

Роль ад'ювантної терапії у сучасних підходах до лікування пацієнтів із меланомою шкіри

12-20 листопада відбулася щорічна науково-практична конференція «Київські Дерматологічні Дні 2020 Virtual». У її роботі взяли участь провідні українські спеціалісти та експерти світового рівня, а наукова програма була представлена пленарними засіданнями та майстер-класами з різних напрямів дерматології, зокрема й онкодерматології.

Особливою подією конференції став сателітний симпозиум компанії MSD, в рамках якого провідні фахівці в галузі онкології висвітлили сучасні погляди на діагностику та лікування меланоми.



Першим спікером став експерт МОЗ України за спеціальністю «Онкологія», завідувач кафедри онкології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», доктор медичних наук, професор Олексій Олексійович Ковальов. Він виступив із доповіддю «Локальне та системне лікування злоякісної меланоми шкіри. Роль ад'ювантної терапії».

— Меланома була відома людству здавна, проте із ХХ століття негативні зміни в способі життя людей стали причиною різкого приросту рівня захворюваності на меланому шкіри (O. Hallberg, O. Johansson, 2013). Вперше зв'язок між меланомою та ультрафіолетовим опроміненням у 1956 р. встановив австралійський лікар і математик Генрі Ланкастер. На розвиток меланоми також впливає фототип шкіри, який визначається за шкалою Фітцпатріка та який регламентує безпечну тривалість перебування на відкритому сонці. Ще одним важливим чинником розвитку раку загалом і меланоми зокрема є тенденція до загального старіння населення. У 1953 р. D.P. Slaughter запропонував теорію полів канцеризації, згідно з якою у клітинах 1 см шкіри щорічно утворюється до 160 онкогенних мутацій, що у поєднанні з дією ультрафіолетового опромінення є причиною розвитку раку. Сьогодні особливо актуальною є проблема передчасного старіння шкіри внаслідок надмірної інсоляції, у тому числі в солярії.

Підвищення онкопостороженості та наявність сучасних методів лікування дозволили досягти тенденції до зниження смертності від меланоми у світі. Проте витрати на лікування 1 пацієнта із меланомою I-II стадії сягають 12 тис. доларів США, а III-IV стадії – перевищують 80 тис. доларів (O. Hallberg, O. Johansson, 2013). Проблемою залишається також неухильне прогресування захворювання приблизно у 20% пацієнтів із первинною меланомою. При цьому ризик метастазування залежить від товщини пухлини, звиразкування, мітотичного індексу, ступеня лімфоцитарної інфільтрації, віку, статі, анатомічної локалізації та біологічних особливостей меланоми, а виживаність, беззаперечно, залежить від стадії захворювання. Проте циркулюючі клітини злоякісної меланоми, відповідальні за метастатичне прогресування (мінімальна залишкова хвороба), виявляють у крові хворих навіть із I стадією меланоми.

Іншими формами мінімальної залишкової хвороби є преципітовані клітини у кістковому мозку та, особливо, мікрометастази у сигнальному лімфатичному вузлі (J.E. Gershenwald et al., 1999). Нині рутинне видалення лімфатичних вузлів виключене зі стандартів лікування меланоми, тому за відсутності клінічних проявів ураження регіонарних лімфатичних вузлів прийнято видаляти лише сторожовий вузол. D.L. Morton та співавт. (1989) описали процедуру виявлення та видалення сторожового лімфатичного вузла для визначення метастатичного ураження лімфатичних вузлів. Сьогодні виявлення сторожового лімфатичного вузла при меланомі є обов'язковим.

Найбільше питань виникає при веденні пацієнтів з III стадією меланоми. Проведені дослідження демонструють залежність виживаності при III стадії меланоми шкіри від кількості та характеру ураження лімфатичних вузлів. Зокрема, категорія N1, при якій у процес залучення 1 лімфатичний вузол, поділяється на N1a (мікрометастази) та N1b (макрометастази). Категорія N2, при якій уражаються 2-3 вузли, окрім N2a (мікрометастази) та N2b (макрометастази) додатково включає N2c – транзиторні метастази, а категорія N3 передбачає залучення 4 і більше

лімфатичних вузлів. За класифікацією Американського об'єднаного комітету з раку (AJCC) 8-ї версії, виділяють IIIA, IIIB, IIIC та IIID стадії меланоми.

