

ISSN 2305-218X (Print)
ISSN 2309-4745 (Online)

ОНКОЛОГИЯ

Журнал
имени П.А. Герцена



Том 11
3'2022

Научно-практический журнал

МЕДИА  СФЕРА

Опыт применения атезолизумаба в комбинированной терапии мелкоклеточного рака легкого: анализ собственных данных

© С.В. ГАМАЮНОВ, М.М. ШЕГУРОВА, Е.Г. ОВЧИННИКОВА, И.С. ШУМСКАЯ, Т.П. КЛЕЙМЕНТЬЕВА

ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить данные, касающиеся эффективности лекарственной терапии в клинической практике Нижегородского областного клинического онкологического диспансера (НОКОД), и сопоставить с результатами регистрационного клинического исследования применения атезолизумаба (IMpower 133) при лечении пациентов с распространенными стадиями мелкоклеточного рака легкого.

Материал и методы. В группу наблюдения было включено 33 пациента. Они получали полихимиотерапию по схеме: 1200 мг атезолизумаба в 1-й день + 100 мг/м² этопозид в 1—3-й день + карбоплатин АUC5 в 1-й день (цикл 21 день), 4 цикла; при стабилизации заболевания было продолжено лечение в виде поддерживающих курсов моноиммунотерапии по схеме: 1200 мг атезолизумаба в 1-й день (цикл 21 день) до прогрессирования заболевания или при неприемлемой токсичности.

Результаты. По данным анализа медиана выживаемости без прогрессирования составила 5,2 и 6 мес в исследовании IMpower 133 и НОКОД соответственно. Общая выживаемость (ОВ) в нашей клинике составила 29,5 мес за 24 мес наблюдения, а ОВ в ходе исследования IMpower 133 — 12,3 мес за 22,9 мес.

Заключение. Результаты использования комбинации данных препаратов доказали клиническую эффективность и удовлетворительную безопасность применения в ежедневной клинической практике.

Ключевые слова: мелкоклеточный рак легкого, иммунотерапия, атезолизумаб.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Гамаюнов С.В. — <https://orcid.org/0000-0002-0223-0753>

Шегурова М.М. — <https://orcid.org/0000-0002-0298-2197>

Овчинникова Е.Г. — <https://orcid.org/0000-0001-6958-0494>

Шумская И.С. — <https://orcid.org/0000-0003-4295-1843>

Клейментьева Т.П. — <https://orcid.org/0000-0002-6225-5055>

Автор, ответственный за переписку: Шегурова М.М. — e-mail: margarita.shegurova@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Гамаюнов С.В., Шегурова М.М., Овчинникова Е.Г., Шумская И.С., Клейментьева Т.П. Опыт применения атезолизумаба в комбинированной терапии мелкоклеточного рака легкого: анализ собственных данных. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2022;11(3):36–40. <https://doi.org/10.17116/onkolog20221103136>

Experience with atezolizumab combination therapy for small cell lung cancer: analysis of the authors' own data

© S.V. GAMAYUNOV, M.M. SHEGUROVA, E.G. OVCHINNIKOVA, I.S. SHUMSKAYA, T.P. KLEIMENTYEVA

Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

ABSTRACT

Objective. To assess data on the efficiency of drug therapy in the clinical practice in the Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary (NNRCOD) and to compare those with the results of a registration clinical trial of atezolizumab (IMpower 133) used in the treatment of patients with advanced stages of small cell lung cancer.

Subjects and methods. A follow-up group included 33 patients who received combination chemotherapy regimen: atezolizumab 1200 mg on day 1 + etoposide 100 mg/m² on days 1—3 + carboplatin AUC5 on day 1 (a 21-day cycle), 4 cycles; in disease stabilization, treatment was continued as maintenance monoimmunotherapy cycles according to the regimen: atezolizumab 1200 mg on day 1 (a 21-day cycle) until disease progression or during unacceptable toxicity.

Results. The analysis showed that the median progression-free survival was 5.2 and 6 months in IMpower 133 trial and NNRCOD, respectively. The two-year median overall survival (OS) in our clinic was 29.5 months; 22.9-month OS during the IMpower 133 trial was 12.3 months.

