

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПЕМЕТРЕКСЕДА В ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЛЕГКОГО

Л.Ю.Владиминова, А.Э.Сторожакова, Е.А.Калабанова*, П.Н.Мещеряков, С.В.Оськин, С.Н.Кабанов, Н.Ю.Саманева, Я.В.Светицкая, А.В.Тишина

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

РЕЗЮМЕ

Лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости населения России занимает рак легкого. В 80–90% случаев встречается немелкоклеточный морфологический вариант. Первично генерализованный рак легкого IV стадии выявляется у 41% больных. Медиана общей выживаемости при проведении химиотерапии пациентам с IV стадией составляет 7–12 месяцев. Лечение аденокарциномы легкого IV стадии назначают с учетом предиктивных и прогностических факторов. При отсутствии драйверных мутаций в генах EGFR (рецептор эпидермального фактора роста) (19 и 21 экзоны), BRAF, транслокаций ALK (киназа анапластической лимфомы), ROS1 рекомендуется назначение химиотерапии, химиоиммунотерапии или иммунотерапии. В качестве химиотерапии первой линии предпочтительнее использовать комбинации на основе платины. При стабилизации, частичном или полном ответе после 4–6 курсов химиотерапии возможно проведение поддерживающей терапии пеметрекседом с целью увеличения выживаемости без прогрессирования, общей выживаемости.

Цель исследования. На случае из реальной клинической практики подтвердить эффективность применения пеметрекседа в лечении аденокарциномы легкого St IV во второй линии терапии в комбинации с препаратами платины в поддерживающем режиме.

Представлено клиническое наблюдение пациентки с центральным раком нижней доли правого легкого St IV (cT3N2M1), на первом этапе лечения которой было проведено 3 курса полихимиотерапии 1 линии (паклитаксел 175 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день, карбоплатин AUC (площадь под фармакокинетической кривой) 5 внутривенно капельно в 1-й день, каждые 3 недели), 6 курсов полихимиотерапии 2 линии (пеметрексед 500 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день, цисплатин 75 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день 21 дневного цикла). В связи с достигнутой стабилизацией заболевания далее проведено 20 циклов поддерживающей терапии пеметрекседом, на протяжении которых достигнутый эффект сохранялся и подтверждался рентгенологически при выполнении спиральной рентгеновской компьютерной томографии каждые 3 месяца. Оценка объективного эффекта противоопухолевой лекарственной терапии проводилась согласно критериям Response evaluation criteria in solid tumours (RECIST) 1.1. От начала 2 линии противоопухолевой лекарственной терапии до прогрессирования прошло 20 месяцев, а от начала введения пеметрекседа в поддерживающем режиме до прогрессирования — 16 месяцев. Профиль безопасности был удовлетворительным, сохранялся статус ECOG 0. Отмечено только одно нежелательное явление — общая слабость I степени, что не оказывало отрицательного влияния на качество жизни пациентки.

Ключевые слова:

немелкоклеточный рак легкого, аденокарцинома, пеметрексед, поддерживающая терапия, нежелательные явления, стабилизация заболевания.

Для корреспонденции:

Калабанова Елена Александровна – к.м.н., старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, д. 63

E-mail: alenakalabanova@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0158-3757>

SPIN: 9090-3007, AuthorID: 734992

ResearcherID: V-2943-2019

Scopus Author ID: 57046062200

Информация о финансировании: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Владиминова Л.Ю., Сторожакова А.Э., Калабанова Е.А., Мещеряков П.Н., Оськин С.В., Кабанов С.Н., Саманева Н.Ю., Светицкая Я.В., Тишина А.В. Опыт использования пеметрекседа в поддерживающей терапии метастатической аденокарциномы легкого. Южно-Российский онкологический журнал. 2021; 2(1): 35-42. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-1-4>

Получено 29.07.2020, Рецензия (1) 05.10.2020, Рецензия (2) 30.10.2020, Опубликовано 29.03.2021

EXPERIENCE OF PEMETREXED IN MAINTENANCE THERAPY FOR METASTATIC LUNG ADENOCARCINOMA

L.Yu.Vladimirova, A.E.Storozhakova, E.A.Kalabanova*, P.N.Meshcheryakov, S.V.Oskin, S.N.Kabanov, N.Yu.Samaneva, Ya.V.Svetitskaya, A.V.Tishina

