

Received: 03 March 2024 / Accepted: 26 April 2024 / Published online: 28 April 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.2.028

UDC 61.616-006.6-615

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТЕРАПИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО С ЭКСПРЕССИЕЙ PD-L1

Жанар С. Туменбаева¹, <https://orcid.org/0009-0004-9104-8954>

Абай К. Макишев², <https://orcid.org/0000-0001-9874-4005>

¹ Южно-Казахстанская медицинская академия, г. Шымкент, Республика Казахстан;

² НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан.

Резюме

Иммунотерапия методом выбора персонализированного лечения с учетом эффективности, благоприятного профиля токсичности и переносимости, согласующихся с результатами рандомизированных клинических исследований (KEYNOTE) - это новый перспективный подход к лечению метастатического немелкоклеточного рака легкого. В настоящее время в лечении немелкоклеточного рака легкого значительно расширился спектр иммунотерапевтических препаратов, применение которых позволяет добиться контроля над опухолью с сохранением качества жизни пациентов и снижение, либо отсутствие клинических симптомов и иммуноопосредованных нежелательных явлений. Один из таких препаратов – Пембролизумаб (моноклональное антитело, блокирующее взаимодействие между PD-1 и его лигандами (PD-L1/PD-L2)), который применяется как во второй, так и в первой линии терапии, при условии высокого уровня экспрессии PD-L1 ($\geq 50\%$). В данной работе представлено описание клинического случая пациента с немелкоклеточным раком легкого, с экспрессией PD-L1, получавшего иммунотерапию препаратом пембролизумаб. В процессе иммунотерапии в динамике у пациента клинически уменьшились кашель, боли в грудной клетке, улучшилось качество жизни и длительность частичной регрессии на более чем 6 месяцев. На протяжении всего периода лечения и наблюдения иммуноопосредованных нежелательных явлений у пациента не отмечалось. Данные, представленные в статье, будут полезны онкологам, химиотерапевтам, онкохирургам, радиологам, гистологам, терапевтам.

Ключевые слова: рак легкого, гистология, PD-L1, иммунотерапия.

Abstract

A CLINICAL CASE OF NON-SMALL CELL THERAPY LUNG CANCER WITH PD-L1 EXPRESSION

Zhanar S. Tumenbayeva¹, <https://orcid.org/0009-0004-9104-8954>

Abai K. Makishev², <https://orcid.org/0000-0001-9874-4005>

¹ South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan;

² NCJSC “Astana Medical University”, Astana, Republic of Kazakhstan.

Immunotherapy by choosing a personalized treatment based on efficacy, favorable toxicity profile and tolerability consistent with the results of randomized clinical trials (KEYNOTE) is a promising new approach to the treatment of metastatic non-small cell lung cancer. Currently, in the treatment of non-small cell lung cancer, the range of immunotherapeutic drugs has significantly expanded, the use of which makes it possible to achieve tumor control while maintaining the quality of life of patients and reducing or absence of clinical symptoms and immuno-mediated adverse events. One of these drugs is Pembrolizumab (a monoclonal antibody that blocks the interaction between PD-1 and its ligands (PD-L1/PD-L2)), which is used in both second and first-line therapy, provided a high level of PD-L1 expression ($\geq 50\%$). This paper describes a clinical case of a patient with non-small cell lung cancer, with PD-L1 expression, who received immunotherapy with pembrolizumab. During immunotherapy, the patient's cough and chest pain decreased clinically, the quality of life and the duration of partial regression improved by more than 6 months. There were no immuno-mediated adverse events in the patient during the entire period of treatment and follow-up. The data presented in the article will be useful to oncologists, chemotherapists, oncosurgeons, radiologists, histologists, therapists.

Keywords: lung cancer, histology, PD-L1, immunotherapy.

Түйіндеме

**PD-L1 ЭКСПРЕССИЯСЫ БАР ҰСАҚ ЖАСУШАЛЫ ЕМЕС ӨКПЕ
ОБЫРЫНДАҒЫ ЕМДЕУДІҢ КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ****Жанар С. Туменбаева¹**, <https://orcid.org/0009-0004-9104-8954>**Абай К. Макишев²**, <https://orcid.org/0000-0001-9874-4005>¹ Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы;² «Астана Медициналық университеті», Астана қ., Қазақстан Республикасы.