Conclusion. The results of using a combination of these drugs have proven their clinical efficiency and satisfactory safety in daily clinical practice.

Keywords: small cell lung cancer, immunotherapy, atezolizumab.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Gamayunov S.V. — <https://orcid.org/0000-0002-0223-0753>

Shegurova M.M. — <https://orcid.org/0000-0002-0223-0753>

Ovchinnikova E.G. — <https://orcid.org/0000-0001-6958-0494>

Shumskaya I.S. — <https://orcid.org/0000-0003-4295-1843>

Kleimentyeva T.P. — <https://orcid.org/0000-0002-6225-5055>

Corresponding author: Shegurova M.M. — e-mail: margarita.shegurova@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Gamayunov SV, Shegurova MM, Ovchinnikova EG, Shumskaya IS, Kleimentyeva TP. Experience with atezolizumab combination therapy for small cell lung cancer: analysis of the authors' own data. P.A. Herzen Journal of Oncology = *Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena*. 2022;11(3):36–40. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/onkolog20221103136>

Рак легкого — одно из самых распространенных злокачественных новообразований (ЗНО). По заболеваемости в России среди мужчин рак легкого (РЛ) занимает 1-е место, в структуре смертности от злокачественных новообразований — 1-е место среди мужчин и женщин [1]. Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) — наиболее агрессивно протекающий, морфологический подтип РЛ. Так, 54 375 случаев РЛ было выявлено в Российской Федерации (РФ) на 2020 г., в том числе более 8 тыс. случаев МРЛ за 2020 г. [1]. Прогноз пациентов с МРЛ неблагоприятный, заболевание практически всегда прогрессирует в течение первого года после проведенного лечения [2].

В Нижегородской области (НО) показатели распространенности РЛ сопоставимы с общероссийскими. Основные показатели структуры ЗНО легких в РФ за 2020 г. и НО за 2021 г. представлены в табл. 1. По данным ракового регистра ГБУЗ НО НОКОД, в Нижегородской области диагноз РЛ в 2021 г. был поставлен 1169 пациентам. Распределение по стадиям РЛ в 2021 г.: I — 194, II — 129, III — 342, IV — 504 пациента (рис. 1).

РЛ подразделяется на две основные патоморфологические формы — немелкоклеточный и мелкоклеточный рак легкого (МРЛ). Из 1169 пациентов с РЛ у 121 диагностирован МРЛ, что составляет чуть более 10%.

До 70% пациентов с диагнозом МРЛ на момент постановки диагноза уже имеют запущенную форму болезни [3]. Основная причина возникновения этого заболевания — курение. МРЛ до сих пор является неизлечимой болезнью, при этом главная цель лечения — увеличить общую выживаемость (ОВ) и улучшить качество жизни пациентов. Даже пациенты с выраженными клиническими проявлениями болезни (одышка, болевой синдром, синдром сдавления верхней полой вены) должны получать лечение, так как частота объективного ответа высока (по данным различных исследований, до 65%). МРЛ — это высокочувствительная к химиотерапии опухоль, но, несмотря на это, в дальнейшем быстро прогрессирует. Медиана ОВ пациентов без лечения равна 2–4 мес [4]. У пациентов (до 80%) с локализованной стадией заболевания и почти у всех больных с распространенной стадией диагностируется рецидив или прогрессирование заболевания в течение 6 мес от момента окончания первой линии лекарственной терапии [2].

За последние два десятилетия возможности и потенциал лекарственной терапии в онкологии значительно возросли. Однако, несмотря на это, лечение пациентов с распространенной стадией МРЛ остается огромной проблемой. Длительный период времени основной схемой первой линии лекарственной терапии были этопозид + препараты платины (карбоплатин или цисплатин), в свою очередь, первой лекарственной комбинацией с доказанной эффективностью явилась комбинация этопозид + препарата платины + атезолизумаб с дальнейшей поддерживающей терапией атезолизумабом [5]. При использовании данного

комплекса препаратов впервые стало возможно получить результаты общей выживаемости пациентов более 1 года от момента постановки диагноза. Дальнейшая поддерживающая моноиммунотерапия атезолизумабом пролонгирует и потенцирует эффект полихимиотерапии.