National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

ABSTRACT

Lung cancer is among the most common malignant diseases in Russia. In 80–90%, its morphological type is non-small cell lung cancer. Stage IV primary advanced lung cancer is diagnosed in 41% of patients. Median overall survival in stage IV patients receiving chemotherapy is 7–12 months. Treatment for stage IV lung adenocarcinoma is based on predictive and prognostic factors. Chemotherapy, chemoimmunotherapy or immunotherapy is recommended in the absence of driver mutations in the EGFR (exons 19 and 21) and BRAF genes, ALK and ROS1 translocations. Platinum-based regimens are preferred as the first-line chemotherapy. Stabilization, partial or complete response after 4–6 chemotherapy cycles allow for maintenance therapy with pemetrexed to increase progression-free survival and overall survival.

Purpose of the study. Using a real clinical case, to confirm the efficacy of pemetrexed in the treatment for stage IV lung adenocarcinoma in the second-line therapy in combination with platinum-based agents and in a maintenance therapy. A clinical case of a patient with central cancer of the lower lobe of the right lung St IV (cT3N2M1) is presented; the first treatment stage involved 3 cycles of the first-line polychemotherapy (paclitaxel 175 mg/m² intravenously on day 1, carboplatin AUC 5 intravenously on day 1, every 3 weeks), and 6 cycles of the second-line polychemotherapy (pemetrexed 500 mg/m² intravenously on day 1, cisplatin 75 mg/m² intravenously on day 1 of the 21-day cycle). Stabilization of the disease was achieved, and 20 cycles of maintenance therapy with pemetrexed followed; the achieved effect persisted and was confirmed by spiral X-ray computed tomography every 3 months. The objective effect of anticancer therapy was assessed according to the RECIST 1.1 criteria. It took 20 months from the beginning of the second-line anticancer medical therapy to progression, and 16 months from the start of maintenance pemetrexed to progression. The safety profile was satisfactory, and the ECOG performance status 0 maintained. Only one adverse effect, degree I general weakness, was noted, which did not have a negative impact on the patient's quality of life.

Keywords:

non-small cell lung cancer, adenocarcinoma, pemetrexed, maintenance therapy, adverse effects, disease stabilization.

For correspondence:

Elena A. Kalabanova – Cand. Sci. (Med.), senior researcher of tumor drug therapy department, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: alena.kalabanova@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0158-3757>

SPIN: 9090-3007, AuthorID: 734992

ResearcherID: V-2943-2019

Scopus Author ID: 57046062200

Information about funding: no funding of this work has been held.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Vladimirova L.Yu., Storozhakova A.E., Kalabanova E.A., Meshcheryakov P.N., Oskin S.V., Kabanov S.N., Samaneva N.Yu., Svetitskaya Ya.V., Tishina A.V. Experience of pemetrexed in maintenance therapy for metastatic lung adenocarcinoma. South Russian Journal of Cancer. 2021; 2(1): 35-42. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-1-4>

Received 29.07.2020, Review (1) 05.10.2020, Review (2) 30.10.2020, Published 29.03.2021

Рак легкого занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости населения России. В 2018 году злокачественные заболевания легкого, трахеи и бронхов впервые диагностированы у 51573 человек. При этом удельный вес больных с IV стадией от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования составил 41% [1]. Немелкоклеточный морфологический вариант рака легкого встречается в 80–90% всех случаев [2]. Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России, при аденокарциноме легкого IV стадии лечение назначают с учетом предиктивных и прогностических факторов. Так при выявлении активирующих мутаций гена EGFR (19 и 21 экзоны) или транслокаций ALK, ROS1, мутации BRAF рекомендуется назначение таргетной терапии. При отсутствии драйверных мутаций в указанных генах рекомендуется химиотерапия, химиоиммунотерапия или иммунотерапия, назначение которых зависит от ряда клинических и лабораторных параметров, в некоторых случаях с учетом уровня экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками [3, 4]. В качестве химиотерапии первой линии предпочтительнее использовать комбинации на основе платины [5, 6]. Медиана общей выживаемости при проведении химиотерапии пациентам местно-распространенной (III b) и метастатической (IV) стадий составляет 7–12 месяцев [6–8]. Одной из химиотерапевтических опций является применение комбинации пеметрекседа 500 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день с цисплатином 75 мг/м² или карбоплатином AUC 5 внутривенно капельно в 1-й день каждые 3 недели. При стабилизации, частичном или полном ответе после 4–6 курсов лечения рекомендуется проведение поддерживающей терапии пеметрекседом. Поддерживающая терапия назначается с целью увеличения выживаемости без прогрессирования, общей выживаемости, при этом количество побочных эффектов должно быть минимальным и не оказывать существенного негативного влияния на качество жизни пациентов. Поддерживающая терапия проводится до прогрессирования или неприемлемой токсичности. Проведение поддерживающей терапии непосредственно после терапии 1-й линии может приводить к увеличению числа пациентов, которым дополнительные линии терапии могут дать клиническую пользу [9]. Важным является тот факт, что при терапии пеметрекседом отмечается низкая частота возникновения побочных эффектов и контролируемая токсичность [10].

