

Клинический случай

Клинический случай длительного применения дурвалумаба в лечении распространенного мелкоклеточного рака легкого

Г.Б. Стаценко✉, В.И. Куракин, И.В. Плохотенко

БУЗ ОО «Клинический онкологический диспансер», Омск, Россия

✉galina.stacenko.00@mail.ru

Аннотация

На протяжении последних нескольких десятилетий в лечении мелкоклеточного рака легкого (МРЛ) не удавалось достигнуть каких-либо значимых успехов. В настоящее время подходы начинают меняться, и в клиническую практику входят ингибиторы контрольных точек иммунного ответа. Применение иммунотерапии в комбинации с химиотерапией в 1-й линии у пациентов с распространенным МРЛ привело к достоверному увеличению общей выживаемости, медиана продолжительности жизни у таких пациентов впервые превысила 1 год. В данной статье представлен клинический случай применения дурвалумаба, моноклонального антитела к PD-L1, в комбинации с этопозидом и карбоплатином у пациента с распространенным МРЛ, принимавшего участие в международном клиническом исследовании CASPIAN. В исследовании CASPIAN более 20% пациентов, получавших дурвалумаб, оставались живы в течение 2 лет и более. В описанном случае также был достигнут длительный контроль заболевания – пациент получал дурвалумаб более 2 лет с хорошей переносимостью.

Ключевые слова: мелкоклеточный рак легкого, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, иммунотерапия, дурвалумаб.

Для цитирования: Стаценко Г.Б., Куракин В.И., Плохотенко И.В. Клинический случай длительного применения дурвалумаба в лечении распространенного мелкоклеточного рака легкого. Современная Онкология. 2020; 22 (2): 112–115.

DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200222

Clinical case

Clinical case of long-term use of durvalumab in the treatment of advanced small-cell lung cancer

Galina B. Statsenko✉, Vyacheslav I. Kurakin, Irina V. Plokhotenko

Omsk Regional Clinical Oncology Dispensary, Omsk, Russia

✉galina.stacenko.00@mail.ru

Abstract

Over the last few decades there was a little progress in the treatment of small cell lung cancer (SCLC). But now the approaches are changing with immune checkpoint inhibitors coming into clinical practice. Using a combination of immunotherapy with the standard chemotherapy in the first line of extensive stage small cell lung cancer (ES-SCLC) results in significant overall survival improvement, for the first time the median survival in these patients exceeded one year. Here we present a clinical case of ES-SCLC patient treated with durvalumab, a monoclonal antibody against PD-L1, in combination with etoposide and carboplatin in the CASPIAN clinical trial. In the CASPIAN trial more than 20% of patients treated with durvalumab stay alive more than two years. In the presented case we also reported durable control of the disease, the patient continued to receive durvalumab of more than two years with acceptable tolerability.

Key words: small cell lung cancer, immune checkpoint inhibitor, immunotherapy, durvalumab.

For citation: Statsenko G.B., Kurakin V.I., Plokhotenko I.V. Clinical case of long-term use of durvalumab in the treatment of advanced small-cell lung cancer. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (2): 112–115. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200222

Обзор

На долю мелкоклеточного рака легкого (МРЛ) приходится 13–15% всех случаев рака легкого [1, 2], таким образом, согласно эпидемиологическим данным в России каждый год регистрируется около 6 тыс. больных с диагнозом МРЛ [3]. МРЛ характеризуется крайне агрессивным течением и плохим прогнозом: на момент постановки диагноза 60–70% пациентов имеют отдаленные метастазы, локальная стадия диагностируется менее чем у 10% пациентов; 5-летняя выживаемость по данным SEER составляет всего 6,5%, а среди пациентов с отдаленными метастазами – 2,8% [1, 4]. Независимо от стадии, прогноз для пациентов с МРЛ является чаще неудовлетворительным. Медиана вы-

живаемости пациентов с МРЛ без лечения не превышает 2–4 мес [5].