Гетерогенність III стадії меланоми шкіри зумовлює актуальність застосування при ній ад'ювантної терапії (АТ). Виділяють 3 категорії пацієнтів, для яких рекомендоване проведення АТ: хворі із віддаленими метастазами у регіонарних лімфатичних вузлах, у тому числі із мікрометастазами; пацієнти, товщина первинної пухлини у яких перевищує 3 мм, та хворі із виразковою формою меланоми.

Існують складні імунологічні патогенетичні механізми виникнення та лікування меланоми. Тканина меланоми часто є інфільтрованою CD8+ клітинами (J. Dinnes et al., 2018). До 2012 р. як імунну АТ при меланомі застосовували інтерферони, інтерлейкіни, левамизол, комбінацію з дакарбазином тощо. Проте метааналіз 25 клінічних досліджень з вивчення АТ при меланомі II/III стадії показав неефективність наявних на той час схем. Неефективність АТ тривалий час була зумовлена відсутністю препаратів для лікування IV стадії меланоми. Проте такі засоби з'явилися, і сьогодні основним препаратом для АТ при меланомі вважається інгібітор PD-1 пембролізумаб (Кітруда®, MSD).

До кінця ХХ століття з'явилися докази того, що імунна система може як стимулювати, так і гальмувати ріст пухлинної клітини. Вважається, що є 3 варіанти взаємодії між раковими й імунними клітинами: рівновага (equilibrium), елімінація (elimination) та вислизання (escape). Сформований пухлинами у процесі еволюції специфічний механізм вислизання від імунної відповіді дозволяє їм уникнути впливу найбільш агресивних клітин людського організму, здатних знищити пухлину впродовж 20 хвилин, – цитотоксичних Т-лімфоцитів. Таким чином, метою імунної АТ є не сама клітина, а Т-лімфоцити її мікрооточення.

У вересні 2020 р. на онлайн-конгресі European Society for Medical Oncology (ESMO) було представлено результати дослідження III фази EORTC1325-MG/KEYNOTE-054, які свідчать про ефективність використання препарату Кітруда® як АТ. Критеріями включення у це дослідження слугували гістологічно підтверджена радикально оперована меланома шкіри з метастазами у лімфатичних вузлах стадій IIIA, IIIB, IIIC (без транзиторних метастазів). Усім хворим за 13 тижнів до АТ виконували повну регіонарну лімфодисекцію. Загалом було залучено 1019 пацієнтів, яких рандомізували на 2 групи. Хворі однієї групи отримували 200 мг пембролізумабу через кожні 3 тижні впродовж року, а другої – плацебо у такому ж режимі. При медіані спостереження 3,5 року застосування пембролізумабу значно подовжувало безрецидивну виживаність (БРВ) у хворих із III стадією меланоми високого ризику. Так, у групі пембролізумабу БРВ склала 59,8 проти 41,4% у групі плацебо (відношення ризиків – 0,59; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,49-0,70; P<0,001). Результати виявились зіставними в усіх підгрупах хворих із стадіями IIIA, IIIB, IIIC згідно з 7-ю та 8-ю версіями класифікації AJCC та не залежали від статусу PD-L1 і наявності чи відсутності мутації BRAF (A. Eggermont et al., 2020).

Варто зазначити, що кількість імунозалежних побічних ефектів при терапії препаратом Кітруда® є значно меншою порівняно з терапією інгібіторами тирозинкінази (BRAF та MEK; A. Eggermont et al., 2018; G.V. Long et al., 2017).

Таким чином, до факторів, які зумовлюють необхідність проведення АТ, належать Т-статус (тонка або зріла меланома), звиразкування, ураження лімфатичних вузлів (за 8-ю версією класифікації AJCC), дослідження

сигнального лімфатичного вузла, а статус BRAF та PD-L1 не впливають на проведення АТ.