Карбоплатин имеет более выраженную гематологическую токсичность, а цисплатин — нефротоксичность, неврологическую токсичность и токсичность со стороны желудочно-кишечного тракта. МРЛ является агрессивной формой нейроэндокринной опухоли с высокой мутационной нагрузкой (Tumor Mutational Burden) [6]. Как указано в большом количестве клинических исследований по применению таргетных препаратов (VEGF, IGFR, EGFR, mTOR, HGF) в лечении МРЛ, ни один из них не показал свою эффективность [7]. Из чего можно сделать вывод, что ни одна из обнаруженных в опухоли мутаций не является драйверной и применение таргетной терапии не показало своей эффективности.

За последние 7 лет в лечении онкологических заболеваний произошел значительный прогресс. В арсенале химиотерапевтов появилась иммунотерапия, что позволило изменить постулаты лечения пациентов с МРЛ. Изучение эффективности и безопасности противоопухолевой иммунотерапии начиналось на группах пациентов, у которых другие возможности лечения были исчерпаны или невозможны. Также в ходе клинического исследования (CheckMate 032) было доказано, что уровень экспрессии PD-L1 в опухолевом материале не влияет на эффективность терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета (ИКТИ). К тому же при МРЛ уровень экспрессии PD-L1 либо низкий, либо совсем отсутствует [8]. Маркеры эффективности планируемой лекарственной терапии МРЛ также не выявлено. Однако высокая мутационная нагрузка опухоли, возможно, и делает ее более чувствительной к препаратам ИКТИ.

По данным рандомизированных исследований KEYNOTE 604 и CA 184-156, соответственно пембролизумаб и ипилимумаб в первой линии терапии распространенного МРЛ не продемонстрировали своей эффективности [9, 10].

IMpower 133 — первое за более чем 20 лет положительное исследование III фазы для пациентов в первой линии терапии распространенного МРЛ. В исследование IMpower 133 были включены 403 пациента с распространенным МРЛ, ранее не получавших лекарственную терапию. Рандомизация проводилась 1:1 в две группы. Одна группа получала лечение по схеме этопозид + карбоплатин + атезолизумаб, другая — этопозид + карбоплатин + плацебо. Атезолизумаб вводился в дозе 1200 мг внутривенно каждые 3 нед в течение 4 циклов вместе с химиотерапией, а затем в качестве поддерживающей терапии 1 раз в 21 день в дозе 1200 мг до прогрессирования заболевания или при неприемлемой токсичности. Первичные конечные точки — ОВ

Таблица 1. Основные показатели ЗНО легких

Table 1. The main indicators of lung cancer

Показатель	НО 2021 г.	РФ 2020 г.
Заболеваемость (на 100 тыс. населения)	73,8	62,2
Смертность (на 100 тыс. населения)	27,5	33,6
Одногодичная летальность, %	49,0	48,9
Выявлено на I—II стадиях, %	27,6	28,1
Активная выявляемость, %	16,8	22,8
Запущенность, IV стадия, %	43,1	43,1
Пятилетняя выживаемость, %	43,8	45,8

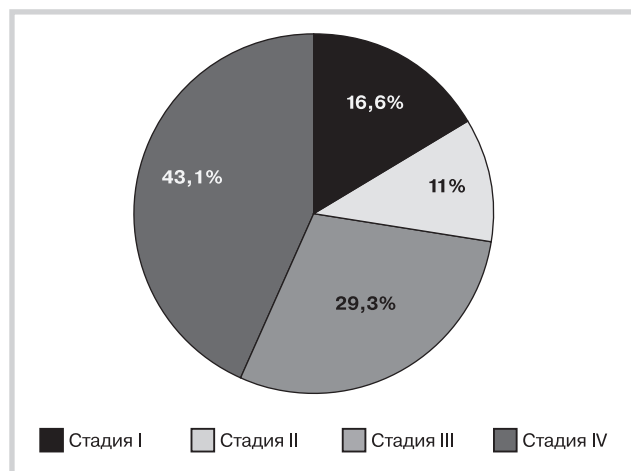


Рис. 1. Распределение РЛ по стадиям в Нижегородской области за 2021 г. (в %).

