

Імуноterapia недрібноклітинного раку легені у монорежимі: нові досягнення

Одним із перспективних напрямів підвищення результативності лікування пацієнтів з онкологічними захворюваннями є застосування імунотерапії, ефективність і профіль безпеки якої продовжують вивчати. З метою ознайомлення онкологів з актуальною інформацією про роль імунотерапії у лікуванні злоякісних новоутворень було створено Школу імуноонкології ImmunoHub. У межах цього проєкту кращі спеціалісти кожні два тижні протягом 6 місяців будуть ділитися власним досвідом, обговорювати сучасні рекомендації з лікування онкологічних захворювань різних локалізацій. Окремий блок проєкту був присвячений раку легені (РЛ), а саме – діагностиці та стадіюванню РЛ і значенню імунотерапії при недрібноклітинному РЛ (НДРЛ).



Завідувач відділення пухлин легень та середостіння Національного інституту раку (м. Київ), кандидат медичних наук **Богдан Онуфрійович Борисюк** розповів про діагностику та стадіювання РЛ.

– За даними GLOBOCAN (2020), РЛ є провідною причиною смерті від злоякісних новоутворень у чоловіків і посідає друге місце у структурі онкологічної захворюваності у світі незалежно від статі. Згідно з даними Національного канцер-реєстру України, у 2019 р. на РЛ (а також рак трахеї, бронхів) захворіли 12 720 осіб, із яких 10 126 – чоловіки та 2594 – жінки. При цьому на момент звернення за медичною допомогою частка хворих на РЛ III та IV стадії складала 74%.

Найпоширеніша причина РЛ – тривалий вплив тютюнового диму, однак факторами підвищеного ризику розвитку захворювання також є наявність генетичної схильності у поєднанні з впливом шкідливих чинників зовнішнього середовища.

Найчастішими симптомами РЛ є кашель, який погано піддається лікуванню, з відходженням мокротиння червоно-коричневого кольору, біль у грудях, що посилюється при глибокому диханні, кашлі, сміху, наявність хрипів, втрата маси тіла, задишка, постійна втома або слабкість. При поширеному пухлинному процесі у пацієнтів можуть виникати позалежені симптоми.

Діагностика РЛ полягає у верифікації діагнозу за допомогою морфологічного методу, визначенні поширеності пухлинного процесу та встановленні стадії раку. Варто також приділяти увагу скринінгу та ранній діагностиці РЛ в осіб віком старше 50 років з 20-річним стажем куріння, які продовжують або кинули курити протягом останніх 15 років, пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень, туберкульозом, осіб, котрі працюють у шкідливих умовах чи мають контакт із радіоактивним випромінюванням. Стандартним методом скринінгу РЛ є низькодозова комп'ютерна томографія (КТ).

Для візуалізації пухлини рекомендовано проводити КТ чи позитронно-емісійну томографію. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) є допоміжним методом діагностики, однак виконання МРТ головного мозку обов'язкове при дрібноклітинному раку легені та НДРЛ ПБ-IV стадії. Основним методом візуалізації вторинного ураження кісток є остеосцинтиграфія (сканування кісток).

Морфологічна верифікація раку передбачає взяття інформативних зразків матеріалу з первинної пухлини, метастазу або лімфатичного вузла для цитологічного, гістологічного, імуногістологічного, генетичного досліджень. Біопсію необхідно виконувати в найбільш клінічно значущому місці. Морфологічна верифікація обов'язкова для вибору тактики лікування й оцінювання прогнозу для кожного хворого.

Швидким, доступним та інформативним методом діагностики є цитологічне дослідження, що має перевагу за відсутності можливості очікувати гістологічного висновку. Однак, гістологічне дослідження залишається обов'язковим методом вивчення біопсійного й операційного матеріалу, що дозволяє визначити тип пухлини, стан лімфатичних вузлів (ЛВ), ступінь диференціації пухлини, а також оцінити ефективність проведеної в неoad'ювантному режимі поліхіміотерапії.

Одним із найсучасніших методів диференційної діагностики онкологічних захворювань є імуногістохімічне

дослідження, яке дає змогу визначити гістогенез пухлини на клітинному рівні, оцінити біологічний потенціал пухлинних клітин, темп росту, прогноз і відповідь на хіміо- та гормональну терапію. За допомогою цього методу можна визначити ступінь експресії ліганду білка прогрованої клітинної смерті 1 (PD-L1), що необхідно для призначення імунотерапії.

