

# КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3-ЛЕТНЕГО ПОЛНОГО ЭФФЕКТА ТЕРАПИИ ПЕМБРОЛИЗУМАБОМ

## МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЛЕГКОГО

Иммунотерапия представляет новый перспективный подход к лечению диссеминированного рака легкого. Одним из зарегистрированных в России антиPD-1-препаратов является пембролизумаб (Китруда®), который применяется как во второй, так и – при условии высокого уровня экспрессии PD-L1 ( $\geq 50\%$ ) – первой линии терапии. В данной работе представлено клиническое наблюдение высокоэффективного лечения пембролизумабом пациента с метастатической аденокарциномой.

**Ключевые слова:** пембролизумаб, немелкоклеточный рак легкого, PD-1, PD-L1.

K.K. LAKTIONOV, D.I. YUDIN, K.A. SARANTSEVA, K.P. LAKTIONOV, V.V. BREDER, E.V. REUTOVA

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Centre of the Ministry of Health of Russia, Moscow

A CLINICAL CASE OF 3-YEAR HIGHLY EFFICIENT PEMBROLIZUMAB THERAPY OF METASTATIC LUNG ADENOCARCINOMA

Immunotherapy presents a new promising approach to the treatment of disseminated lung cancer. Pembrolizumab (Kitruda®) is one of the antiPD-1 drugs registered in Russia, which is used in both the second- and, in the event of high-level PD-L1 expression ( $\geq 50\%$ ), the first-line therapy. This paper presents a clinical observation of a highly efficient pembrolizumab treatment of a patient with metastatic adenocarcinoma.

**Keywords:** pembrolizumab, non-small cell lung cancer, PD-1, PD-L1.

До настоящего времени основой тактики лечения метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) при отсутствии драйверных мутаций остается химиотерапия. При этом эффективность химиотерапии НМРЛ в первой линии лечения составляет примерно 30%, а медиана общей выживаемости не превышает 10–12 мес. Кроме того, развитие побочных эффектов в ряде случаев приводит к досрочному завершению терапии и ухудшает прогноз заболевания [3, 5, 6]. Иммунотерапия представляет собой принципиально новый подход к лечению рака легкого, способный коренным образом изменить прогноз заболевания и значительно увеличить показатели выживаемости при диссеминированном НМРЛ [1, 10, 11]. До последнего времени неоднократно предпринимались попытки активации иммунной системы пациента с целью обнаружения и уничтожения опухолевых клеток, однако эффективность подобных подходов была недостаточной. Появление в клинической практике ингибиторов контрольных точек иммунитета позволило достичь реальных успехов в лечении больных диссеминированным НМРЛ. В основе механизма действия данных препаратов лежит блокирование взаимодействия рецептора программируемой клеточной гибели PD-1, локализованного на активированных Т-лимфоцитах, и лигандов программируемой клеточной гибели PD-L1/PD-L2, расположенных на опухолевых клетках. Т-лимфоциты имеют ко-ингибирующие молекулы CTLA-4 и PD-1, которые действуют как негативные регуляторы активации. Эти механизмы важны для защиты организма от аутоиммунных заболеваний, однако они с таким

же успехом используются опухолью для блокирования иммунного ответа. Показано, что высокая экспрессия PD-L1/PD-L2 в опухоли является одним из ключевых механизмов избегания злокачественными клетками надзора иммунной системы [2]. Препараты на основе моноклональных антител способны блокировать рецептор PD-1 Т-лимфоцитов и, таким образом, предотвращать их нейтрализацию при связывании с лигандами. Одним из таких препаратов является пембролизумаб (Китруда®) – моноклональное антитело, блокирующее взаимодействие между PD-1 и его лигандами (PD-L1/PD-L2). Препарат показал высокую активность в лечении ряда злокачественных опухолей, в т. ч. у больных НМРЛ. В 2016 г. пембролизумаб был зарегистрирован в России в качестве терапии второй линии для пациентов с диссеминированным НМРЛ при наличии положительной экспрессии PD-L1 ( $\geq 1\%$ ), прогрессирующих на предшествующей платиносодержащей химиотерапии, а в мае 2017 г. пембролизумаб был зарегистрирован для первой линии НМРЛ при наличии высокого уровня экспрессии PD-L1 ( $\geq 50\%$ ). Основанием для регистрации послужили результаты ряда международных клинических исследований [7, 8, 10].