Эффективность поддерживающей терапии пеметрекседом у больных неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) поздних стадий была подтверждена в двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании III фазы PARAMOUNT. В этом исследовании принимали участие пациенты с неплоскоклеточным НМРЛ поздних стадий в возрасте 18 лет и старше, минимум с одним измеряемым опухолевым очагом и с показателем общего состояния по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0–1 балл, ранее не получавшие системной химиотерапии по поводу рака легкого. Исследование включало в себя две фазы: индукционная фаза без рандомизации и поддерживающая фаза с рандомизацией. Перед рандомизацией пациентам (939 человек) было проведено 4 цикла терапии пеметрекседом (500 мг/м²) и цисплатином (75 мг/м²), которые вводились внутривенно капельно в 1-й день 21-дневного цикла. Далее пациенты без признаков прогрессирования заболевания (539 человек) были рандомизированы на две группы (в соотношении 2:1). В 1-й группе, состоящей из 359 человек, пациенты получали поддерживающую терапию пеметрекседом (500 мг/м² в 1-й день каждого 21-дневного цикла) и оптимальную симптоматическую терапию (ОСТ), во 2-й группе (180 человек) — плацебо (в 1-й день каждого 21-дневного цикла) и ОСТ. Поддерживающую терапию проводили до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности, а также она прекращалась по решению пациента или врача. Было проведено от 1 до 19 циклов поддерживающей терапии пеметрекседом (в среднем 4,9). Более 6 циклов пеметрекседа получили 23% больных (84 человека из 359 больных в группе пеметрекседа). Основным критерием эффективности в данном исследовании была выживаемость без прогрессирования. Дополнительно изучали частоту объективного эффекта, качество жизни, использование медицинских ресурсов, нежелательные явления и общую выживаемость (ОВ). Медиана выживаемости без прогрессирования, которая рассчитывалась от даты рандомизации, составила 4,1 месяцев (95% ДИ 3,2–4,6) в группе пеметрекседа и 2,8 месяцев (95% ДИ 2,6–3,1) в группе плацебо. Гематологические нежелательные явления III–IV степени, возможно связанные с лечением, были более распространены в группе пеметрекседа (33 [9%] из 359 пациентов) по сравнению с группой плацебо (1 [< 1%] из 180 пациентов; $p < 0,0001$), такая же тенденция наблюдалась

и в отношении негематологических нежелательных явлений III–V степени (32 [9%] из 359 пациентов в группе пеметрекседа; 8 [4%] из 180 пациентов в группе плацебо; $p=0,080$). В каждой группе было зарегистрировано по одному летальному исходу, возможно связанному с лечением. Самыми распространенными нежелательными явлениями III–IV степени в группе пеметрекседа были анемия (16 [4%] из 359 пациентов), нейтропения (13 [4%]) и утомляемость (15 [4%]). В группе плацебо перечисленные выше нежелательные явления встречались реже: анемия (1 [$< 1\%$] из 180 пациентов), нейтропения (0) и утомляемость (1 [$< 1\%$]). Самыми частыми серьезными нежелательными явлениями были анемия (8 [2%] из 359 пациентов в группе пеметрекседа vs 0 в группе плацебо) и фебрильная нейтропения (5 [1%] vs 0). При этом 19 (5%) пациентов из группы пеметрекседа и 6 (3%) пациентов из группы плацебо прервали участие в исследовании в связи с нежелательными явлениями, связанными с лечением [11].