Використовують також інвазивні методи діагностики РЛ, до яких належать трансторакальна біопсія, транс-бронхіальна біопсія й оперативні методи (резекційна біопсія). Трансторакальне дослідження можна проводити шляхом товстоголкової чи тонкоголкової біопсії, діагностична цінність цього методу у виявленні злоякісних пухлин складає 90-95%, а доброякісних – 60-65%. Методами трансбронхіальної біопсії є стандартна бронхоскопія із щипцевою біопсією та ендобронхіальна ультразвукова трансбронхіальна аспіраційна біопсія (EBUS). До методів резекційної біопсії належать медіастиноскопія (для оцінки статусу ЛВ), торакокопія та торакотомія.

З метою правильного трактування результатів лікування пацієнтів з РЛ із подальшим прогнозуванням перебігу хвороби та виживаності варто проводити стадіювання злоякісної пухлини, що дозволяє оцінити поширеність пухлинного процесу за допомогою доступних діагностичних методів та інтерпретувати отримані дані за системою TNM.

У світі використовується класифікація TNM 8-го перегляду (2018), а в Україні – 6-го перегляду, між цими редакціями наявні певні відмінності. У новій класифікації точки розподілу при стадіюванні за символом Т збережені з 7-ї редакції (2, 3, 5 та 7 см) із додаванням нових точок – 1 та 4 см, у результаті чого були створені нові категорії Т, а інші – перерозподілені. Крім того, пухлини, які проростають у діафрагму, були класифіковані як Т4, а пухлини на відстані менш ніж 2 см від кіля трахеї без її інвазії та без обструктивного пневмоніту, ателектазу легені, – як Т2. Категорія M1b була перерозподілена для опису олігометастатичних випадків і випадків наявності численних метастазів у віддалених органах/тканинах, для яких передбачається категорія M1c.

Таким чином, діагностика та стадіювання РЛ є важливими етапами на шляху вибору оптимальної терапії.



Клінічний онколог, хіміотерапевт Лікарні ізраїльської онкології LISOD (м. Київ) **Андрій Вікторович Саулов** розповів про роль імунотерапії у лікуванні НДРЛ.

– Протягом останніх 10 років, з моменту впровадження імунотерапії у світову онкологічну практику, з'явилася можливість подовжити тривалість ремісії та збільшити загальну виживаність (ЗВ) пацієнтів з РЛ. Профіль безпеки імунних препаратів характеризується кращою переносимістю, відсутністю алопеції порівняно з хіміотерапією. Імуноterapia в окремих пацієнтів забезпечує стійкий ефект, який зберігається протягом багатьох років, проте у деяких хворих відмічається імунорезистентність, що не дозволяє отримати бажану відповідь на лікування.

Серед імунопрепаратів виділяють анти-PD-1 (пембролізумаб, ніволумаб) та анти-PD-L1 препарати (атезолізумаб, дурвалумаб та авелумаб; Chen et al., 2012; Yang et al., 2011).

У контексті розгляду цих груп лікарських засобів особливу увагу приділяють пембролізумабу. Він уперше

був схвалений Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США у жовтні 2016 р. для лікування пацієнтів з експресією PD-L1 $\geq 50\%$ та плоскоклітинною/неплоскоклітинною карциномою легені, а у 2018 р. – хворих на непласкоклітинну карциному легені, незалежно від експресії PD-L1 (M. Reck et al., 2014; L. Gandhi et al., 2018). Сьогодні пембролізумаб є опціональним стандартом лікування поширеного НДРЛ на підставі результатів актуальних досліджень: KEYNOTE-010, KEYNOTE-024, KEYNOTE-189, KEYNOTE-407 та KEYNOTE-042. Тривають також окремі клінічні дослідження з вивчення ефективності пембролізумабу при ранньому та місцево-поширеному НДРЛ у пацієнтів із резектабельними та нерезектабельними пухлинами. Зокрема, дані J. Remon та співавт. (2017) свідчать про те, що застосування неoad'ювантної або ад'ювантної імунотерапії при резектабельній пухлині дозволяє досягти вищої частоти повної відповіді на лікування порівняно з хіміотерапією. Ці дослідники також показали, що при нерезектабельній пухлині й отриманні хворими поєднаної хіміо- та променевої терапії тільки при застосуванні дурвалумабу порівняно з плацебо відмічалася вища 5-річна безрецидивна виживаність.