Відкритою на сьогоднішній день залишається низка питань. Зокрема, що є метою АТ: збільшення БРВ чи загальної виживаності? Яка тактика може мати перевагу – ад'ювантна імунотерапія меланоми шкіри чи імунотерапія при рецидиві? Який режим АТ є ефективним у хворих із BRAF+ меланомою: подвійна комбінація анти-BRAF та анти-MEK препаратів чи все ж анти-PD-L1 терапія? Яка подальша тактика за умови прогресування хвороби на фоні АТ?

Отже, як говорив Гарольд Ф. Дворжак, рак є раною, яка ніколи не загоюється, тому видалення первинної пухлини не гарантує одужання, а проведення АТ може бути корисним для хворих.



Із доповіддю «Алгоритм ведення пацієнта: хірургічне та терапевтичне лікування» виступив клінічний онколог Лікарні ізраїльської онкології LISOD Максим Сергійович Єрмаков.

— Всі сучасні клінічні рекомендації щодо ведення хворих із меланомою базуються на настановах National Comprehensive Cancer Network (NCCN), які постійно оновлюються. Згідно з рекомендаціями NCCN, пацієнтам із ранніми стадіями меланоми, а саме 0 (*in situ*), IA, IB та II, за умови товщини пухлини <0,8 мм за Бреслоу та відсутності звиразкування, рекомендоване її широке висічення (після попередньої ексцизійної біопсії). При товщині меланоми від 0,8 до 1 мм, незалежно від наявності чи відсутності звиразкування, або при товщині пухлини <0,8 мм, але зі звиразкуванням рекомендоване проведення біопсії сигнального лімфатичного вузла для визначення поширеності захворювання. При відсутності залучення сигнального лімфатичного вузла рекомендована тактика спостереження. Якщо біопсія сигнального лімфатичного вузла покаже його метастатичне ураження, проводиться радикальне видалення вузла під час або після первинної операції. При меланомі III стадії з ураженням лімфатичних вузлів виконується терапевтична лімфодисекція. При меланомі III стадії без ураження лімфатичних вузлів, але з наявністю мікросателітів і сателітних або транзиторних метастазів у разі їх резектабельності проводиться повне висічення з чистими краями. При відсутності ознак захворювання (no evidence of disease, NED) рекомендована системна терапія. Поверхневі меланоми (I-II стадія, <1 мм за Бреслоу) видаляють із захопленням прилеглих здорових тканин на 1 см. Якщо меланома шільна, рубець, що залишився після попереднього висічення, або вся меланома, з якої було взято біопат, підлягає видаленню з краєм резекції 1-2 см і висіченням підшкірної жирової клітковини до рівня фасції. У разі неможливості повного видалення сателітних метастазів і їх нерезектабельності перевагу надають системній терапії. При розвитку рецидивів у лімфатичних вузлах рекомендується проведення лімфодисекції (якщо не виконано раніше) або, якщо лімфодисекція попередньо виконана, а хвороба є резектабельною, – хірургічне лікування; при нерезектабельності призначають системну терапію.

Методом вибору в рамках системного лікування є імунотерапія. При наявності підтверджених мутацій V600 у гені BRAF та масивної симптоматичної хвороби рекомендована комбінована таргетна терапія інгібіторами BRAF і MEK.

Продовження на стор. 6.

Роль ад'ювантної терапії у сучасних підходах до лікування пацієнтів із меланомою шкіри

Продовження. Початок на стор. 5.

Іноді хірургічне лікування можливе й у разі метастазування, наприклад, якщо меланома поширилась лише в регіонарні лімфатичні вузли або у пацієнтів отримана хороша відповідь на імунотерапію чи таргетну терапію. Метастазектомія може бути варіантом лікування пацієнтів з ізольованими дистальними метастазами. У такому випадку хірургічне лікування передбачає R0 – резекцію з невеликими краями. Також хірургічне лікування можна використати як паліативну допомогу з метою зменшення впливу метастазів на якість життя хворих.

За даними AJCC, у пацієнтів з меланомою IIIA, IIIB та IIIC стадій рецидиви через 5 років виявляють у 35; 75 та 90% випадків відповідно, а 5-річна ЗВ становить 78; 59 та 40% відповідно. Саме тому у терапії пацієнтів із меланомою III стадії вагомо значення надається АТ.