Применение стандартных химиотерапевтических режимов терапии у пациентов с распространенным МРЛ позволяет добиться медианы выживаемости 9–11 мес [4–6]. Стандартом 1-й линии терапии МРЛ на протяжении уже нескольких десятилетий являются комбинированные режимы химиотерапии на основе производных платины, а именно – этопозид в сочетании с цисплатином или карбоплатином [7]. Однако, несмотря на первоначальную высокую чувствительность к химиотерапии (ответ на терапию отмечается у 50–75% пациентов с распространенной стадией), у 80% пациентов с локальной стадией и почти у всех паци-

ентов с распространенным МРЛ развивается рецидив через 4–6 мес [4–6].

В настоящее время подходы к терапии распространенного МРЛ начинают меняться, и в клиническую практику входят иммуноонкологические препараты – ингибиторы контрольных точек иммунного ответа. Иммунотерапия может применяться в монорежиме при рецидивах МРЛ, однако по данным клинических исследований длительный ответ отмечается лишь в 7–12% случаев [8, 9]. Более значимый эффект может быть получен при применении иммунотерапии в комбинации с химиотерапией в 1-й линии. По данным клинического исследования CASPIAN добавление дурвалумаба, моноклонального антитела к PD-L1, к стандартному платиносодержащему режиму 1-й линии терапии распространенного МРЛ привело к достоверному увеличению общей выживаемости (ОВ) по сравнению с применением только химиотерапии [10, 11].

CASPIAN – это рандомизированное открытое многоцентровое сравнительное исследование III фазы по изучению эффективности и безопасности дурвалумаба или комбинации дурвалумаба с тремелимуабом и платиносодержащей химиотерапией (EP) в качестве 1-й линии терапии пациентов с распространенным МРЛ, проводимое в заслепленном для спонсора режиме. В исследование включались взрослые пациенты с гистологически или цитологически подтвержденным распространенным МРЛ, ранее не получавшие лечения, с соматическим статусом по шкале Всемирной организации здравоохранения 0–1, имевшие измеримые очаги согласно критериям RECIST 1.1. Допускалось наличие бессимптомных или стабильных метастазов в головном мозге. 805 пациентов были рандомизированы в 3 группы в соотношении 1:1:1 для получения терапии дурвалумаб + EP, дурвалумаб + тремелимуаб + EP или только EP (режим EP: эпозид 80–100 мг/м² в 1–3-й дни каждого цикла в комбинации с карбоплатином AUC 5–6 или цисплатином 75–80 мг/м² в 1-й день каждого цикла). В группах иммунотерапии пациенты получали до 4 циклов EP в комбинации с дурвалумабом 1500 мг ± тремелимуаб 75 мг каждые 3 нед с последующей поддерживающей терапией дурвалумабом 1500 мг каждые 4 нед до прогрессирования заболевания, в группе химиотерапии – до 6 циклов EP каждые 3 нед с последующим профилактическим облучением головного мозга (опционально по решению исследователя). Первичная конечная точка исследования – ОВ. Вторичные конечные точки – выживаемость без прогрессирования (ВБП); частота объективного ответа (ЧОО); безопасность и переносимость; качество жизни, связанное со здоровьем; фармакокинетика; иммуногенность [10].

Согласно данным промежуточного анализа добавление дурвалумаба к химиотерапии привело к статистически значимому увеличению ОВ и снижению риска смерти на 27% (отношение рисков – ОР 0,73; 95% доверительный интервал – ДИ 0,59–0,91; $p=0,0047$) по сравнению с группой только EP. Также было продемонстрировано и преимущество режима дурвалумаб + EP по сравнению с применением только EP в отношении вторичных конечных точек: ЧОО 67,9% против 57,6% (отношение шансов 1,56); ОР для ВБП 0,78; ВБП через 12 мес – 17,5% против 4,7%. Нежелательные явления 3–4-й степени тяжести были зарегистрированы у 62% пациентов в каждой группе, отмена терапии вследствие развития нежелательных явлений потребовалась у 9% пациентов в каждой группе [10].