Ефективність пембролізумабу і плацебо у пацієнтів з IV стадією НДРЛ та високим рівнем експресії PD-L1 порівнювали у рандомізованому клінічному дослідженні III фази KEYNOTE-024. У ньому взяли участь хворі з раніше не лікованим НДРЛ IV стадії та експресією PD-L1 за шкалою пропорції пухлини (Tumor Proportion Score, TPS) $\geq 50\%$, функціональним статусом 0-1 за ECOG, відсутністю EGFR-мутацій чи ALK-транслокацій, нелікованих метастазів у головному мозку та аутоімунних захворювань, які потребували системного лікування. Пацієнтів (n=305) було рандомізовано у співвідношенні 1:1 у групи пембролізумабу та стандартної хіміотерапії (в якій у разі прогресування захворювання після 4-6 циклів хворим рекомендували перехід на прийом пембролізумабу протягом подальших 2 років).

У результаті встановлено, що медіана ЗВ складала 30,0 міс (95% довірчий інтервал – ДІ – 18,3 – не досягнуто) у групі пембролізумабу та 14,2 міс (95% ДІ 9,8-19,0) у групі хіміотерапії (відношення ризиків 0,63; 95% ДІ 0,47-0,86; p=0,002). 12-місячна ЗВ у групах пембролізумабу та хіміотерапії складала 70,3 та 54,8%, а 24-місячна – 51,5 та 34,5% відповідно. Перевага застосування пембролізумабу порівняно з хіміотерапією щодо ЗВ відмічалася у всіх підгрупах. Ефективність імунотерапії була нижчою у підгрупі кросоверу (переходу зі стандартної хіміотерапії на пембролізумаб при прогресуванні захворювання) – 12-місячна ЗВ складала 40,3%, а в групі пембролізумабу – 70,3%. Крім того, застосування пембролізумабу (препарату **Кітруда**[®]) у монорежимі характеризувалося вищою виживаністю без прогресування та частотою об'єктивної відповіді (ЧОВ), ніж хіміотерапія.

Результати дослідження свідчать про пріоритетність імунотерапії щодо ЗВ у пацієнтів із метастатичним НДРЛ і високим рівнем експресії PD-L1. За оновленими даними, медіана ЗВ складала 26,3 міс у групі пембролізумабу проти 13,4 міс у групі хіміотерапії, а 5-річна ЗВ – 31,9 та 16,3% відповідно. Підвищення ЗВ спостерігалося, незважаючи на перехід 66% пацієнтів з хіміотерапії на терапію будь-яким з імунопрепаратів (анти-PD-1/PD-L1). Крім того, у 39 пацієнтів, які закінчили 2-річний курс лікування пембролізумабом, 5-річна виживаність складала 81,4%, при цьому майже половина хворих у цій підгрупі були живі та через 5 років від початку лікування препаратом **Кітруда**[®] не мали ознак прогресування захворювання (M. Reck et al., 2016; 2019).

У другій доповіді **Андрій Вікторович Саулов** розповів про результати клінічних досліджень щодо ефективності пембролізумабу у монорежимі при НДРЛ.

– У відкритому клінічному дослідженні III фази KEYNOTE-042 вивчали ефективність пембролізумабу

та хіміотерапії на основі препаратів платини (комбінації паклітакселу з карбоплатином або карбоплатину з пеметрекседом) у 1-й лінії терапії поширеного/метастатичного НДРЛ з різним рівнем експресії PD-L1. Критеріями включення в дослідження були наявність раніше не лікованого місцевого-поширеного або метастатичного НДРЛ без *EGFR*-мутації або *ALK*-транслокації, функціональний статус за ECOG 0 або 1, наявність експресії PD-L1 (за TPS) $\geq 1\%$, відсутність нелікованих метастазів у головному мозку та пневмоніту, лікування якого потребує призначення кортикостероїдів. У результаті було встановлено переваги застосування пембролізумабу порівняно з хіміотерапією в усіх підгрупах; краща відповідь на пембролізумаб відмічалася у пацієнтів з плоскоклітинним раком, курців та учасників з місцево-поширеним НДРЛ (G. Lopes et al., 2018).