Fig. 1. Lung cancer stage distribution in the Nizhny Novgorod Region in 2021 (%).

и выживаемость без прогрессирования (ВБП). Вторичными конечными точками являлись частота объективного ответа, длительность ответа и безопасность. При первом промежуточном анализе уже было получено достоверное увеличение как ВБП, так и ОВ. После медианы наблюдения в 22,9 мес медиана ОВ в группе атезолизумаба составила 12,3 мес (95% доверительный интервал 10,8—15,8), а в группе плацебо — 10,3 мес (95% доверительный интервал 9,3—11,3) [5, 11].

При анализе ВБП одногодичная частота в группе атезолизумаба + химиотерапия в 2 раза превысила таковую в группе плацебо + химиотерапия.

Частота объективных ответов в обеих группах была сопоставима, а доля продолжительных ответов была выше в группе с добавлением атезолизумаба — 9,1% против 2,3% в группе плацебо при медиане длительности наблюдения 22,9 мес [5, 11]. Стоит отметить, что добавление атезолизумаба к схеме карбоплатин + этопозид увеличивало медиану времени до прогрессирования в ЦНС. Для назначения комбинации с атезолизумабом нет необходимости в определении экспрессии PD-L1.

Профиль нежелательных явлений комбинации препаратов атезолизумаба + этопозид + карбоплатина соответствовал известным рискам каждого из препаратов по отдельности. Совместное применение препаратов не усугубляло переносимость проводимой терапии. Нежелательных явлений 5-й степени не зарегистрировано. Позднее были

опубликованы результаты рандомизированного клинического исследования CASPIAN, итогом которого также явились положительные данные по ОВ и ВБП при добавлении дурвалумаба к классической химиотерапии на основе этопозид + препаратов платины [12].

Цель исследования — оценка эффективности лекарственной терапии МРЛ в клинической практике нашего учреждения.

Материал и методы

Далее представлен анализ собственных данных применения схемы атезолизумаб + этопозид + карбоплатин в НОКОД. Критериями включения в наблюдение являлись пациенты старше 18 лет вне зависимости от пола с гистологически верифицированным МРЛ; распространенная стадия заболевания (IIIA, IIIB, IV); состояние по ECOG 0-II (ECOG — Восточная объединенная онкологическая группа (Eastern Cooperative Oncology Group)). В анализ не включались пациенты, по тем или иным причинам (выраженная сопутствующая патология, тяжелый соматический статус, смерть или ухудшение общего состояния ввиду заболевания новой коронавирусной инфекцией) прошедшие 2 курса лечения и менее. В группу наблюдения было включено 33 пациента. Средний возраст составил 59 лет, минимальный — 38 лет, максимальный — 74 года. Из них 85% мужчин и 15% женщин, все курильщики. Распределение по стадиям заболевания: 12,1% пациентов имели IIIA стадию, 51,5% — IIIB и 36,4% — IV. Оценка распространенности процесса по классификации TNM: T_x — 9%, T₂ — 30,3%, T₃ — 24,3%, T₄ — 36,4%; N₀ — 3%, N₁ — 6%, N₂ — 36,4%, N₃ — 54,6%. Пациенты, имеющие сопутствующую патологию, страдали такими заболеваниями, как ишемическая болезнь сердца, различные виды нарушения сердечного ритма, гипертоническая болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет (в стадиях компенсации). У всех пациентов диагноз был верифицирован гистологически — МРЛ.

Врачи клиники проводили полихимиотерапию по схеме: 1200 мг атезолизумаба в 1-й день + 100 мг/м² этопозид в 1—3-й день + карбоплатин AUC5 в 1-й день (цикл 21 день), 4 цикла; при стабилизации заболевания лечение было продолжено в виде поддерживающих курсов моноклональной терапии по схеме: 1200 мг атезолизумаба в 1-й день (цикл 21 день) до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Менее 4 курсов системной терапии получили 3 пациента. Системная терапия (4 курса) и далее активное динамическое наблюдение (в связи с отказом или дальнейшей невозможностью проведения поддерживающей терапии) были выполнены 3 пациентам.