Рандомизацияланған клиникалық зерттеулердің (KEYNOTE) нәтижелеріне сәйкес тиімділікті, жағымсыз жанама әсерлердің аз болуы мен төзімділіктің қолайлы белгілерін ескере отырып, жекелендірілген емдеуді таңдау арқылы иммунотерапия метастаздық ұсақ жасушалы емес өкпе обырын емдеудің жаңа перспективалық тәсілі болып табылады. Қазіргі уақытта ұсақ жасушалы өкпе обырын емдеуде иммунотерапиялық препараттардың спектрі едәуір кеңейді, оларды қолдану науқастардың өмір сүру сапасын сақтай отырып, ісікті бақылауға қол жеткізуге және клиникалық белгілердің азаюына, иммундық жағымсыз әсерлердің төмендеуіне мүмкіндік береді. Осындай препараттардың бірі-Пембролизумаб (PD-1 мен оның лигандтары (PD-L1/PD-L2) арасындағы өзара әрекеттесуді блоктайтын моноклоналды антидене), ол PD-L1 экспрессиясының жоғары деңгейі ($\geq 50\%$) жағдайында терапияның екінші және бірінші желісінде қолданылады. Бұл жұмыста иммунотерапияның пембролизумаб препаратын қабылдаған PD-L1 экспрессиясы бар ұсақ жасушалы емес өкпе обырындағы науқастың клиникалық жағдайы көрсетілген. Динамикада иммунотерапия үрдісінде клиникалық түрде науқаста жетелдің азаюы, кеуде қуысындағы ауырсынуы басылды, өмір сапасы мен ішінара регрессияның ұзақтығы 6 айдан астам уақытқа сақталды. Емделу барысында және бақылаудың барлық кезеңінде иммундық жағымсыз әсерлердің белгілері науқаста байқалмады. Мақалада келтірілген мәліметтер онкологтарға, химиотерапевттерге, онкохирургтарға, радиологтарға, гистологтарға, терапевттерге пайдалы болады.

Түйінді сөздер: өкпе обыры, гистология, PD-L1, иммунотерапия.

Библиографическая ссылка:

Туменбаева Ж.С., Макишев А.К. Клинический случай терапии немелкоклеточного рака легкого с экспрессией PD-L1 // *Наука і Здравоохранение* [Science & Healthcare]. 2024, Vol.26 (2), pp. 241-245. doi 10.34689/SH.2024.26.2.028

Tumenbayeva Zh.S., Makishev A.K. A clinical case of non-small cell therapy lung cancer with PD-L1 expression // *Наука и Здравоохранение*. 2024. Т.26 (2). С. 241-245. doi 10.34689/SH.2024.26.2.028

Туменбаева Ж.С., Макишев А.К. PD-L1 экспрессиясы бар ұсақ жасушалы емес өкпе обырындағы емдеудің клиникалық жағдай // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2024. Т.26 (2). Б. 241-245. doi 10.34689/SH.2024.26.2.028

Введение

На современном этапе все большую важность приобретает необходимость изучения молекулярно-генетического портрета опухоли, позволяющего реализовать персонализированный подход к лечению [12]. Иммунотерапия – это есть новый подход к лечению рака легкого, который способствует коренным образом изменить прогноз заболевания и значительно увеличивает показатели выживаемости при метастатическом немелкоклеточном раке легких [6,3]. Современная химиотерапия значительно увеличивает выживаемость онкологических пациентов, однако, развитие побочных эффектов и множество признаков лекарственной устойчивости является наиболее частым основанием для отказа от многих химиотерапевтических препаратов, применяемых при лечении целого ряда онкологических заболеваний. Развитие побочных эффектов приводит к досрочному завершению терапии и ухудшает прогноз заболевания. На сегодня молекулярно-генетическое тестирование является неотъемлемой частью обследования и лечения индивидуального персонализированного подбора лекарственных препаратов на основе молекулярных характеристик опухоли. [1,10,11]. В клиническую практику введены новые

иммунотерапевтические препараты на основе моноклональных антител, которые способны блокировать рецептор PD-1 Т-лимфоцитов и, таким образом, предотвращает их нейтрализацию при связывании с лигандами. Одним из таких препаратов является пембролизумаб (торговое название Китруда, Производитель МСД Ирландия (Карлоу)– высокоаффинное моноклональное антитело к рецептору PD-1, при ингибировании которого осуществляется двойная блокада сигнального пути PD-1, включающего лиганды PD-L1 и PD-L2 на опухолевых или антигенпрезентирующих клетках. В результате ингибирования связывания рецептора PD-1 с его лигандами пембролизумаб реактивирует опухольспецифичные цитотоксические Т-лимфоциты в микроокружении опухоли и, таким образом, реактивирует противоопухолевый иммунитет. Этот препарат показал высокую активность в лечении ряда злокачественных опухолей.