Оновлені дані свідчать про те, що 5-річна ЗВ у пацієнтів з НДРЛ й експресією PD-L1 (за TPS) $\geq 50\%$; ≥ 20 та $\geq 1\%$ у групі пембролізумабу складала 21,9; 19,4 та 16,6% проти 9,8; 10,1 та 8,5% у групі хіміотерапії. Вища ЗВ у групі пембролізумабу через 12, 24 та 60 міс відмічалася у пацієнтів із високим ступенем експресії PD-L1 (за TPS) $\geq 50\%$ (G. de Castro et al., 2021).

Найвища ЧОВ зафіксована у групі пембролізумабу при рівні експресії PD-L1 (за TPS) $\geq 50\%$ – 39,5%, а у групі хіміотерапії – 32,0%. У пацієнтів групи пембролізумабу з рівнем експресії PD-L1 (за TPS) ≥ 20 та $\geq 1\%$ ЧОВ складала 33,4 та 27,3%, а групи хіміотерапії – 28,9 та 26,5% відповідно (G. Lopes et al., 2018).

При оцінюванні профілю токсичності встановлено, що небажані явища (НЯ) 3-5 ступенів виникали у 41,8% хворих, які отримували хіміотерапію, та 18,9% пацієнтів групи пембролізумабу, що свідчить про більш виражену токсичність хіміотерапевтичних препаратів. У групі пембролізумабу найчастіше (у 10,8% пацієнтів) фіксували зниження функції щитоподібної залози. Слід зазначити, що розвиток імунно-опосередкованого пневмоніту, гепатиту, коліту, нефриту може вплинути на переносимість лікування та подальше його припинення (G. de Castro et al., 2021).

Оновлені 5-річні дані щодо ефективності монотерапії препаратом **Кітруда**[®] свідчать про стійке та тривале збільшення виживаності та стійку відповідь у пацієнтів із поширеним НДРЛ та експресією PD-L1 (за TPS) $\geq 1\%$. Величина покращення виживаності відповідала такій у первинному аналізі (вперше представлений на конгресі ASCO-2018). У 102 пацієнтів, які завершили 35 циклів лікування препаратом **Кітруда**[®], 4-річна ЗВ складала 61,8%. Оновлені дані свідчать про безпеку тривалого лікування пембролізумабом у пацієнтів з метастатичним НДРЛ, оскільки НЯ 3-5 ступенів відмічалися рідше, ніж у групі хіміотерапії (у 31,2 та у 53,3% випадків відповідно; G. de Castro et al., 2021).

Згідно з рекомендаціями Національної онкологічної мережі США, пріоритетними препаратами у лікуванні НДРЛ з експресією PD-L1 $\geq 1-49\%$ є поєднання хіміо- й імунотерапії (при аденокарциномі – карбоплатину чи цисплатину з пеметрекседом і пембролізумабом, при плоскоклітинному раку – карбоплатину з паклітакселом чи зв'язаним з альбуміном паклітакселом і пембролізумабом). Монотерапію пембролізумабом можна застосовувати тільки в окремих групах хворих.

Вивчення ефективності поєднання пембролізумабу з хіміопроменевою терапією у пацієнтів з неоперабельним місцево-поширеним НДРЛ III стадії проводилося у клінічному дослідженні II фази KEYNOTE-799. У дослідженні були включені раніше не ліковані пацієнти з неоперабельним НДРЛ і патологічно/рентгенологічно підтвердженими стадіями IIIA/IIIB/IIIC, задовільним статусом за ECOG і функцією легень, задокументованою відсутністю імуносупресивного лікування протягом останніх 7 днів. Оцінку захворювання проводили за Критеріями оцінки відповіді при солідних пухлинах (RECIST, версія 1.1). Усіх учасників (n=216) було розподілено у 2 групи: групу А, в якій хворим на плоскоклітинний і неплаосклітинний НДРЛ призначали комбінацію пембролізумабу з паклітакселом і карбоплатином, та групу В, в якій учасники з неплаосклітинним НДРЛ отримували пембролізумаб із пеметрекседом і цисплатином у 1-му циклі. У 2-3-му циклах пацієнтам обох груп до попереднього лікування додавали променевою терапію з подальшим переходом на підтримуючу терапію пембролізумабом у 4-17-му циклах.

