другие	18 (16,4)	1 (9,1)

*Значимые различия между пациентами, получающими 1 и ≥2-й линии ИТ.

Причина	Линии ИТ, абс. (%)		Всего (n=92), абс. (%)
	1-я (n=85)	2-я и более (n=7)	
Прогрессирование	49 (57,6)	6 (85,7)	55 (59,8)
Клиническое прогрессирование	2 (2,4)	1 (14,3)	3 (3,3)
Непереносимость ИТ	1 (1,2)	–	1 (1,1)
Летальный исход	30 (35,2)	–	30 (32,5)
Длительная стабилизация / полный регресс	1 (1,2)	–	1 (1,1)
Нет данных	2 (2,4)	–	2 (2,2)

Предикторы эффективности и токсичности

С помощью ROC-анализа установлено, что при уровне общего белка выше 67,64 г/л предполагалась повышенная вероятность контроля над заболеванием. Площадь под ROC-кривой составила 0,659±0,067 с 95% ДИ 0,527–0,790 ($p=0,023$). Чувствительность и специфичность метода составили 65,9 и 59,1% соответственно.

У пациентов моложе 64,5 года также предполагалась повышенная вероятность контроля над заболеванием. Площадь под ROC-кривой составила 0,355±0,063 с 95% ДИ 0,231–0,479 ($p=0,028$). Чувствительность и специфичность метода составили 44,3 и 41,7% соответственно.

Не выявлено предикторов для иоНЯ 3–4-й степени среди анализируемых нами показателей.

Завершение и корректировка терапии

Данные по завершению ИТ получены у 113 пациентов (106 и 7, получающих ИТ на 1 и 2-й и более линиях ИТ соответственно). За оцениваемый период завершили лечение 92 (81,4%) пациента, из которых 85 (80,2%) получали лечение на 1-й линии и 7 (100%) – на 2-й и более линиях (табл. 4).

Обсуждение

В исследовании объективного ответа удалось добиться в 35,5% случаев, а контроля над заболеванием – в 80,2%. При этом иоНЯ 3–4-й степени наблюдались лишь у 18 (14,9%) пациентов. Данные показатели ответа и частоты иоНЯ

3–4-й степени – ниже, чем в других исследованиях, что может быть связано с небольшим количеством выборки.

В исследовании IMpower133 объективный ответ у пациентов, получающих ИТ, составил 60,2% [12], CASPIAN – 79% [13], KEYNOTE-604 – 70,6% [14] и CA184–156 – 62% [15].

ОВ в проведенном нами исследовании составила 8,0 мес у пациентов, получающих 1-ю линию лечения, и 11,3 мес – 2-ю и более линии, тогда как в исследованиях IMpower133 – 12,3 [12], CASPIAN – 13,0 [13], KEYNOTE-604 – 10,8 [14] и CA184–156 – 11,0 мес [15].

Время без прогрессирования в проведенном нами исследовании составило 5,82 мес у пациентов, получающих 1-ю линию лечения и 6,21 мес – 2-ю и более линии, а в исследованиях IMpower133 – 5,2 [12], CASPIAN – 5,1 [13], KEYNOTE-604 – 4,5 [14] и CA184–156 – 4,6 мес [15].

В многогрупповом открытом исследовании фазы Ib KEYNOTE-028, в котором изучалась эффективность и безопасность пембролизумаба при рецидивирующем PD-L1(+) МКРЛ, показано, что 1 из 24 набранных пациентов достиг полного ответа, а объективного ответа – 33% (95% ДИ 16–55%) пациентов. Наблюдались иоНЯ преимущественно 1–2-й степени тяжести (частота иоНЯ составила 53%), наиболее распространенными из них стали астения ($n=7$), утомляемость ($n=7$) и кашель ($n=6$). Медиана ВВП (МВВП) составила 1,9 мес, а МОВ – 9,7 мес [16].