Пембролизумаб применяется в качестве терапии второй линии для пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легких при наличии положительной экспрессии PD-L1 ($\geq 1\%$), прогрессирующих на предшествующей платиносодержащей химиотерапии [4]. В

мультикогортном исследовании KEYNOTE-001 была изучена эффективность пембролизумаба в зависимости от экспрессии PD-L1 и были выявлены пороговые уровни значений PD-L1: высокий уровень – более 50%, положительный – более 1%, которые были использованы в последующих исследованиях [9,12]. В исследовании KEYNOTE-010 проводилась сравнительная оценка эффективности и безопасности пембролизумаба в двух дозовых режимах 2 и 10 мг/кг, препаратом сравнения был доцетаксел [5]. Особенное преимущество пембролизумаба по сравнению с химиотерапией было продемонстрировано в исследовании KEYNOTE-024 [2]. В исследовании были включены пациенты с диагностированным немелкоклеточным раком легких с высоким уровнем экспрессии PD-L1 ($\geq 50\%$), ранее не получавшие терапии. Пациенты 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.

Впервые препарат пембролизумаб был одобрен FDA в сентябре 2014 года для лечения меланомы. Далее показания препарата расширились, и он получил одобрение на применение в терапии прогрессирующего немелкоклеточного рака легкого, в том числе независимо от экспрессии PD-L1. А 9 июля 2019 года Всемирная организация здравоохранения включила препарат в Перечень основных лекарственных средств, рекомендованных для всех стран.

В областном онкологическом центре Туркестанской области пембролизумаб применяется с 2019г. У практикующих онкологов данного центра накоплен относительно небольшой опыт использования данного препарата в лечении немелкоклеточного рака легких. За период с января 2023г. по февраль 2024г. 14 пациентов получили монотерапию пембролизумабом (7 пациентов во второй линии лечения с диагнозом рак легкого, 7 пациентов с разными нозологиями заболеваниями). У всех пациентов был установлен положительный статус экспрессии PD-L1.

Цель: Оценка непосредственной эффективности и безопасности препарата Пембролизумаб (Pembrolizumab), в иммунотерапии немелкоклеточного рака легкого с экспрессией PD-L1 на примере клинического случая.

Клинический случай.

Пациент С., мужчина, 1969 года рождения (53 года). Профессия – преподаватель. Из вредных привычек отмечено курение. Из имеющихся заболеваний

подтверждает катаральный гастрит и двухсторонний катаральный бронхит.

Пациентом было подписано добровольное информированное согласие на проведение медицинского вмешательства для целей обследования или лечения. Не имеет возражений в вопросе опубликования результатов лечения в открытой печати без предоставления личных данных.

История болезни

В мае 2022 г. обратился к врачу по поводу появления кашля, боли в грудной клетке, общую слабость, снижение аппетита.

Были проведены все необходимые клиничко-лабораторных и инструментальных исследования в рамках существующего протокола.

В данной статье представлены только результаты обследований имеющих отношение к основному диагнозу пациента.

При компьютерной томографии (КТ) от 11.06.2022г. выявлены образование верхней доли правого легкого (опухоль Панкоста размером 8,7x8,6x8,7см) образование S3 правого легкого (метастаз), лимфаденопатия узлов средостения.

КТ органов брюшной полости от 11.06.2022г.: КТ признаки гепатомегалии, хронического панкреатита. Данных за новообразование органов брюшной полости и забрюшинного пространства не выявлено.

Направлен местным онкологом на дообследование в онкологический центр Туркестанской области. Пациент полностью обследован, взят на диспансерный учет с 29.06.2022г. На заседании мультидисциплинарной группы № 1537 от 17.06.2022г. выставлен диагноз: Рак верхней доли правого легкого. Для верификации диагноза была рекомендована диагностическая торакотомия. Биопсия опухоли легкого. 22.06.2022г. выполнено оперативное вмешательство – Диагностическая торакотомия. При исследовании послеоперационного гистологического материала подтвержден диагноз – недифференцированный рак легкого.

Послеоперационная гистология I10863-66 46 II10867-72 66 от 29.06.2022г.

1) В препаратах недифференцированный сарком с солидным ростом, фокусами некроза и фиброза стромы. G III.