ЧОВ у групах А та В не відрізнялася і складала 70,5 та 70,6% відповідно. Вища ЧОВ відмічалася при вищому рівні експресії PD-L1. Середня тривалість відповіді не була досягнута, але у 79,7% пацієнтів групи А та 75,6% – групи В отримано відповідь на терапію при спостереженні протягом 1 року та більше. 12-місячна ЗВ у групі А становила 81,2%, у групі В – 88%, тобто була вищою у пацієнтів, які отримували пембролізумаб у поєднанні з пеметрекседом і цисплатином. Пневмоніт 3 ступеня та вище розвинувся у 9 (8,0%) пацієнтів зі 112 групи А та 7 (6,9%) зі 102 – групи В. НЯ 3-5 ступеня, пов'язані з лікуванням, виникали у 72 (64,3%) хворих зі 112 та 51 (50,0%) зі 102 відповідно, тобто вища кількість ускладнень відмічалася у пацієнтів, які отримували пембролізумаб з паклітакселом і карбоплатином (S.K. Jabbour et al., 2021).

Таким чином, у пацієнтів з метастатичним НДРЛ імунотерапія пембролізумабом з хіміотерапією або без неї вірогідно збільшувала виживаність і характеризувалася кращим профілем безпеки у 1-й лінії, ніж лише хіміотерапія.



Завідувачка відділення хіміотерапії Центру міжнародних клінічних досліджень (м. Дніпро), кандидат медичних наук Наталія Григорівна Уржумова представила цікаві клінічні випадки із клінічного дослідження KEYNOTE-042.

Клінічний випадок 1

Пацієнт, 1962 р.н.

Діагноз – периферичний недрібноклітинний рак верхньої частки правої легені, T2N3M1 (ліва легеня), G3, клінічна група 2.

Перші прояви захворювання з'явилися у березні 2016 р. – втома та задишка. Хворому 04.03.2016 було виконано ультразвукове дослідження вен нижніх кінцівок, за даними якого встановлено тромбоз підшкірних вен обох кінцівок. При проведенні КТ органів грудної клітки та черевної порожнини 09.03.2016 виявлено вогнище S2 правої легені 36×30×19 мм, збільшення множинних ЛВ середостіння, група верхніх і нижніх паратрахеальних 11×12; 19×23; 30×44 мм, аорто-пульмональних 16×12; 17×16 мм, парааортальних 17×11; 12×11 мм і конгломерат ЛВ 39×36 мм у ділянці біфуркації легеневої артерії. У лівій легені в S8 субплеврально наявне вогнище 12×11 мм.

Верифікацію діагнозу проводили шляхом виконання торакотомії справа, атипичної резекції верхньої частки справа, біопсії ЛВ переднього середостіння з перев'язуванням великих підшкірних вен за Трояновим (24.03.2016). Патогістологічно було підтверджено аденокарциному G2-G3 з полями позаклітинного слизоутворення та метастазами у ЛВ. Хворого було направлено у Центр клінічних досліджень.

У рамках клінічного дослідження пацієнт пройшов тестування, у результаті якого не було виявлено *ALK*-транслокації чи *EGFR*-мутації, проте підтверджено позитивний PD-L1 статус.

За даними КТ від 05.05.2016 вогнища були розподілені за критеріями RECIST 1.1 на маркерні (біфуркаційний лімфатичний вузол 24 мм, паратрахеальний лімфатичний вузол справа 25 мм, ліва легеня S5 13 мм; у сумі 62 мм) та немаркерні вогнища (трахеобронхіальний лімфатичний вузол 21 мм, лімфатичний вузол аорто-пульмонального вікна 18 мм, парааортальний лімфатичний вузол 15 мм, множинні ЛВ середостіння до 10 мм). Під спостереженням залишалася культя легені після атипичної резекції верхньої частки 58×46 мм.

Хворому 11.05.2016 було призначено 1-шу лінію спеціального лікування – інфузію пембролізумабу у дозі 200 мг внутрішньовенно краплинно 1 раз на 21 день.

Вже на 9-му тижні терапії часткова відповідь складала 40,3%, у ході лікування вона покращувалася та на 57-му тижні становила 82,3% за рахунок маркерних і немаркерних вогнищ. Повна відповідь на терапію з боку перших трьох немаркерних вогнищ відмічалася з 18-го тижня, з боку четвертого вогнища – з 36-го тижня з подальшим зменшенням розмірів культи під час лікування.

Пацієнт завершив терапію 05.07.2018 та отримав 35 курсів монотерапії пембролізумабом.