Эффективность пеметрекседа в поддерживающей терапии при НМРЛ поздних стадий после индукционной химиотерапии дуплетами, не содержащими пеметрексед, была оценена в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании III фазы [12]. В данное исследование включали пациентов с плоскоклеточным и неплоскоклеточным гистологическим типом опухоли, которых после завершения 4 циклов индукционной химиотерапии дуплетами на основе производных платины и не содержащих пеметрексед при отсутствии прогрессирования рандомизировали в соотношении 2:1. Всего рандомизировано 663 пациента, 441 из них получали поддерживающую терапию пеметрекседом (500 мг/м^2) в комбинации с оптимальной симптоматической терапией, и 222 пациента — плацебо в комбинации с оптимальной симптоматической терапией в 1-й день 21-дневного цикла. Основным критерием эффективности была выживаемость без прогрессирования (ВБП), которую определяли от даты рандомизации. Вторичными конечными точками являлись общая выживаемость (ОВ), частота объективного эффекта, безопасность. Применение пеметрекседа в качестве поддерживающей терапии привело к статистически значимому увеличению медианы выживаемости без прогрессирования (4,3 месяца; 95%, ДИ 4,1–4,7) по сравнению с плацебо (2,6 месяца; 95%, ДИ 1,7–2,8). Более значимое преимущество в ВБП продемонстрировано у пациентов с неплоскоклеточным гистологическим

подтипом — ВБП: ОР 0,47; 95% ДИ 0,37–0,6; $p<0,001$; 4,4 месяцев для группы пеметрекседа и 1,8 месяцев для группы плацебо. В группе пеметрекседа частота нежелательных явлений III–IV степени, связанных с лечением, была статистически значимо выше (16%; $n=70$), чем в группе плацебо (4%; $n=9$, $p<0,0001$). Летальных исходов от токсичности, связанной с лечением не отмечено ни в одной из групп.

В найденных нами публикациях в поддерживающей терапии пеметрекседом проводилось от 1 до 19 циклов (в среднем 4,9), после чего лечение прекращалось в связи с прогрессированием или неприемлемой токсичностью. Нам представилось интересным опубликовать клинический случай, в котором пациентке с IV стадией НМРЛ после проведения химиотерапии платиной и пеметрекседом в поддерживающем режиме было проведено 20 циклов противоопухолевой лекарственной терапии пеметрекседом.

У пациентки С., 1955 года рождения, при профилактическом осмотре на рентгенограмме органов грудной клетки обнаружены патологические изменения в правом легком. В связи с чем в апреле 2018 года она обратилась в клинко-диагностическое отделение ФГБУ НМИЦ онкологии Министерства здравоохранения России. По данным спиральной рентгеновской компьютерной томографии органов грудной клетки (05.04.2018 г.) в легочной ткани с двух сторон выявлены метастатические очаги, больше справа от 0,5 см до 1 см. Пневмофиброз. Периферическая опухоль нижней доли правого легкого 4,2 x 4,6 см (таргетный очаг) с централизацией и повреждением сегментарного бронха, прорастанием в плевру паравертебрально на уровне 9 грудного позвонка. В верхнем средостении лимфоузлы до 1,7 см, ретрокавазные до 1,7 см, бифуркационные до 2,3 см, аортального окна до 2,3 см, бронхопульмональные справа до 2,3 см, слева до 1,1 см. (рис. 1).

10.04.2018 г. выполнена фибробронхоскопия, выявившая перибронхиальную, преимущественно подслизистую опухоль правого легкого с вовлечением нижнедолевого, промежуточного, верхнедолевых бронхов. Была выполнена биопсия и получено гистологическое заключение: «фрагмент слизистой бронха с диффузной инфильтрацией из крупных клеток, подозрительных на опухолевые, для уточнения диагноза необходимо иммуногистохимическое исследование (ИГХ)». По данным ИГХ морфологическая картина и иммунофенотип более всего соот-

ветствуют низкодифференцированной аденокарциноме легкого, солидный вариант с инвазией стенки бронха. Был проведен молекулярно-генетический анализ. При исследовании полученного образца дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) мутаций в гене EGFR не обнаружено, не обнаружена перестройка в генах ALK и ROS-1.

По данным спиральной рентгеновской компьютерной томографии головного мозга, брюшной полости и малого таза (11.04.2018 г.) очагов патологической плотности в веществе головного мозга не выявлено, в нижних отделах легких справа множественные метастатические очаги до 1 см, плотность паренхимы печени равномерна.