В мультикогортном исследовании KEYNOTE-001 была изучена эффективность пембролизумаба в зависимости от экспрессии PD-L1 и были выявлены пороговые уровни значений PD-L1: положительный – более 1% и высокий уровень – более 50%, которые были использованы в последующих исследованиях [4, 7, 9].

В исследовании II/III фазы KEYNOTE-010 проводилась сравнительная оценка эффективности и безопасности

пембролизумаба в двух дозовых режимах 2 и 10 мг/кг, препаратом сравнения был доцетаксел. В исследование было включено 1 034 пациента с положительной экспрессией PD-L1. Медиана общей выживаемости составила 10,4 мес. для пембролизумаба в дозе 2 мг/кг, 12,7 мес. – для пациентов, получивших пембролизумаб в дозе 10 мг/кг, и 8,5 мес. – для доцетаксела. При применении пембролизумаба (в обеих дозировках) общая выживаемость была выше, чем при использовании доцетаксела (отношение рисков 0,71, 95% ДИ 0,58–0,88;  $p = 0,0008$  и 0,61, 0,49–0,75;  $p < 0,0001$  для группы пембролизумаба 2 и 10 мг/кг соответственно). При этом в группе пациентов с высокой экспрессией PD-L1 (более 50%) разница оказалась еще более существенной: 14,9 мес. в группе пембролизумаба 2 мг/кг против 8,2 мес. в группе доцетаксела (0,54, 95% ДИ 0,38–0,77;  $p = 0,0002$ ) и 17,3 мес. для пембролизумаба 10 мг/кг против 8,2 мес. для доцетаксела (0,50, 0,36–0,70;  $p < 0,0001$ ). Нежелательные явления 3–5-й степени чаще наблюдались у пациентов, получавших доцетаксел: 35 против 13 и 16% в группах пембролизумаба 2 и 10 мг/кг соответственно [7].

Значительное преимущество пембролизумаба по сравнению с химиотерапией было продемонстрировано в исследовании KEYNOTE-024 [4, 12]. В исследование были включены больные НМРЛ с высоким уровнем экспрессии PD-L1 ( $\geq 50\%$ ), ранее не получавшие терапии. Больные были рандомизированы в группы для получения либо пембролизумаба 200 мг в/в каждые 3 недели, либо стандартной химиотерапии первой линии на основе препаратов платины.

Медиана наблюдения в исследовании составила 25,2 мес. При этом 2-летняя общая выживаемость в группе пембролизумаба составила 51,2% (медиана ОВ – 30 мес.) и 34,5% в группе химиотерапии (с учетом высокой частоты кроссовера – 62,3%). Частота объективного ответа составила 44,8% в группе пембролизумаба и 27,8% в группе химиотерапии. Ответ на терапию пембролизумабом был длительный: медиана продолжительности ответа к моменту проведения анализа не была достигнута в группе пембролизумаба, тогда как в группе химиотерапии составила 7,1 мес. Нежелательные явления реже встречались в группе пембролизумаба.

Таким образом, у больных НМРЛ с высоким уровнем экспрессии PD-L1 использование иммунотерапии пембролизумабом в первой линии обеспечивает значительные преимущества в отношении общей выживаемости с одновременным снижением токсичности лечения по сравнению со стандартной химиотерапией.

В настоящий момент пембролизумаб показал достоверное улучшение результатов терапии НМРЛ по сравнению с химиотерапией в первой и второй линии у больных с положительным и высоким уровнем экспрессии PD-L1. Открытым остается вопрос о повышении эффективности лечения диссеминированного НМРЛ у больных с низким уровнем экспрессии PD-L1. Одним из возможных вариантов решения этой проблемы является комбинация иммунотерапии с химиотерапией или другими методами лечения (лучевой терапией и т. д.).

## НАШ ОПЫТ

Учитывая, что в России пембролизумаб был зарегистрирован в конце 2016 г., у практикующих онкологов накоплен совсем небольшой опыт использования данного препарата. В отделении клинических биотехнологий ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина за период с 2015 г. по февраль 2018 г. 14 пациентов в рамках клинических исследований получили монотерапию пембролизумабом (10 пациентов в первой линии лечения, 4 во второй и более линиях лечения). У всех пациентов был установлен положительный статус экспрессии PD-L1.