Протягом періоду спостереження зі 117-го (06.08.2018) по 285-й тиждень (04.11.2021) зберігалася часткова

відповідь з боку маркерних вогнищ, повна – немаркерних. Культя зменшилася до 12 мм.

З НЯ у пацієнта відмічався гіпотиреоз 1 ступеня, який розвинувся на 16-му циклі терапії (вміст тиреотропного гормону (ТТГ) – 6,5 мкМО/мл, Т₃ вільного, Т₄ вільного – у нормі) без клінічних проявів захворювання. На 17-му циклі виявлено зміни в тиреоїдній панелі (рівень ТТГ – 21 мкМО/мл, Т₃ вільного, Т₄ вільного – знижені), проте клінічних проявів не спостерігалось. Було рекомендовано утриматися від введення пембролізумабу до нормалізації показників тиреоїдної панелі й отримувати замісну терапію L-тироксинам з титруванням дози від 25 до 100 мкг на добу під контролем ТТГ. Перерва у лікуванні становила 7 тижнів. Часткова відповідь за даними КТ зберігалася. З моменту припинення імунотерапії 07.2018 гіпотиреоз у пацієнта утримувався, тому йому було рекомендовано продовжити прийом L-тироксину у дозі 150 мкг з метою замісної терапії (тиреоїдна панель у нормі).

Клінічний випадок 2

Пацієнт, 1965 р.н.

Діагноз – периферичний недрібноклітинний рак верхньої частки правої легені T4N2M1 (легені, плевра, печінка, пахвові ЛВ зліва) G3, клінічна група 2.

Пацієнтів хворів із січня 2016 р., з моменту появи помірної втоми, сухого кашлю і вираженої задишки. При проведенні КТ органів грудної клітки та черевної порожнини у лютому 2016 р. в S2 правої легені виявлено вогнище 25×30 см, ЛВ середостіння не збільшені, відмічалися множинні дрібні вогнища в лівій легені.

Діагноз верифікували шляхом проведення 04.03.2016 торакотомії справа, атипичної резекції нижньої частки правої легені. Патогістологічно підтверджено наявність аденокарциноми G2. Хворого було направлено у Центр клінічних досліджень. Пацієнту було виконано тестування, в результаті якого не виявлено *ALK*-транслокації чи *EGFR*-мутації, проте встановлено позитивний PD-L1 статус.

Вогнища на КТ від 31.03.2016 були розподілені за критеріями RECIST 1.1 на маркерні (легеня справа в S2 31 мм, в S10 17 мм, вогнище на плеврі № 1 35 мм, вогнище на плеврі № 2 12 мм, біфуркаційний лімфатичний вузол 18 мм, печінка S7 22 мм; у сумі 135 мм) та немаркерні (множинні вогнища обох легень 3-10 мм, права легеня S10 16 мм, парааортальний лімфатичний вузол 12 мм, пахвовий лімфатичний вузол зліва 12 мм, печінка S8 8 мм).

Першу лінію спеціального лікування – інфузію пембролізумабу у дозі 200 мг внутрішньовенно краплинно було розпочато 05.04.2016. Хворий завершив курс імунотерапії 19.07.2018, пройшовши 35 циклів.

У динаміці лікування з 9-го по 105-й тиждень відмічалася зменшення пухлинного навантаження (часткова відповідь складала від 21,5 до 45,9%). Проте на 129-му тижні (26.09.2018) прийому пембролізумабу у хворого зафіксовано прогресування захворювання, підтвержене через 2 міс (15.11.2018). 13.11.2018 хворий продовжив імунотерапію пембролізумабом через прогресування, що допускалося у цьому дослідженні.

Пацієнту проводили КТ 1 раз на 9 тижнів протягом 36 тижнів, потім – 1 раз на 12 тижнів. На 142-му тижні участі у дослідженні за даними КТ вогнища були без динаміки, настала стабілізація захворювання, яка відмічалася на 151-му та 169-му тижнях. Пацієнт отримав 17 циклів імунотерапії (до 25.10.2019).

При проведенні КТ від 15.11.2019 зафіксовано прогресування захворювання за рахунок маркерних і немаркерних вогнищ. Проте нових скарг і клінічних ознак не виявлено. Функціональний статус за ECOG складав 1. Хворий припинив прийом імунопрепарату та 2-гу лінію терапії не отримував.