Результаты финального анализа, представленные на конгрессе ASCO 2020, подтверждают ранее полученные результаты в группе дурвалумаб + EP. Медиана ОВ в группе дурвалумаб + EP составила 12,9 мес по сравнению с 10,5 мес в группе только EP, ОР 0,75 (95% ДИ 0,62–0,91; $p=0,0032$). Двухлетняя ОВ составила 22,2% в группе дурвалумаб + EP против 14,4% в группе только EP [11].

В исследовании CASPIAN принимали участие 209 центров из 23 стран, включая Россию. В центре 6214 (Россия, г. Омск) были включены 22 пациента, рандомизированы 18 пациентов, 4 не прошли скрининг. Результаты лечения одного из пациентов, включенных в исследование, представлены ниже.

Клинический случай

Пациент: мужчина 1934 г. р., в анамнезе неходжкинская лимфома с поражением лимфоузлов шеи, по поводу которой было проведено 6 курсов полихимиотерапии (ПХТ) по схеме циклофосфан + винкристин + преднизолон (СОР). С 2012 г. пациент находился под регулярным динамическим наблюдением, признаков прогрессирования заболевания зафиксировано не было.

История болезни

С лета 2017 г. появились жалобы на кашель, в сентябре обратился на прием к торакальному онкологу. По результатам фибробронхоскопии выявлено злокачественное новообразование правого легкого (перибронхиальный вариант). Эндоскопические признаки поражения бифуркационных лимфоузлов.

Установлен диагноз: центральное злокачественное новообразование правого легкого T4N3M0. Стадия 3B. Клиническая группа II. Мелкоклеточная карцинома.

Учитывая гистологический диагноз и степень распространенности процесса пациенту предложено участие в исследовании CASPIAN.

С октября 2017 г. пациент начал получать терапию в рамках протокола: проведено 4 курса ПХТ по схеме эпозид 90 мг/м² + карбоплатин AUC 5 (EP) + дурвалумаб 1500 мг, далее переведен на поддерживающую терапию дурвалумабом 1500 мг с введением 1 раз в 4 нед. Последнее введение дурвалумаба в январе 2020 г. (итого 31 введение).

Ответ на терапию оценивался по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) по двум целевым очагам: образование в корне правого легкого размерами 93×85×119 мм (очаг №1), конгломерат увеличенных внутригрудных лимфоузлов размерами 65×72×118 мм (очаг №2); рис. 1.

При контрольном обследовании в ноябре 2019 г. (рис. 2) отмечена положительная динамика: уменьшение размеров целевых очагов до 85×90×100 мм и 54×56×100 мм, новых очагов не обнаружено.

На фоне проводимого лечения зарегистрированы следующие нежелательные явления, связанные, по мнению исследователей, с химиотерапией: анемия (1-й степени тяжести), тромбоцитопения (1-й степени), нейтропения (1-й степени), алопеция. Иммуноопосредованные нежелательные явления, связанные, по мнению исследователей, с терапией дурвалумабом, включали тиреоидит с манифестацией гипотиреоза (до 2-й степени). Пациенту назначен L-тироксин с постепенным повышением дозировки с 25 до 100 мкг/сут, введение дурвалумаба при этом не прекращалось и не приостанавливалось.

По данным на декабрь 2019 г. у пациента отмечалось хорошее самочувствие, по мнению исследователей, сохранялся длительный эффект от получаемого лечения – стабилизация размеров опухоли на протяжении более 2 лет. Переносимость исследуемого режима терапии была удовлетворительной.

В январе 2020 г., через 27 мес после начала терапии, появились жалобы на увеличение лимфоузлов шеи слева, других новых жалоб не было. Заподозрено прогрессирование заболевания. Проведена биопсия лимфоузла в подчелюстной области, морфологический диагноз: фолликулярная лимфома цитологического типа I.