Пациентка предъявляла жалобы на дискомфорт в грудной клетке справа (в нижних отделах), вредных привычек и профессиональных вредностей не имела. Был установлен клинический диагноз: центральный рак нижней доли правого легкого, метастазы в лимфоузлы корня и средостения, метастазы в легкие с двух сторон St IV (сT3N2M1), клиническая группа 2. Сопутствующие заболевания (I 11) гипертоническая болезнь 2 стадии, риск 2, НК 0, (I 83.9) варикозная болезнь нижних конечностей. С мая 2018 года проведено 3 курса полихимиотерапии 1 линии по схеме: паклитаксел 175 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день, карбоплатин AUC 5 внутривенно капельно в 1-й день, каждые 3 недели. При выполнении контрольной спиральной рентгенов-

ской компьютерной томографии (СРКТ) органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза (27.07.2018 г.) в легочной ткани справа централизованная периферическая опухоль нижней доле 5,6 x 4,9 см с обеих сторон множественные метастатические очаги до 1,2 см, гиповентиляция, пульмонит нижней доли справа. Сужен просвет нижне- долевого бронха справа. Ретрокаваальные лимфоузлы 2 см, аортального окна 1,5 см, правого корня до 2,2 см, верхнего средостения справа 1,4 см. Плотность паренхимы печени равномерна. Матка 5 x 4,5 см, придатки слева с жидкостной структурой 4 x 2,4 см. (рис. 2).

Согласно критериям RECIST отмечен рост целевого очага на 21%, в связи с чем решением консилиума врачей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России рекомендована смена линии химиотерапии и проведение полихимиотерапии 2 линии по схеме пеметрексед 500 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день, цисплатин 75 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день 21 дневного цикла. Вышеуказанная схема противоопухолевой лекарственной терапии была начата с августа 2018 года. После проведения 3 циклов полихимиотерапии была выполнена СРКТ головного мозга, органов шеи, грудной клетки брюшной полости и малого таза (10.10.2018 г.) в легких множественные метастатические очаги с двух сторон до 0,4 см. Центральная опухоль правого легкого 6,6 x 4,5 см с поражением нижнедо-

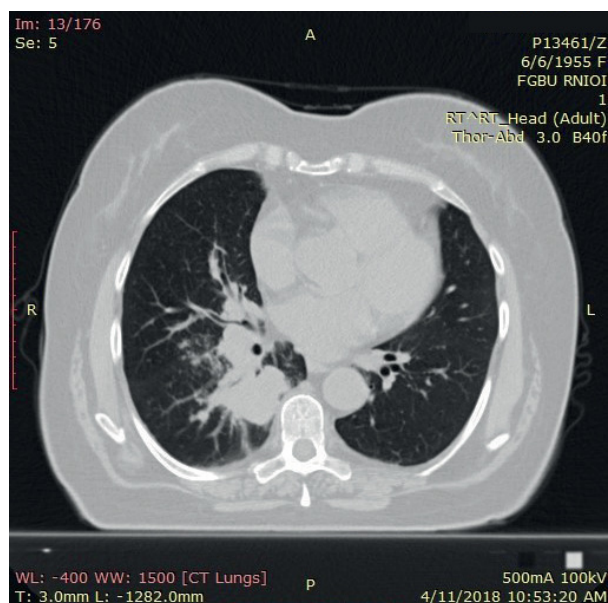


Рис. 1. СРКТ органов грудной клетки перед началом противоопухолевой лекарственной терапии.

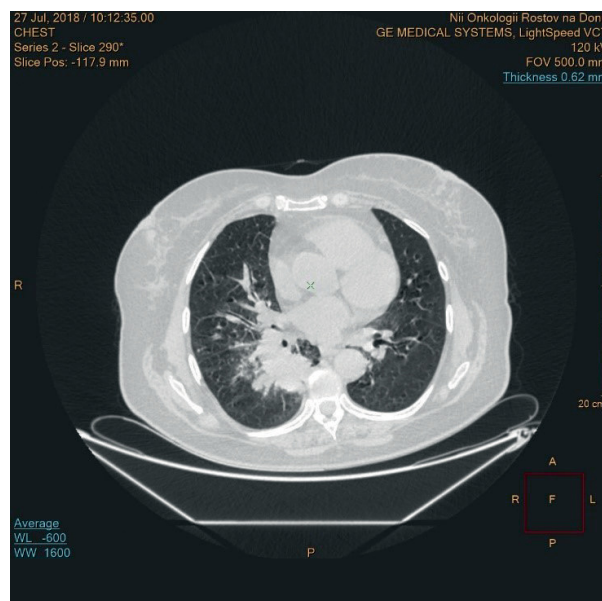


Рис. 2. СРКТ органов грудной клетки перед началом 2 линии химиотерапии пеметрекседом и цисплатином.