Метою АТ є збільшення виживаності без рецидивів і метастазів, що було продемонстровано у подвійному сліпому плацебо-контрольованому рандомізованому дослідженні III фази EORTC1325-MG/KEYNOTE-054. У нього були включені пацієнти з меланомою стадій IIIA, IIIB та IIIC із високим ризиком рецидиву після первинного хірургічного лікування. Первинною кінцевою точкою була БРВ у загальній популяції та у пацієнтів із PD-L1-позитивним статусом. У грудні 2017 р. опубліковано перший проміжний аналіз щодо первинних кінцевих точок і безпеки. Оскільки перший проміжний аналіз БРВ виявився позитивним, він і став останнім.

При оцінюванні ефективності було показано, що АТ пембролізумабом (Кітруда®) на 43% знижує ризик розвитку рецидивів у хворих із III стадією порівняно з плацебо: 12-місячна БРВ у групі пембролізумабу склала 75,4%, а в групі плацебо – 61%; 18-місячна БРВ у групі пембролізумабу дорівнювала 71,4%, а в групі плацебо – 53,2% (відношення ризиків 0,57; $p < 0,0001$). Ризик розвитку віддалених метастазів при медіані спостереження 18 міс у пацієнтів, які не отримували терапію пембролізумабом, склав 29,7%, а у групі пембролізумабу – 16,7%. Частота побічних ефектів 3-5 ступеня, пов'язаних із режимом лікування, склала 14,7% у групі пембролізумабу та 3,4% у групі плацебо. Найчастішими побічними ефектами були реакції з боку ендокринної системи (23,4% у групі пембролізумабу та 5,0% у групі плацебо). Саркоїдоз виникав у 1,4% пацієнтів групи пембролізумабу та не спостерігався у групі плацебо (A. Eggermont et al., 2018).

Якість життя пацієнтів (HRQoL) оцінювали за допомогою опитувальника C30 Європейської організації з вивчення та лікування онкологічних захворювань (EORTC QLQ-C30) за 6 тижнів до рандомізації та через кожні 12 тижнів упродовж 2 років після рандомізації. Базовий комплаєнс у групі монотерапії становив 93%, а на 96-му тижні – 64% (C. Coens et al., 2018).

На завершення виступу М.С. Єрмаков представив клінічний випадок із власної практики.

Клінічний випадок

Жінка, 50 років, звернулась із приводу пігментного невусу на лівій гомілці.

У квітні 2017 р. проведена ексцизійна біопсія. За даними біопсії – нодулярна меланома без звиразкування, 2,4 мм за Бреслоу, IV стадія за Кларком, 1,5 мітозу/мм² – стадія pT3a. У травні цього ж року було виконано резекцію з розширенням країв і досягненням R0, а у липні – біопсію сторожового лімфатичного вузла, який виявився без ознак ураження – pN0(0/1). Впродовж 2 років пацієнтка перебувала під спостереженням. У вересні 2019 р. після виявлення ознак пахвинної лімфаденопатії під час ультразвукового дослідження було виконано ексцизійну біопсію пахвинного лімфатичного вузла та виявлено метастазування меланоми без екстракапсулярного поширення. Ознак віддаленого метастазування шляхом позитронно-емісійної комп'ютерної томографії не виявлено. У грудні 2019 р. проведено терапевтичну пахвинно-стегнову лімфодисекцію та розпочато АТ пембролізумабом. На жовтень 2020 р. пацієнтка отримала 12 циклів АТ пембролізумабом (Кітруда®). Ознаки активної хвороби на сьогодні відсутні.



Василь Васильович Остафійчук, кандидат медичних наук

Підходи до лікування пацієнтів із метастатичною меланомою шкіри згідно з новими даними, представлені на цьогорічному віртуальному конгресі Європейської асоціації дерматоонкологів (EADO 2020), висвітлив онкохірург, співробітник відділення онкоортопедії, пухлин шкіри та м'яких тканин Національного інституту раку, кандидат медичних наук

– Незважаючи на наявні можливості лікування, від меланоми щорічно помирає 60 тис. людей у всьому світі. При цьому понад 19% осіб не переживає 5-річний поріг виживаності, а за даними більшості наукових статей і рандомізованих контрольованих досліджень, ця цифра не сягає навіть 15% (F. Bray, J. Ferlay et al., 2018). Останнім часом спектр лікування при метастатичній меланомі значно розширився. Так, до основного – хірургічного – методу поступово додалися променева терапія, хіміотерапія, а згодом і стереотаксична радіохірургія, яка свого часу була проривом у лікуванні хворих на меланому, зокрема із метастазами у головному мозку. Також з'явилися клінічні дослідження, присвячені таким методам лікування меланоми, як використання онколітичних вірусів.