Пациент снят с протокола, так как зарегистрирован рецидив лимфомы. Последнее введение дурвалумаба – 03.01.2020, пациент получил 31 дозу дурвалумаба. Результат МСКТ органов грудной клетки в январе 2020 г. приведен на рис. 3.

По поводу рецидива лимфомы начата ПХТ по схеме RB (бендамустин, ритуксимаб). С февраля по апрель 2020 г. проведено 4 курса.

При контрольном обследовании в апреле 2020 г. (рис. 4) определяются целевые очаги примерными размерами 30×29×45 мм (на предыдущей МСКТ 85×90×100 мм) и 12×13×30 мм (на предыдущей МСКТ 54×56×100 мм), в левой подчелюстной области сохраняется объемное образование с четкими ровными контурами размерами до 31×16 мм (ранее 45×45 мм).

Рис. 1. Пациент 1934 г. р. МСКТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием, сентябрь 2017 г. (до начала лечения).
Fig. 1. The patient, born 1934. MSCT of the chest cavity with contrast, September 2017 (before the treatment).

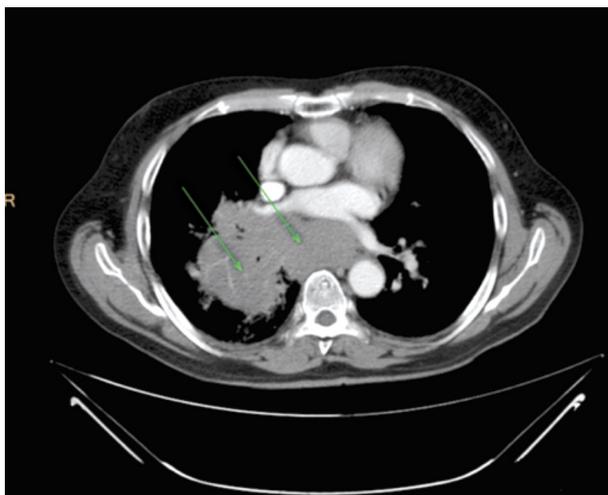


Рис. 2. Пациент 1934 г. р. МСКТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием, ноябрь 2019 г. (через 2 года после начала терапии).
Fig. 2. The patient, born 1934. MSCT of the chest cavity with contrast, November 2019 (two years after the beginning of the therapy).

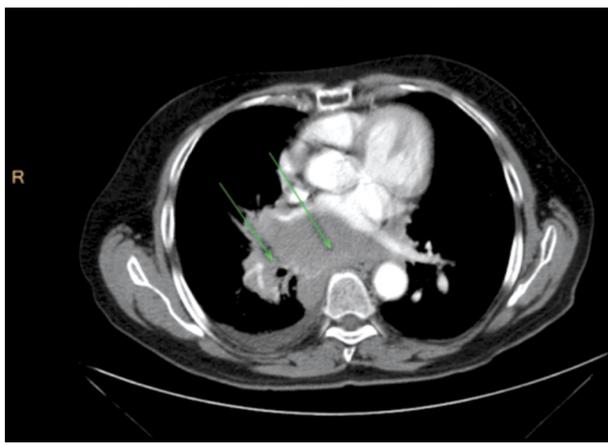


Рис. 3. Пациент 1934 г. р. МСКТ органов грудной клетки, январь 2020 г. (после окончания терапии дурвалумабом).
Fig. 3. The patient, born 1934. MSCT of the chest cavity, January 2020 (after the end of durvalumab therapy).