2) В препарате фиброзно-жировая ткань, в которой пучки и солидный рост нервной ткани. I CD -O:8070/3.

Повторно результаты исследований обсуждены на заседании мультидисциплинарной группы № 1707 от 04.07.2022г., с выставлением диагноза: Периферический рак верхней доли правого легкого, pT3N2M0, III стадия. G III. Состояние после торакотомии от 22.06.2022 г. и было рекомендовано: химиотерапия + лучевая терапия.

С 07.07.2022г по 27.08.2022г. проведены 3 курса химиотерапии по схеме «Этопозид + Цисплатин». (Этопозид (Etoposide) 100мг/5мл - противоопухолевый препарат, производитель Beta Drugs, Индия. Цисплатин (Cisplatin) 50мг/50мл - противоопухолевый препарат. Производитель ТОО «Kelun Kazpharm»).

10.09.2022г. через 3 месяца после операции при контрольной КТ органов грудной клетки: признаки

очагового изменения верхней доли правого легкого (наиболее характернее сансер размерами 13,1x8,3x10,6 см). Образование S3 правого легкого (метастаз). Фиброзные изменения обоих легких. Лимфаденопатия узлов средостения. Хронический бронхит. Деструктивные изменения костей I ребер с обеих сторон также в грудине.

Учитывая продолжающийся рост основного заболевания, пациент получил с 07.11.2022г по 17.02.2023г. 6 курсов химиотерапии по схеме «Доцетаксел + Цисплатин» по II линии. Доцетаксел (Docetaxel) 80мг/4мл - противоопухолевый препарат. Производитель ТОО «Kelun Kazpharm». Цисплатин (Cisplatin) 50мг/50мл - противоопухолевый препарат. Производитель ТОО «Kelun Kazpharm»).

Далее с 24.04.2023г. по 01.06.2023г. проведено лучевая терапия СОД 50гр. Наблюдался у онколога по месту жительства.

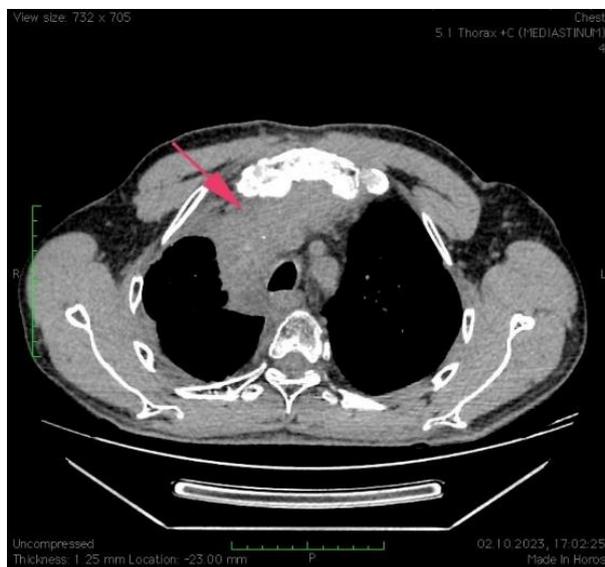


Рисунок 1. КТ пациента С., 53 лет, октябрь 2023г. (До лечения)

Fig.1 Computed tomography of patient S., 53 years old, October 2023. (Before treatment)

По данным КТ органов грудной клетки от 26.02.2024г.: КТ-признаки - состояние после диагностической торакотомии. Уменьшение объема правого легкого, обусловленное состоянием после операции. Выраженные фиброзные тяжи всех долей обоих легких, преимущественно в верхней доле правого легкого. Медиастинальная лимфаденопатия. Умеренно выраженные участки деструкции на уровне грудинно-реберного сочленения 1 ребра с обеих сторон. В динамике по сравнению с данными от 26.02.2024г. - отмечается частичная регрессия с положительной динамикой. Сохраняется частичный ответ (рис.2). Длительность ответа к настоящему моменту составила более 6 месяцев.

Положительная динамика сопровождалась уменьшением боли в грудной клетке, а также уменьшением слабости и кашля. На сегодняшний день пациент каких-либо жалоб не предъявляет, статус ECOG – II. На протяжении более 6 месяцев пациент продолжает получать иммунотерапию препаратом

Результаты молекулярно-генетического тестирования: EGFR – отрицательный, ALK – отрицательный, PD-L1– 70%.