KEYNOTE-158 – это более крупное исследование фазы II, в котором пембролизумаб использовался при 11 типах онкологических заболеваний, включая распространенный рецидивирующий МКРЛ, тем не менее в отличие от KEYNOTE-028 независимо от статуса PD-L1 результаты показали, что объективный ответ составил 18,7% для всей популяции по сравнению с 35,7% для PD-L1-положительных опухолей, с МВВП 2 мес и МОВ 9,1 мес во всей популяции, тогда как результаты у PD-L1-позитивных пациентов – 2,1 и 14,6 мес соответственно. В целом пембролизумаб оказался перспективным для лечения PD-L1-положительного рецидивирующего распространенного МКРЛ [17].

CheckMate-032 – это комплексное исследование фазы I/II, оценивающее активность ниволумаба в качестве монотерапии в дозе 3 мг/кг или в комбинации с ипилимумабом, ингибитором CTLA-4, в дозировках ниволумаба 1 мг/кг + ипилимумаба 3 мг/кг (N1/I3) или ниволумаба 3 мг/кг + ипилимумаба 1 мг/кг (N3/I1) при некоторых злокачественных новообразованиях, включая рефрактерный распространенный МКРЛ. При распространенном МКРЛ, резистентном к препаратам платины, объективный ответ составил 10%, МВВП – 1,4 мес и МОВ – 4,4 мес при применении ниволумаба в качестве монотерапии по сравнению с объективным ответом – 23%, МВВП – 2,6 мес и МОВ – 7,7 мес в группе, где ниволумаб назначался в дозе 1 мг/кг и ипилимумаба 3 мг/кг по сравнению с объективным ответом – 19%, МВВП – 1,4 мес и МОВ – 6 мес в группе, где ниволумаб назначался в дозе 3 мг/кг и ипилимумаба 1 мг/кг. Это исследование показало, что оптимальным для дальнейших исследований стало сочетание ниволумаба в дозировке 1 мг/кг и ипилимумаба в дозировке 3 мг/кг. На момент окончания сбора данных медиана продолжительности ответа (МПО) еще не достигнута при монотерапии ниволумабом. В группе N3/I1 МПО составила 4,4 мес (95% ДИ 3,7 – не достигнуто), в группе N1/I3 – 7,7 мес (95% ДИ 4,0 – не достигнуто). В группах комбинированной терапии иоНЯ встречались чаще [18].

CheckMate 451 – это двойное слепое поддерживающее исследование III фазы с участием 834 пациентов с распространенным МКРЛ, достигших контроля над заболеванием при химиотерапии 1-й линии на основе платины, и рандомизированных для приема ниволумаба в дозе 240 мг каждые 2 нед или же сочетания ниволумаба в дозировке 1 мг/кг с ипилимумабом в дозировке 3 мг/кг по сравнению с пла-

цебо с последующим приемом ниволумаба в дозе 240 мг 1 раз в 2 нед или плацебо в течение ≤ 2 лет или до прогрессирования или неприемлемой токсичности. Первичной конечной точкой являлась ОВ при комбинации ниволумаба и ипилимумаба по сравнению с плацебо. В течение минимального периода наблюдения в 8,9 мес не выявлено статистически значимой разницы между ниволумабом/ипилимумабом и плацебо (9,2 против 9,6 мес в пользу плацебо, ОР 0,92, 95% ДИ 0,75–1,12; $p=0,37$). МОВ при приеме только ниволумаба составила 10,4 мес (ОР 0,84, 95% ДИ 0,69–1,02 по сравнению с плацебо). МВБП для ниволумаба/ипилимумаба и только ниволумаба имела ОР 0,72 (95% ДИ 0,6–0,87) и 0,67 (95% ДИ 0,56–0,81) соответственно. Объективный ответ оказался лучше у подгруппы, принимавшей комбинированную терапию. Более того, отмечена тенденция к улучшению ОВ при применении ниволумаба в сочетании с ипилимумабом у пациентов с более высоким уровнем мутационной нагрузки опухоли >13 мутаций на мегабазу. Хотя первичная конечная точка не достигнута, отмечена тенденция к улучшению объективного ответа, МВБП и МПО [19].