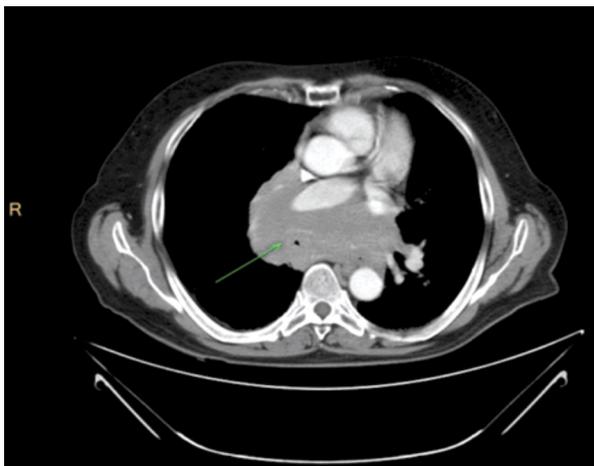
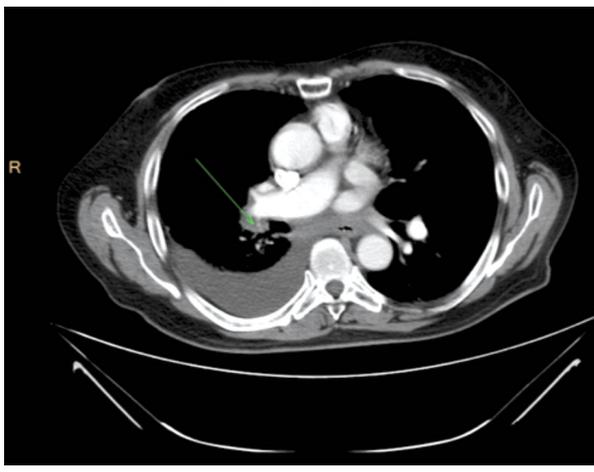


Рис. 4. Пациент 1934 г. р. МСКТ органов грудной клетки, апрель 2020 г. (после 4 курсов ПХТ по схеме RB).
Fig. 4. The patient, born 1934. MSCT of the chest cavity, April 2020 (after 4 courses of PCT using RB scheme).



Пациент чувствует себя хорошо, активен, статус ECOG 1. Планируется продолжение лечения по прежней схеме. Рассматривается возможность проведения фибробронхоскопии с целью реверификации процесса в бронхе (в случае согласия пациента) для уточнения гистологии в повторном биоптате.

Заключение

Впервые при применении ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в комбинации с платиносодержащими режимами в 1-й линии терапии медиана ОБ пациентов с распространенным МРЛ превысила 1 год [10, 11]. Эти результаты стали первым значимым успехом в данном направлении за последние более чем 30 лет. Стандарты лечения пациентов с распространенным МРЛ начинают меняться, и комбинированные режимы иммунохимиотерапии уже являются предпочтительными режимами терапии согласно клиническим рекомендациям NCCN (National Comprehensive Cancer Network) [12]. Использование данного подхода в широкой клинической практике может улучшить результаты лечения пациентов с распространенным МРЛ без значительного увеличения токсичности. Данный клинический случай продемонстрировал возможность длительного контроля заболевания у пациента с распространенным МРЛ при применении комбинированного режима иммунохимиотерапии дурвалумаб + EP. Длительность терапии дурвалумабом превысила 2 года, при этом у