З НЯ розвинувся імунно-опосередкований гіпотиреоз 2 ступеня, з приводу чого з жовтня 2019 р. хворий отримував замісну терапію L-тироксинам у дозі 100 мкг. Пацієнт помер 27.12.2020 р. Період без лікування склав 14 міс, ЗВ становила 57 міс (4,5 року). Отже, незважаючи на прогресування захворювання, імунотерапія сприяла подовженню виживаності пацієнта.

Таким чином, Школа імунонкології ImmunoHub є корисним проектом, що дасть змогу покращити обізнаність лікарів у фахових питаннях і завдяки цьому підвищити якість лікування пацієнтів.

Підготувала Ірина Неміш

КІТРУДА®

(пембролізумаб, МСД) 100 мг

БІЛЬШЕ ТЕРАПЕВТИЧНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ

Меланома

- ▶ 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 карциною клітин Меркеля (Merkel Cell Carcinoma, MCC).

Недрібноклітинний рак легень

- ▶ У комбінації з хіміотерапією пеметрекседом і препаратом платини показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним непластичним 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.

Плоскоклітинна карцинома шкіри

- ▶ Показаний для лікування пацієнтів з рецидивуючою або метастатичною плоскоклітинною карциною шкіри (cutaneous squamous cell carcinoma, cSCC), яка не піддається хірургічному чи променевому лікуванню.

Класична лімфома Ходжкіна

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

Рак шлунку

- ▶ Для лікування пацієнтів з рецидивуючою місцево прогресуючою або метастатичною аденокарциною 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/неу.
- ▶ Для пацієнтів з рецидивуючим місцево прогресуючим або метастатичним плоскоклітинним езофагеальним раком, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS \geq 10), що підтверджено валідованим тестом, з прогресуванням захворювання після однієї або декількох попередніх ліній системної терапії.

Гепатоцелюлярна карцинома

- ▶ Для лікування пацієнтів із гепатоцелюлярною карциною (HCC), яким раніше проводили лікування сорафенібом.

Рак з високою мікросателітною нестабільністю або дефіцитом механізмів репарації

- ▶ Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих і дітей з нерезектабельним або метастатичним раком з високою мікросателітною нестабільністю (microsatellite instability-high cancer, MSI-H) або дефіцитом механізмів репарації (mismatch repair deficient, dMMR):
 - ▶ солідні пухлини, що прогресували при попередньому лікуванні, а також при відсутності вибору альтернативного лікування, або
 - ▶ колоректальний рак, що прогресував після лікування фторпіримідином, оксаліплатином та іринотеканом.
- ▶ Обмеження застосування: безпеку та ефективність застосування препарату Кітруда® дітям з раком центральної нервової системи MSI-H не встановлено.

Висока мікросателітна нестабільність або дефіцит механізмів репарації у пацієнтів з колоректальним раком

- ▶ Препарат Кітруда® показаний для першої лінії терапії у пацієнтів з нерезектабельним або метастатичним колоректальним раком (colorectal cancer, CRC) з високою мікросателітною нестабільністю (MSI-H) або дефіцитом механізмів репарації (dMMR).

Плоскоклітинний рак голови та шиї

- ▶ 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.
- ▶ Показаний як монотерапія для лікування пацієнтів з рецидивуючим чи метастатичним HNSCC, що прогресує при проведенні чи після проведення хіміотерапії з препаратами платини.

Нирково-клітинний рак

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

Уротеліальна карцинома

- ▶ Показаний для лікування пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциною, 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 карциною, у яких захворювання прогресувало при проведенні чи після завершення платиновмісної хіміотерапії, або протягом 12 місяців неоад'ювантної чи ад'ювантної платиновмісної хіміотерапії.
- ▶ Для пацієнтів з раком сечового міхура високого ризику без проростання у м'язову стінку при неефективності терапії БЦЖ (бацілою Кальметта-Герена), з карциною in situ з папілярними пухлинами або без них, які не підлягають (або не згодні на) проведення цистектомії.

Рак шийки матки

- ▶ 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.

Рак з високим мутаційним навантаженням пухлини

- ▶ Показаний для лікування дорослих та дітей з нерезектабельними або метастатичними солідними пухлинами з високим мутаційним навантаженням (tumor mutational burden-high (TMB-H)) [\geq 10 мутацій на 1 мегабазу (мут/Мб)], що підтверджено валідованим тестом, у яких прогресування спостерігалось після попереднього лікування і для яких відсутні задовільні альтернативні варіанти лікування.