Таблица 2. Данные исследования IMpower 133 и НОКОД

Table 2. Data from the IMpower133 trial and the NNRCOD

Показатель	IMpower 133, n=201	НОКОД, n=33
Медиана ВБП, мес	5,2	6
Полугодовая ВБП, %	30,9	55
Годовая ВБП, %	12,6	21
Двухгодичная медиана ОВ, мес	12,3	29,5

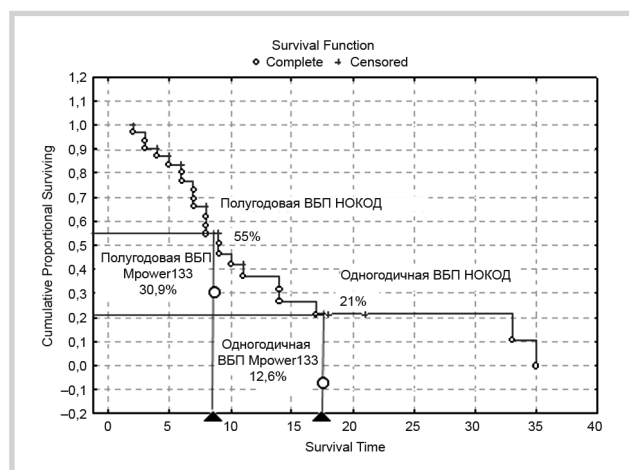


Рис. 2. Данные полугодовой и одногодичной ВБП в НОКОД.

Fig. 2. Six- and 12-month progression-free survival rates in the NNRCOD.

Продолжили поддерживающую терапию атезолизумабом 27 пациентов, введение проводили в дозе 1200 мг каждые 3 нед. В наблюдении оценивали ОВ и ВБП (метод Каплана—Мейера).

Результаты

Максимальное количество введений атезолизумаба равно 35. Прогрессирования заболевания на момент 34-го введения атезолизумаба в данном случае зарегистрировано не было, констатирована смерть пациента в связи с развитием осложнений сопутствующего заболевания. Минимальное количество введений было 3. Среднее количество курсов составило 9. Продолжительность введений более 1 года (17 введений) была в 5 (15%) случаях из 33.

Медиана ВБП составила 6 мес. Прогрессирование в течение 6 мес не отмечено у 55% пациентов. Годовая ВБП была 21% (рис. 2), двухгодичная медиана ОВ в НОКОД — 29,5 мес (рис. 3). Сложилась группа пациентов, длительно отвечающих на противоопухолевую терапию ИКТИ. Данные сравнительного анализа показателей ВБП и ОВ по результатам исследования IMpower133 и НОКОД представлены в табл. 2.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ

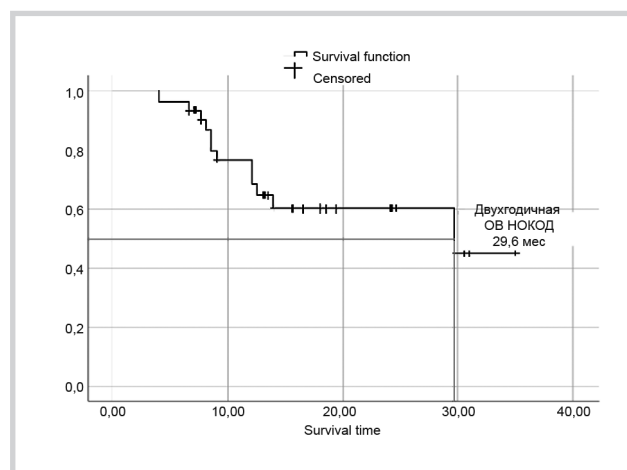


Рис. 3. Данные двухгодичной ОВ в НОКОД.

Fig. 3. Two-year OS in the NNRCOD.