левого, среднедолевого и промежуточного бронхов. Ретрокавальные лимфоузлы – 1,5 см, аортального окна – 1,8 см, бифуркационные – 2,1 см, правого корня – до 1,4 см. Плотность паренхимы печени равномерна. Конкремент желчного пузыря – 1,6 см, стенка не утолщена. Забрюшинные лимфоузлы не увеличены. Очагов патологической плотности в веществе головного мозга нет (рис. 3).

Выявлен рост таргетного очага на 17%, согласно критериям RECIST отмечена стабилизация опухолевого процесса, продолжена противоопухолевая лекарственная терапия по прежней схеме (пеметрексед 500 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день, цисплатин 75 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день 21 дневного цикла) до 6 курсов. Далее была выполнена СРКТ головного мозга и органов грудной клетки (17.12.2018 г.) – очагов патологической плотности в веществе головного мозга не выявлено. В легочной ткани с обеих сторон множественные метастатические очаги до 1 см. Гиповентиляция нижней доли справа. Справа центральная опухоль с поражением нижне-долевого бронха 4,5 x 4,4 см с неоднородной структурой. Лимфоузлы аортального окна 1,3 см. Сохраняется стабилизация опухолевого процесса согласно критериям RECIST. В связи с вышеуказанным, согласно клиническим рекомендациям Ассоциации онкологов России, Минздрава России с декабря 2018 года продолжено введение пеметрекседа 500 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день 21

дневного цикла в качестве поддерживающей терапии. Каждые 3 месяца проводился контроль СРКТ головного мозга, органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза, на котором по-прежнему сохранялась стабилизация опухолевого процесса. Было проведено 20 циклов поддерживающей терапии. За все время проводимой противоопухолевой лекарственной терапии из нежелательных явлений наблюдалась только общая слабость I степени, не влияющая на качество жизни, социальную активность и проведение противоопухолевой лекарственной терапии.

При очередном контрольном обследовании СРКТ головного мозга, шеи, органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза (28.04.2020 г.) очагов патологической плотности в веществе головного мозга не выявлено. Правое глазное яблоко увеличено по отношению к левому до 2,9 x 2,7 см, левое глазное яблоко 2,3 x 2,3 см. В легочной ткани с обеих сторон множественные метастатические очаги до 1,5 см, рост по сравнению с предыдущим исследованием в декабре 2019 года. Справа централизованная периферическая опухоль нижней доли 4,7 x 3,3 см, рост по сравнению с предыдущим исследованием в декабре 2019 года. По плевре с обеих сторон множественные метастатические очаги до 0,5 см. Плотность паренхимы печени равномерна, локальных участков снижения либо повышения плотности не наблюдается. В костях скелета

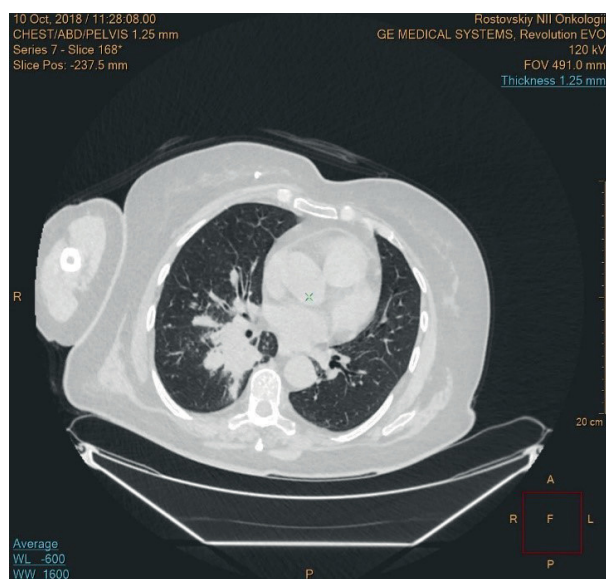


Рис. 3. СРКТ органов грудной клетки после 3 курсов химиотерапии 2 линии (пеметрексед, цисплатин).