Заключение

ИТ МКРЛ позволяет достичь высоких показателей объективного ответа и контроля над заболеванием (35,5 и 80,2% соответственно). Для данного метода лечения характерно незначительное количество ионНЯ 3–4-й степени (14,9% по нашим данным), что свидетельствует о приемлемом профиле безопасности.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

- Meijer JJ, Leonetti A, Airò G, et al. Small cell lung cancer: Novel treatments beyond immunotherapy. *Semin Cancer Biol.* 2022;86(Pt. 2):376-85. DOI:10.1016/j.semcancer.2022.05.004
- Travis WD. Update on small cell carcinoma and its differentiation from squamous cell carcinoma and other non-small cell carcinomas. *Mod Pathol.* 2012;25(Suppl. 1):S18-30. DOI:10.1038/modpathol.2011.150
- Travis WD. Advances in neuroendocrine lung tumors. *Ann Oncol.* 2010;21(Suppl. 7):vii65-71. DOI:10.1093/annonc/mdq380
- Rudin CM, Ismaila N, Hann CL, et al. Treatment of Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American College of Chest Physicians Guideline. *J Clin Oncol.* 2015;33(34):4106-11. DOI:10.1200/JCO.2015.63.7918
- Chan BA, Coward JI. Chemotherapy advances in small-cell lung cancer. *J Thorac Dis.* 2013;5 Suppl. 5(Suppl. 5):S565-78. DOI:10.3978/j.issn.2072-1439.2013.07.43
- Lally BE, Urbanic JJ, Blackstock AW, et al. Small cell lung cancer: have we made any progress over the last 25 years? *Oncologist.* 2007;12(9):1096-104. DOI:10.1634/theoncologist.12-9-1096
- Maddison P, Newsom-Davis J, Mills KR, Souhami RL. Favourable prognosis in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and small-cell lung carcinoma. *Lancet.* 1999;353(9147):117-8. DOI:10.1016/S0140-6736(05)76153-5
- Li Q, Yuan D, Ma C, et al. A new hope: the immunotherapy in small cell lung cancer. *Neoplasma.* 2016;63(3):342-50. DOI:10.4149/302_151001N511
- Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature.* 2011;480(7378):480-9. DOI:10.1038/nature10673
- Asmar R, Rizvi NA. Immunotherapy for Advanced Lung Cancer. *Cancer J.* 2015;21(5):383-91. DOI:10.1097/PPO.0000000000000151
- Yamane H, Isozaki H, Takeyama M, et al. Programmed cell death protein 1 and programmed death-ligand 1 are expressed on the surface of some small-cell lung cancer lines. *Am J Cancer Res.* 2015;5(4):1553-7.
- Horn L, Mansfield AS, 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
- 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
- Rudin CM, Awad MM, Navarro A, et al. Pembrolizumab or Placebo Plus Etoposide and Platinum as First-Line Therapy for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Randomized, Double-Blind, Phase III KEYNOTE-604 Study. *J Clin Oncol.* 2020;38(21):2369-79. DOI:10.1200/JCO.20.00793
- 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
- Ott PA, Elez E, Hiret S, et al. Pembrolizumab in Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Results From the Phase Ib KEYNOTE-028 Study. *J Clin Oncol.* 2017;35(34):3823-9. DOI:10.1200/JCO.2017.72.5069
- Chung HC, Lopez-Martin JA, Kao SC-H, et al. Phase 2 study of pembrolizumab in advanced small-cell lung cancer (SCLC): KEYNOTE-158. *J Clin Oncol.* 2018;36:8506.
- Antonia SJ, López-Martin JA, Bendell J, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):883-95. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30098-5
- Owonikoko TK, Park K, Govindan R, et al. Nivolumab and Ipilimumab as Maintenance Therapy in Extensive-Disease Small-Cell Lung Cancer: CheckMate 451. *J Clin Oncol.* 2021;39(12):1349-59. DOI:10.1200/JCO.20.02212

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.06.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.07.2024



OMNIDOCTOR.RU