Сьогодні включення пацієнтів у клінічні дослідження залишається пріоритетом, особливо для країн із низьким рівнем соціально-економічного розвитку, та дозволяє отримувати лікування за новітніми методами. Такими методами нині є імунотерапія, яка включає використання інгібіторів PD-1 (пембролізумаб – Кітруда® та ніволумаб) та CTLA4 (іпілімумаб), а також таргетна терапія з інгібіторами BRAF-кінази (вемурафеніб, дабрафеніб) як у монорежимі, так і в комбінації з інгібіторами MEK-кінази (кобіметиніб, траметиніб).

Активация сигнального шляху мітогенактивованої протеїнкінази (MAPK), що виникає внаслідок мутації BRAF V600, зумовлює неконтрольовану проліферацію клітин і блокаду апоптозу. Дія інгібіторів BRAF- та MEK-кінази специфічно спрямована на блокування цього сигнального шляху на різних його етапах.

Іншим можливим варіантом лікування є імунотерапія, дія якої спрямована не на саму пухлину, а на клітини імунної системи. Відомо, що інактивация Т-клітин відбувається за рахунок експресії рецепторів CTLA-4 на поверхні Т-клітин після їх активації. CTLA-4 зв'язується із лігандом B7 на антигенпрезентуючих клітинах, пригнічуючи таким чином сигнали до ядра Т-клітин, і шляхом експресії PD-1 на поверхні Т-клітин далі зв'язується з лігандами PD-L1 або PD-L2 у пухлинній тканині (на імунокомпетентних і пухлинних клітинах). Таким чином, використання інгібіторів CTLA-4 та PD-1, так звана блокада контрольних точок, шляхом збільшення кількості Т-клітин сприяє стимуляції протипухлинної імунної відповіді.

Враховуючи вищезазначені факти, в останні роки стандарти лікування пацієнтів з метастатичною меланомою істотно змінилися. Відповідно до рекомендацій ESMO, алгоритм лікування пацієнтів з III неоперабельною та IV стадією меланоми за умови BRAF-позитивного статусу передбачає призначення інгібіторів BRAF/MEK-кіназ або імунотерапії. За неефективності першої лінії лікування з використанням інгібіторів BRAF/MEK-кіназ як друга лінія рекомендоване застосування імунотерапії та навпаки.

Варто зазначити, що використання таргетної терапії обмежене групою пацієнтів із виявленими мутаціями BRAF. Для решти хворих із метастатичною меланомою можливими на сьогодні варіантами лікування є імунотерапія та введення онколітичних вірусів. При неефективності цих методів слід розглядати можливість включення пацієнтів у клінічні дослідження із вивчення нових методів лікування.

За наявності неоперабельної меланоми III-IV стадії із мутацією гена RAS (NRAS) можливим варіантом лікування є імунотерапія, а при її неефективності – призначення інгібіторів MEK, c-kit тощо.

Схожими є і рекомендації NCCN, зокрема щодо імунотерапії та таргетної терапії як основних методів лікування пацієнтів із неоперабельною формою меланоми III-IV стадії. Проте у цих рекомендаціях у разі неефективності імунотерапії та таргетної терапії пропонується призначення високих доз інтерлейкіну, епілімумабу, а за наявності рідкісних форм мутацій, таких як c-kit, – використання імагінібуну тощо.

На сьогодні встановлено, що мутація у кодоні V600 гена BRAF визначається приблизно у 38-43% пацієнтів із первинною меланомою та приблизно у 55% осіб із метастатичною меланомою (K.E. Hutchinson et al., 2013; O. Klein et al., 2013). У нещодавно проведених дослідженнях BRIM7 та coBRIM13 було доведено, що подвійне інгібування MEK та BRAF збільшує відповідь пухлини на лікування, загальну виживаність (ЗВ) і виживаність без прогресування (ВБП; P. Schummer et al., 2020).