Заключение

Иммунотерапия — это новый и высокоэффективный метод лечения многих солидных опухолей, в том числе и крайне агрессивного МРЛ. Использование комбинации иммунотерапии + химиотерапии прочно входит в ежедневную клиническую практику и показывает ранее невозможные положительные результаты ОВ и ВБП. Впервые доля пациентов с однолетней ОВ составила более 50%. Более 20% пациентов живы спустя 2 года после начала терапии. Доля продолжающихся, нарастающих с течением времени ответов (при использовании иммунотерапии + химиотерапии) почти в 4 раза выше по отношению к группе пациентов, получающих только полихимиотерапию. Добавление атезолизумаба к карбоплатину и этопозиду ожидаемо не привело к появлению новых нежелательных явлений. Результаты, полученные при анализе данных НОКОД, сопоставимы с таковыми в исследовании IMpower133. Наблюдения в клинической практике подтверждают данные, касающиеся эффективности регистрационного исследования.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 2020.

Kaprin AD, Starinskij VV, Shakhzadova AO, eds. Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2020. M.: MNI OI im.

- P.A. Gertsena — filial FGBU «NMITS radiologii» Ministerstva zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii; 2020. (In Russ.).
2. Hurwitz JL, McCoy F, Scullin P & Fennell DA. Second-Line Treatment of Small Cell. *Oncologist*. 2009;14(10):986-994. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2009-0026>
 3. Alvarado-Luna G, Morales-Espinosa D. Treatment for small cell lung cancer, where are we now? A review. *Transl Lung Cancer Res*. 2016;5(1):26-38. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.2016.01.13>
 4. Lampaki S, Zarogoulidis P, Lagoudi K, et al. Small Cell Lung Cancer: Current and Future Strategies. *Oncomedicine*. 2016;1:4-13. <https://doi.org/10.7150/oncm.16926>
 5. Horn L, Mansfeld AS, Szczesna A, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:2220-2229. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809064>
 6. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*. 2013;500(7463):415-421. <https://doi.org/10.1038/nature12477>
 7. Khanna P, Blais N, Gaudreau P-O, Corrales-Rodriguez L. Immunotherapy Comes of Age in Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2017;18(1):13-22. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2016.06.006>
 8. Hellmann MD, Callahan MK, Awad MM, et al. Tumor Mutation- and Burden and Efficacy of Nivolumab Monotherapy and in Combination with Ipilimumab in Small-Cell Lung Cancer. *Cancer Cell*. 2018;33(5):853-861.e4. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.04.001>
 9. Gadgeel SM, Pennell NA, Fidler MJ, et al. Phase II study of maintenance pembrolizumab in patients with extensive-stage small cell lung cancer (SCLC). *J Thorac Oncol*. 2018;13:1393-1399. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.05.002>
 10. 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;34:3740-3748. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.6601>
 11. Кузьминов А.Е., Лактионов К.К., Егорова А.В., и др. Иммуноterapia мелкоклеточного рака легкого. *Медицинский совет*. 2019;10:22-27. Kuz'minov AE, Laktionov KK, Egorova AV, et al. Immunoterapija melkokletochnogo raka legkogo. *Meditsinskii sovet*. 2019;10:22-27. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-22-27>
 12. 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):1929-1939. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32222-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32222-6)

Поступила 16.05.2022

Received 16.05.2022

Принята в печать 24.05.2022

Accepted 24.05.2022



Чтобы ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата атезолизумаб, отсканируйте QR-код или перейдите по ссылке: <https://www.roche.ru/ru/produkty/katalog/tecentriq.html>

Если Вам требуется распечатанная актуальная инструкция, свяжитесь с нами по телефону +7(495)229-29-99, и мы пришлём инструкцию по указанному Вами адресу.

АО «Рош-Москва»

107045, Россия, г. Москва, Трубная площадь, д. 2, пом. 1, эт. 1, ком. 42
МФК «Галерея Неглинная»

Тел. +7(495)229-29-99

www.roche.ru*Информация предназначена для медицинских работников*

M-RU-00013555 Октябрь 2023