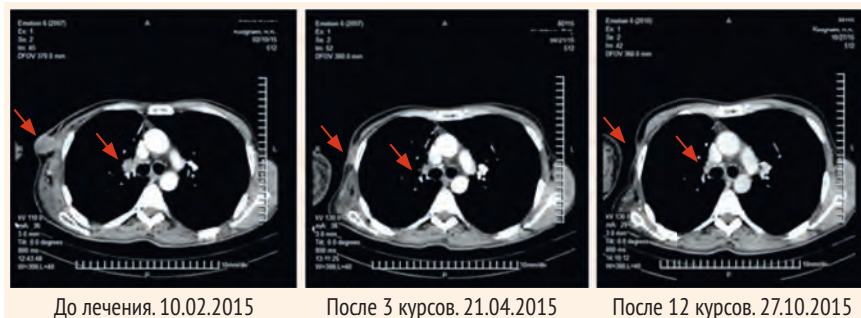
Несмотря на небольшой собственный опыт применения данного препарата, хотелось бы продемонстрировать случай успешной иммунотерапии пембролизумабом у пациента с метастатическим НМРЛ.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В 2014 г. у пациента 54 лет был выявлен периферический рак верхней доли правого легкого, гистологически диагноз верифицирован как аденокарцинома. В июле 2014 г. пациенту выполнена верхняя лобэктомия справа. В августе 2014-го по поводу симптомного метастаза в правую лучевую кость, сопровождающегося выраженной болью и распадаем, выполнена ампутация правой верхней конечности. При дополнительном молекулярно-генетическом исследовании мутации EGFR или транслокации ALK выявлено не было. В октябре 2014 г. было зафиксировано прогрессирование заболевания в виде метастазов в левое легкое, кости, подмышечные лимфоузлы справа и культю правой верхней конечности. В октябре – декабре 2014 г. больному в рамках клинического исследования было проведено 4 курса химиотерапии по схеме «паклитаксел 200 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин AUC6 + бевацизумаб 15 мг/м<sup>2</sup>» со стабилизацией после двух курсов. В январе 2015 г. отмечено дальнейшее прогрессирование заболевания – увеличение поражения в области культи правой верхней конечности, грудной стенки справа. Учитывая относительно удовлетворительное состояние больного и уровень экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках высокий (более 50%), что позволило включить пациента в клиническое исследование KEYNOTE-010 в группу получающих пембролизумаб 10 мг/кг 1 раз в 3 недели. После трех курсов иммунотерапии отмечен выраженный клинический эффект, рентгенологически в рамках RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) зафиксирован частичный эффект, а после 12 – полный (рис.).

По условиям клинического исследования после 24 мес. применения пембролизумаба в дозе 10 мг/кг в январе 2017-го введение препарата было прекращено, и в дальнейшем пациент находился под динамическим наблюдением без какого-либо дополнительного лечения. На протяжении всего периода лечения и наблюдения иммуноопосредованных нежелательных явлений у пациента не отмечалось. В феврале 2018 г. полный клинический и рентгенологический эффект сохраняется. Общее время наблюдения для данного пациента составляет 37 мес. (после окончания терапии пембролизумабом – 13 мес.).

## Рисунок. Динамика опухолевого ответа на терапию пембролизумабом 10 мг/кг каждые 3 недели



До лечения. 10.02.2015

После 3 курсов. 21.04.2015

После 12 курсов. 27.10.2015

## ОБСУЖДЕНИЕ

Иммуноонкологические препараты стремительно вошли в практику лечения диссеминированного метастатического НМРЛ. С каждым днем увеличивается количество публикаций, клинических наблюдений, связанных с применением данных препаратов. Не вызывает сомнений высокая эффективность данных препаратов у пациентов с НМРЛ во второй и последующих линиях терапии; в первой линии при высоком уровне экспрессии PD-L1 ( $\geq 50\%$  для пембролизумаба) отмечается низкая токсичность и хорошая переносимость у большинства пациентов [1]. Появились первые данные по 3-летней (19 и 26%, первая и вторая-плюс линии лечения соответственно, KEYNOTE-001) и 5-летней (16%, вторая-плюс линия лечения, CA209-003, 2017) общей выживаемости пациентов на монотерапии анти-PD-1-препаратами. Каждый случай применения данных препаратов в клинической практике вызывает интерес. Важно отметить, что с появлением в арсенале онкологов ингибиторов контрольных точек изменилось отношение к оценке проводимой терапии, ключевым моментом стала общая выживаемость, качество жизни на фоне проводимого лечения, появились новые понятия (например, «псевдопрогрессия»), стали