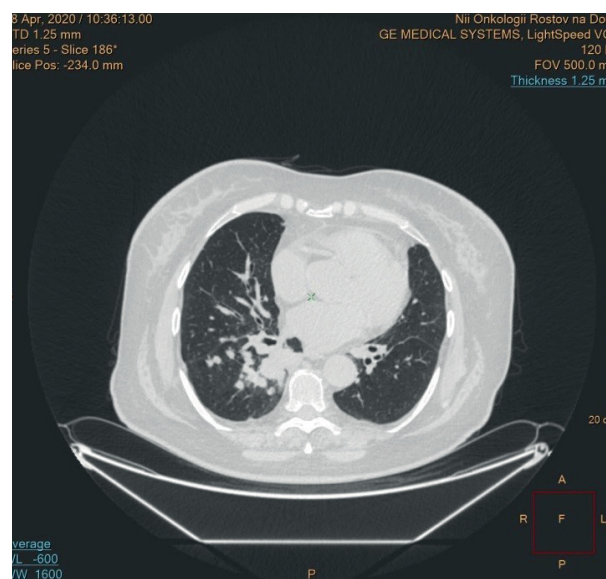


Рис. 4. СРКТ органов грудной клетки (прогрессирование опухоли после 20 циклов поддерживающей терапии пеметрекседом).

без очаговых изменений. Матка 5 x 4 см, придатки слева с жидкостной структурой до 3,2 x 3 см, справа не визуализируются (рис. 4).

Учитывая появление ранее не определявшихся метастатических очагов по плевре выявлено прогрессирование заболевания. В качестве следующей линии противоопухолевой лекарственной терапии был выбран атезолизумаб 1200 мг в/в капельно 1 раз в 21 день. С мая 2020 года начата иммунотерапия (продолжается по настоящее время). От момента начала третьей линии противоопухолевой лекарственной терапии до подачи статьи в журнал прошло 6 месяцев (сохраняется эффект стабилизации).

Данное клиническое наблюдение интересно длительным периодом проведения поддерживающей терапии пеметрекседом, сохраняющейся длительной стабилизацией заболевания на этом фоне, отсутствием токсичности.

Как упоминалось ранее, в двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании III фазы PARAMOUNT более 6 циклов пеметрекседа в поддерживающем режиме получили лишь 23% больных, при этом максимальное число циклов – 19. Нашей пациентке было проведено 20 циклов поддерживающей терапии пеметрекседом, что превышает количество циклов, описанных в литературе. Согласно нашему клиническому наблюдению, от начала 2 линии противоопухолевой лекарственной терапии до прогрессирования прошло 20 месяцев, а от начала введения пеметрекседа в поддерживающем режиме до прогрессирования – 16 месяцев. В исследовании III фазы PARAMOUNT медиана ВБП от даты рандомизации составила 4,1 месяцев, а от начала индукционной терапии – 6,9 месяцев.

Длительное сохранение эффекта стабилизации, несмотря на первичный метастатический опухолевый процесс, статус ECOG 0, позволили при прогрессировании применить опцию иммунотерапии. На момент постановки диагноза нашей пациентке (апрель 2018 года) иммунотерапевтические препараты в лечении НМРЛ еще не столь широко применялись. Так, атезолизумаб был зарегистрирован в России только 18.01.2018 г. (а в клинико-статистической группе (КСГ) появился лишь в 2019 году). На момент начала лечения нашей больной, в России единственным зарегистрированным иммуноонкологическим препаратом для лечения метастатического НМРЛ являлся пембролизумаб (дата регистрации 18.11.2016 г.). Сегодня расширяются показания к использованию иммунотерапии в монорежиме и в сочетании с химиотерапией. Появился режим противоопухолевой лекарственной терапии пембролизумабом в сочетании с пеметрекседом и цисплатином/карбоплатином с последующим переходом на поддерживающий режим пеметрексед+пембролизумаб, что открывает новые перспективы для лечения больных неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого без активирующих мутаций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует возможность длительного контроля заболевания у пациентки с метастатической аденокарциномой легкого без активирующих мутаций в генах EGFR, BRAF, ALK, ROS1 при использовании комбинации препаратов платины и пеметрекседа с дальнейшим проведением поддерживающей терапии пеметрекседом.