Данный результат рассмотрен на заседании мультидисциплинарной группы №2847 от 06.10.2023г., учитывая наличие экспрессии PD-L1, была рекомендована иммунотерапия. С октября 2022г., пациент получает иммунотерапию препаратом Пембролизумаб (Pembrolizumab - противоопухолевый препарат. Моноклональные антитела, производитель: МСД Ирландия (Карлоу), 25 мг/мл, в/в, каждые 3 недели.

В динамике от начала терапии октябрь 2022г., при компьютерной томографии органов грудной клетки (рис. 1, 2) отмечен частичный ответ опухоли, т.е. отмечается положительная динамика на фоне иммунотерапии препаратом пембролизумаб. Осложнения терапии, такие как сыпь, сухость кожи, диарея, лейкопения не выявлены.



Рисунок 2. КТ пациента С., 53 лет, февраль 2024г. (После 5 курсов иммунотерапии)

Fig.2. Computed tomography of patient S., 53 years old, February 2024 (After 5 courses of immunotherapy)

пембролизумаб. На протяжении всего периода лечения и наблюдения иммуноопосредованных нежелательных явлений у пациента не отмечалось.

В динамике у пациента, получавшего иммунотерапию препаратом пембролизумаб отмечен клинический эффект, рентгенологически в рамках RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) зафиксирован частичный эффект.

На данный момент пациент продолжает наблюдаться у онколога по месту проживания.

Заключение

Таким образом, иммунотерапия методом персонализированного подбора лекарственных препаратов на основе молекулярных характеристик опухоли, расширяет возможности онкотерапии и меняет рутинную клиническую практику такого гетерогенного заболевания, как рак легкого. Пациенты могут получать иммунотерапию уже в 1-ой и во второй линии. Наш клинический случай – один из примеров результатов лечения Пембролизумабом, где достигнут эффект

сохранения более 6 месяцев с хорошей переносимостью терапии, несмотря на III стадию заболевания у пациента с немелкоклеточным раком легкого с положительным и высоким уровнем экспрессии PD-L1.

Проведение иммунотерапии пембролизумабом в первой линии обеспечило значительные преимущества в отношении общей выживаемости с одновременным снижением токсичности лечения по сравнению со стандартной химиотерапией, показав достоверное улучшение результатов терапии немелкоклеточного рака легких по сравнению с химиотерапией в первой и второй линии.

Конфликт интересов: Мы заявляем об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Разработка концепции – Туменбаева Ж.С.

Исполнение, обработка результатов, написание статьи: Туменбаева Ж.С., Макишев А.К.

Заявляем, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Финансирование: Отсутствует.

Литература:

1. *Woloni P.* Implications of key trials in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer*, 2010, 116: 1155-64.
2. *Brahmer J.R., Rodríguez-Abreu D., Robinson A.G., 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.
3. *Chae Y.K., Pan A., Davis A.A., 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.

4. *Garon E.B., Rizvi N.A., Hui R., et al.* Pembrolizumab for the treatment of non-small cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2015, 372: 2018-28.

5. *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.

6. *Leighl 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.

9. *Reck M., Rodríguez-Abreu D., Robinson A.G., Hui R., Csósz 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.

10. *Sandler A., Gray R., Perry M.C., Brahmer J., Schiller J.H., Dowlati A., et al.* Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2006, 355: 2524-50.

11. *Scagliotti G., Parikh P., von Pawel J. et al.* Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy naive patients with advanced-stage non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 3543-51.

12. *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.

Информация об авторах:

* **Туменбаева Жанар Сапархановна** – магистр медицинских наук, докторант PhD по специальности - 8D10141 «Медицина» Южно-Казахстанской медицинской академии, г. Шымкент, Республика Казахстан, zhantumen@mail.ru, 8 702 175 6000;

Макишев Абай Каиргожинович – заведующий кафедрой онкологии НАО «Медицинского университета Астана», г. Астана, Республика Казахстан, Abai_mak_59@mail.ru, 8 701 522 5412;

Автор-корреспондент:

Туменбаева Жанар Сапархановна – магистр медицинских наук, докторант PhD по специальности - 8D10141 «Медицина» Южно-Казахстанской медицинской академии, онколог-химиотерапевт высшей категории, отличник здравоохранения Казахстана, ассистент кафедры «Хирургия, онкология и травматология» Южно-Казахстанской медицинской академии, г. Шымкент, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 160000, г. Шымкент, мкр. Нурсат 103,

Телефон: +77021756000,

e-mail: zhantumen@mail.ru