У 2020 р. були представлені результати 5-річного спостереження, які підтвердили перевагу тривалої АТ дабрафенібом і траметинібом у хворих із меланомою III стадії з мутаціями V600E/K гена BRAF після хірургічного лікування. ЗВ у цій групі хворих становила 34%, а медіана ЗВ – 25,9 міс (C. Robert et al., 2019).

Згідно з наявними рекомендаціями, імунотерапія є стандартом лікування пацієнтів з неоперабельною меланомою III-IV стадії. У дослідженні KEYNOTE-001 при оцінюванні 5-річної виживаності на тлі терапії пембролізумабом (Кітруда®) об'єктивна відповідь (ОВ) була отримана у 41% пацієнтів, при цьому у не лікованих раніше осіб вона склала 52%. Контролю захворювання вдалося досягнути у 65% пацієнтів. П'ятирічна ЗВ досягла 34% у всіх хворих та 41% – у раніше не лікованих пацієнтів, а ВБП – 21% у всіх хворих і 29% у групі попередньо не лікованих пацієнтів.

Обнадійливим фактом є тривалість відповіді після припинення терапії пембролізумабом (Кітруда®). У більше ніж 90% пацієнтів, у яких досягнуто відповіді на лікування, клінічний ефект зберігається і на сьогодні (O. Hamid et al., 2019). У дослідженні KEYNOTE-006 така відповідь сягала 100%. П'ятирічна ЗВ була зіставна з такою у дослідженні KEYNOTE-001, зокрема медіана ЗВ склала 32,7 міс (95% ДІ 24,5-41,6), а для раніше не лікованих пацієнтів – 38,7 міс (95% ДІ 27,3-50,7). ОВ на лікування досягла 42%. Примітно, що у пацієнтів із прогресуванням хвороби після перших 4 курсів пембролізумабу при його подальшому застосуванні позитивна відповідь отримана у 72% осіб (C. Robert et al., 2019). Таким чином, відповідь на призначення імунотерапії наразі продовжує вивчатись.

Отже, пембролізумаб (Кітруда®) дозволяє досягти позитивної відповіді у 41% пацієнтів і контролю захворювання у 65%, а при використанні як першої лінії лікування – у 52 та 72% відповідно.

Частота повної відповіді при призначенні препарату Кітруда® в першій лінії терапії становить 17%. Кітруда® покращує ЗВ пацієнтів із метастатичною меланомою незалежно від лінії терапії. П'ятирічна ЗВ склала 34% при призначенні пембролізумабу (Кітруда®) незалежно від лінії терапії, а в першій лінії лікування – 41% у KEYNOTE-001 та 43% у KEYNOTE-006. У більшості пацієнтів відповідь зберігається після припинення терапії, а повторне призначення пембролізумабу у разі прогресування хвороби дозволяє досягти її контролю. При цьому небажані явища 3-4 ступеня розвиваються приблизно у 17% пацієнтів (O. Hamid et al., 2019; C. Robert et al., 2019).

Актуальним питанням є вивчення можливості застосування комбінації імунотерапії та таргетної терапії з метою досягнення швидшого та тривалішого ефекту. Наразі це питання аналізується у дослідженні KEYNOTE-022.

Пембролізумаб (Кітруда®) є революційним для онкології препаратом, який активно використовується при III та IV стадії меланоми.

Таким чином, індивідуальний підхід до пацієнта залишається необхідною складовою успішної терапії та сприяє мінімізації ризиків, що особливо важливо.

Підготувала Ольга Нестеровська



КІТРУДА®*

БІЛЬШЕ ТЕРАПЕВТИЧНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ

У комбінації з хіміотерапією пеметрекседом і препаратом платини показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним непластоклітинним недрібноклітинним раком легень (НДРЛ) при відсутності мутацій в гені епідермального фактору росту (EGFR) або кінази анапластичної лімфоми (ALK).



У комбінації з карбоплатином та паклітакселом або наб-паклітакселом показаний як препарат першої лінії для пацієнтів із метастатичним плоскоклітинним НДРЛ.