Участие авторов:

Владимилова Л.Ю. – концепция и дизайн исследования, научное редактирование, анализ и интерпретация данных.

Сторожакова А.Э. – концепция и дизайн исследования, научное редактирование, анализ и интерпретация данных.

Калабанова Е.А. – сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста, обработка материала, оформление библиографии, подготовка статьи.

Мещеряков П.Н. – подготовка иллюстраций.

Оськин С.В. – подготовка иллюстраций.

Кабанов С.Н. – оформление библиографии.

Саманева Н.Ю. – техническое редактирование.

Светицкая Я.В. – оформление библиографии.

Тишина А.В. – техническое редактирование.

Список литературы

1. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019, 236 с.
2. Azzoli CG, Temin S, Aliff T, Baker S, Brahmer J, Johnson DH, et al. 2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Oct 1;29(28):3825–3831. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.34.2774>
3. Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Бредер В.В., Горбунова В.А., Моисеенко Ф.В., Реутова Е.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2019;9(3s2):32–48. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-32-48>
4. Владимиров Л.Ю., Кит О.И., Шолохова Е.А. Роль гистологического и молекулярного анализа в выборе метода лечения немелкоклеточного рака легкого поздних стадий. *Фарматека*. 2012;(8(241)):9–22.
5. D’Addario G, Früh M, Reck M, Baumann P, Klepetko W, Felip E, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010 May;21(S5):v116–119. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq189>
6. Azzoli CG, Baker S, Temin S, Pao W, Aliff T, Brahmer J, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 20;27(36):6251–6266. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.5622>
7. Wakelee H, Belani CP. Optimizing first-line treatment options for patients with advanced NSCLC. *Oncologist*. 2005;10(S3):1–10. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.10-90003-1>
8. Sandler A. Bevacizumab in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2007 Aug 1;13(15 Pt 2):s4613–4616. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-0647>
9. Кит О.И., Владимиров Л.Ю., Шолохова Е.А. Эффективность и профиль безопасности поддерживающей терапии пеметрекседом при немелкоклеточном раке легкого поздних стадий: обзор исследований III фазы. *Современная онкология*. 2013;15(1):8–13.
10. Владимиров Л.Ю., Сторожакова А.Э., Кабанов С.Н., Калабанова Е.А. Результаты лечения больных местнораспространенным и метастатическим неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого препаратом пеметрексед (собственный опыт). *Сибирский онкологический журнал*. 2016;15(1):26–30. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2016-15-1-26-30>
11. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol J-L, Bidoli P, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PAR-AMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012 Mar;13(3):247–255. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70063-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70063-3)
12. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet*. 2009 Oct 24;374(9699):1432–1440. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61497-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61497-5)

Информация об авторах:

Владимирова Любовь Юрьевна – д.м.н., профессор, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4236-6476>, SPIN: 4857-6202, AuthorID: 289090, ResearcherID: U-8132-2019, Scopus Author ID: 7004401163

Сторожакова Анна Эдуардовна – к.м.н., заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии №2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0965-0264>, SPIN: 2804-7474, AuthorID: 734057, ResearcherID: U-6202-2019, Scopus Author ID: 57045921800

Калабанова Елена Александровна* – к.м.н., старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0158-3757>, SPIN: 9090-3007, AuthorID: 734992, ResearcherID: V-2943-2019, Scopus Author ID: 57046062200

Мещеряков Павел Николаевич – заведующий отделением рентгенодиагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 1273-1939, AuthorID: 733939

Оськин Сергей Витальевич – врач отделения рентгенодиагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 7604-3849, AuthorID: 734604

Кабанов Сергей Николаевич – к.м.н., врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8628-4240>, SPIN: 6369-0824, AuthorID: 794858, ResearcherID: V-3023-2019, Scopus Author ID: 57045732600

Саманева Наталья Юрьевна – врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0843-6012>, SPIN: 1181-0659, AuthorID: 734488, ResearcherID: ААН-7905-2019, Scopus Author ID: 57192874030

Светицкая Яна Владимировна – к.м.н., научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5371-0709>, SPIN: 6821-0327, AuthorID: 571593, ResearcherID: ААН-7906-2019

Тишина Анна Викторовна – врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7990-8710>, SPIN: 7686-3707, AuthorID: 965165, ResearcherID: H-2460-2018