фиксироваться случаи длительного контроля заболевания после планового или вынужденного отказа от продолжения иммунотерапии, из-за иммуноопосредованных осложнений.

Однако высокая стоимость препаратов, наряду с крайне высокой эффективностью лишь у части пациентов с метастатическим раком легкого, ставит перед клиницистами задачу по поиску предикторов эффективности иммунотерапии, повышения чувствительности к проводимому лечению. Получены весьма обнадеживающие

результаты лечения пациентов с высоким уровнем PD-L1, отмечается корреляция ответа опухоли на терапию пембролизумабом с уровнем данного предиктивного маркера. Несмотря на ряд ограничений, которыми обладает данный маркер: экспрессия PD-L1 может меняться со временем, быть гетерогенной даже в пределах одной опухоли, PD-L1 является единственным предиктивным маркером, подтвердившим свою прогностическую значимость в клинических исследованиях [4, 7, 9, 11, 12].

Вероятно, что повышения эффективности при использовании ингибиторов контрольных точек можно будет достичь за счет сочетания нового подхода с традиционными методами лечения. Имеющиеся клинические исследования и отдельные наблюдения по сочетанию различных методов лечения с иммунотерапией позволяют предположить, что будущее в лекарственном лечении метастатического рака легкого – за сочетанием иммунотерапии с химиотерапией и лучевой терапией, одновременным или последовательным их применением.



*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Лактионов К.К., Саранцева К.А., Бредер В.В., Окружнова М.А., Перегудова М.В. Место иммуноонкологии в лечении немелкоклеточного рака легкого. *Злокачественные опухоли*, 2016, 3: 17-24. Laktionov KK, Sarantseva KA, Breder VV, Okruzhnova MA, Peregudova MV. The role of immuno-oncology in the treatment of non-small cell lung cancer. *Zlokachestvennyye Opukholi*, 2016, 3: 17-24.
2. Саранцева К.А., Лактионова Л.В., Реутова Е.В., Черненко П.А., Бредер В.В. Иммунология: формирование иммунного ответа как ведущего фактора противоопухолевой защиты. *Злокачественные опухоли*, 2016, 2: 5-13. / Sarantseva KA, Laktionova LV, Reutova EV, Chernenko PA, Breder VV. Immunology: creation of an immune response as a leading factor in antitumor protection. *Zlokachestvennyye Opukholi*, 2016, 2: 5-13.
3. Bonomi P. Implications of key trials in advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer*, 2010, 116: 1155-64.
4. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csösz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1823-33.
5. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2006, 355: 2524-30.
6. Scagliotti G, Parikh P, von Pawel J et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 3543-51.
7. Herbst R 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 Apr 9, 387(10027): 1540-50. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7.
8. Shaverdian N, Lisberg A, Bornazyan K et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial. *Lancet Oncol*, 2017. Published Online May 24, 2017. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30380-7.
9. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2015, 372: 2018-28.
10. Leigh N, Hellmann M, Hui R et al. KEYNOTE-001: 3-year overall survival for patients with advanced NSCLC treated with pembrolizumab. *Journal of Clinical Oncology*, 2017 May, 35(15 suppl): 9011-9011. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15\_suppl.9011.
11. Chae YK, Pan A, Davis AA, Raparia K et al. Biomarkers for PD-1/PD-L1 Blockade Therapy in Non-Small-cell Lung Cancer: Is PD-L1 Expression a Good Marker for Patient Selection? *Clin. Lung Cancer*, 2016, 17(5): 350-361.
12. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-based Chemotherapy for Advanced NSCLC With PD-L1 TPS  $\geq 50\%$ . *Journal of Thoracic Oncology*, 2017 Nov, 12(11): 1793-1794.