Монотерапія для лікування пацієнтів із метастатичним НДРЛ у разі, коли пухлини експресують PD-L1 (TPS \geq 1%), що підтверджено валідованим тестом, у разі прогресування захворювання під час або після платиновмісної хіміотерапії. Для пацієнтів з EGFR або ALK геномними абераціями, Кітруда® може призначатися після прогресії на таргетній терапії у відповідності зі стандартами терапії зазначених аберацій.

Як монотерапія першої лінії для пацієнтів з NSCLC, коли пухлини експресують PD-L1 (\geq 1%), що підтверджено валідованим тестом при відсутності мутацій в гені EGFR або ALK та у разі:

- III стадії, якщо пацієнтам не показана хірургічна резекція або остаточна хіміопроменева терапія, або
- метастатичного захворювання.

Лікування пацієнтів з метастатичним дрібноклітинним раком легень з прогресуванням захворювання під час або після хіміотерапії на основі платини і принаймні ще однієї попередньої лінії терапії.

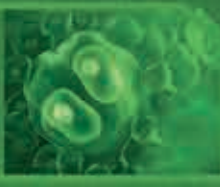
Для лікування пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланою.



Препарат Кітруда® показаний для ад'ювантної терапії пацієнтів з меланою з ураженням лімфатичного(-их) вузла(-ів) після повної резекції.

Лікування дорослих і дітей із рецидивуючою місцево поширеною або метастатичною карциномою клітин Меркеля (Merkel Cell Carcinoma, MCC).

Показаний для лікування дорослих і дітей зі стійкою до лікування класичною лімфомою Ходжкіна або при виникненні рецидиву після 3 або більше ліній терапії.



Для лікування пацієнтів з рецидивуючою місцево прогресуючою або метастатичною аденокарциномою шлунка або гастроєзофагеального з'єднання, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS \geq 1), що підтверджено валідованим тестом, а захворювання прогресує під час або після проведення двох або більше курсів хіміотерапії, що включають фторпіримідин або платину, і терапії, спрямованої на білок HER2/нец.



Для лікування пацієнтів із гепатоцелюлярною карциномою (HCC), яким раніше проводили лікування сорафенібом.



Лікування дорослих і дітей з нерезектабельним або метастатичним раком при високій мікрosatелітній нестабільності (MSI-H) або дефіциті механізмів репарації:



- солідні пухлини, що прогресували при попередньому лікуванні, а також за відсутності вибору альтернативного лікування, або
- колоректальний рак, що прогресував після лікування фторпіримідином, оксаліплатином та іринотеканом.

Для лікування пацієнтів з рецидивуючим чи метастатичним плоскоклітинним раком голови та шиї, що прогресує при проведенні чи після проведення платиновмісної хіміотерапії.



Кітруда® у комбінації з платиною та фторурацилом як терапія першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим плоскоклітинним раком голови та шиї.

В якості монотерапії як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим плоскоклітинним раком голови та шиї, коли пухлини експресують PD-L1 (\geq 1), що підтверджено валідованим тестом.

У комбінації з акситинібом як препарат першої лінії для пацієнтів з прогресуючим нирково-клітинним раком.



Показаний для лікування пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциномою, яким не показана цисплатиновмісна хіміотерапія та коли пухлини експресують PD-L1 (Combine Positive Score (CPS) \geq 10), що підтверджено валідованим тестом, або пацієнтів, яким не підходить будь-яка платиновмісна хіміотерапія, незалежно від статусу експресії білка PD-L1.



Для пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциномою, у яких захворювання прогресувало при проведенні чи після завершення платиновмісної хіміотерапії, або протягом 12 місяців неад'ювантної чи ад'ювантної платиновмісної хіміотерапії.

Для пацієнтів із рецидивним або метастатичним раком шийки матки у разі прогресування цього захворювання під час або після хіміотерапії, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS \geq 1), що підтверджено валідованим тестом.



Показаний для лікування дорослих та дітей із рефрактерною первинною медіастинальною В-крупноклітинною лімфомою (PMBCL) або при її рецидиві після проведення 2 або більше ліній попередньої терапії.