пациента не было подтверждено прогрессирование МРЛ и терапия была прекращена в связи с развившимся рецидивом лимфомы. Это значительно больше медианы ОБ при применении не только стандартных режимов терапии, но и иммунотерапии в комбинации с химиотерапией у таких пациентов. По результатам финального анализа исследования CASPIAN более 20% пациентов, получавших дурвалумаб, остаются живы в течение 2 лет и больше, однако до настоящего времени не было выявлено каких-либо подгрупп пациентов, которые могут получить наибольшую пользу от добавления дурвалумаба к стандартной химиотерапии. Преимущество дурвалумаба было продемонстрировано для всех подгрупп пациентов, независимо от уровня экспрессии PD-L1, наличия метастазов в головной мозг и других характеристик [10, 13, 14]. Возможно, в будущем появятся новые биомаркеры, которые позволят выделить пациентов, наиболее чувствительных к терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, у которых будет достигаться длительный ответ на лечение. Но уже сейчас такой подход меняет стандартную практику и дает шанс продлить жизнь пациентам с распространенным МРЛ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. SEER Cancer Statistics Review (1975-2016, National Cancer Institute, Bethesda, MD). Eds. N Howlander et al. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/.
2. Barta JA et al. Global Epidemiology of Lung Cancer. *Annals of Global Health* 2019; 85 (1): 8, 1–16.
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. [The status of cancer care for the population of Russia in 2018. Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoi. Moscow: MNIОI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2019 (in Russian).]
4. Bernhardt EB, Jalal SI. Small Cell Lung Cancer. *Cancer Treat Res* 2016; 170: 301–22.
5. Lampaki S et al. Small Cell Lung Cancer: Current and Future Strategies. *Oncomedicine* 2016; 1: 4–13.
6. Koinis F et al. Small cell lung cancer (SCLC): no treatment advances in recent years. *Transl Lung Cancer Res* 2016; 5: 39–50.
7. Чубенко В.А., Бычков М.Б., Денгына Н.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению мелкоклеточного рака легкого. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2 2019; 9: 49–54. [Chubenko V.A., Bychkov M.B., Den'gina N.V. et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekartvennomu lecheniiu melkokletochnogo raka legkogo. Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO #3s2 2019; 9: 49–54. (in Russian).]
8. Ready N et al. Third-Line Nivolumab Monotherapy in Recurrent SCLC: CheckMate 032. *J Thorac Oncol* 2019; 14 (2): 237–44.
9. Chung H et al. Pembrolizumab After Two or More Lines of Previous Therapy in Patients With Recurrent or Metastatic SCLC: Results From the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 Studies. *J Thorac Oncol* 2020; 15 (4): 618–27.
10. Paz-Ares L 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.
11. Paz-Ares L et al. Durvalumab ± tremelimumab + platinum-etoposide in first-line extensive-stage SCLC (ES-SCLC): Updated Results from the phase III CASPIAN study. *J Clin Oncol* 2020; 38 (Suppl.): abstr 9002.
12. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Small Cell Lung Cancer. Version 3.2020. February 5, 2020.
13. Paz-Ares L et al. PD-L1 expression, patterns of progression and patient-reported outcomes (PROs) with durvalumab plus platinum-etoposide in ES-SCLC: results from CASPIAN. *Ann Oncol* 2019; 30 (Suppl. 5): v851-v934. 10.1093/annonc/mdz394
14. Chen Y et al. First-line durvalumab plus platinum-etoposide in extensive-stage (ES)-SCLC (CASPIAN): Impact of brain metastases on treatment patterns and outcomes. *J Clin Oncol* 2020; 38 (Suppl.): abstr 9068.

Информация об авторах / Information about the authors

Стаценко Галина Борисовна – зам. глав. врача, БУЗ ОО КОД.
E-mail: galina.stacenko.00@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7123-8639

Куракин Вячеслав Игоревич – зав. отд-нием химиотерапии (противоопухолевой лекарственной терапии) №1 БУЗ ОО КОД. E-mail: KurakinVI@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6580-9607

Плохотенко Ирина Валерьевна – торакальный онколог поликлиники БУЗ ОО КОД.
E-mail: plokirina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1257-1586

Galina B. Statsenko – deputy chief physician, Omsk Regional Clinical Oncology Dispensary.
E-mail: galina.stacenko.00@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7123-8639

Vyacheslav I. Kurakin – Chief of Chemotherapy Department №1, Omsk Regional Clinical Oncology Dispensary. E-mail: KurakinVI@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6580-9607

Irina V. Plokhotenko – thoracic oncologist of the polyclinic, Omsk Regional Clinical Oncology Dispensary. E-mail: plokirina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1257-1586

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.05.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.06.2020