Первинна медіастинальна В-крупноклітинна лімфома

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

Показання для дорослих: додаткова схема дозування 400 мг кожні 6 тижнів

- ▶ Показаний до застосування в додатковій рекомендованій дозі 400 мг кожні 6 тижнів при всіх схвалених показаннях для дорослих.
- ▶ Це показання визначено на підставі фармакокінетичних даних взаємозв'язку впливу на ефективність та безпеку. Подальше схвалення цього дозування може залежати від перевірки та опису клінічної користі у підтвердних дослідженнях.

КІТРУДА®

(пембролізумаб, МСД) 100 мг



НАДАЙТЕ ВАШИМ ПАЦІЄНТАМ КЛЮЧ ДО ВИЩОГО РІВНЯ ВИЖИВАННЯ*

* На основі даних досліджень, наведених у зносках 1–10, щодо зареєстрованих показань.

Посилання: 1. Hamid O., Robert C., Daud A. et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Annals of Oncology* 0: 1–7, 2019. 2. Eggermont A.M.M. et al. Adjuvant Pembrolizumab Versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 2018; 378 (19): 1789–1801. 3. Roy S. Herbst, Paul Baas, Dong-Wan Kim 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; 387 (10027): 1540–1550. 4. Martin Reck, M.D., Ph.D., Delvys Rodriguez-Abreu, M.D., Andrew G. Robinson, M.D., et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1823–1833. 5. Leena Gandhi, M.D., Ph.D., Delvys Rodriguez-Abreu, M.D., Shirish Gadgil, M.B., B.S., et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 2078–2092. 6. Chung H.C., Piha-Paul S.A., Lopez-Martin J. et al. Pembrolizumab After Two or More Lines of Previous Therapy in Patients With Recurrent or Metastatic SCLC: Results From the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 Studies. *J Thorac Oncol.* 2020; 15 (4): 618–627. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31870883>. 7. Bellmunt J., de Wit R., Vaughn D.J. et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2017 Mar 16; 376 (11): 1015–1026. 8. Vuky J. et al. Long-Term Outcomes in KEYNOTE-052: Ph II First-Line Pembrolizumab in Cis-Ineligible Pat with Loc Adv or Met UC. *J Clin Oncol* 38: 2658–2666. Available at: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.19.01213>. Last accessed 24 March 2021. 9. Seiwert T.Y., Burtress B., Mehra R. et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jul; 17 (7): 956–965. 10. Chen R., Zinzani P.L., Fanale M.A. et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *Clinical Oncology* 35, no. 19, 2017 2125–2132. 11. Armand P.S. et al. Pembrolizumab in Patients with Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma (PMBCL): Data from the Keynote-013 and Keynote-170 Studies. *Blood* 2018, 132: 228; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-110220>. Accessed: 29.03.21. 12. Andre T. et al. Pembrolizumab in Microsatellite–Instability–High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383: 2207–2218. 13. Fuchs C.S., Doi T., Jang R.W. et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol.* 2018 May 10; 4 (5): e180013. 14. Takashi Kojima et al. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab vs Chemo in Advanced Esophageal Cancer. *J Clin Oncol* 38: 4138–4148. ASCO 2020. 15. Chung H.C. Pembrolizumab treatment of advanced cervical cancer: Updated results from the phase 2 KEYNOTE-158 study. *Journal of Clinical Oncology* 36, no. 15, suppl (May 20 2018) 5522–5522. 16. Andrew X. Zhu et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 940–52. 17. Nghiem P. et al. Durable Tumor Regression and Overall Survival in Patients With Advanced Merkel Cell Carcinoma Receiving Pembrolizumab as First-Line Therapy. *J Clin Oncol* 37: 693–702. ASCO 2019. 18. Rini B.J., Plimack E.R., Stus V. et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380 (12): 1116–1127. 19. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Кітруда®. Реєстраційне посвідчення № UA/116209/01/01, наказ МОЗ № 2759 від 30.11.2020 року. Термін дії реєстраційного посвідчення: з 01.08.2017 по 01.08.2022 року.

Кітруда® (KEYTRUDA®)

Склад. Діюча речовина: pembrolizumab; 1 мл концентрату містить 25 мг пембролізумабу; 1 флакон (4 мл) концентрату містить 100 мг пембролізумабу. **Лікарська форма.** Концентрат для розчину для інфузії. **Фармакотерапевтична група.** Протипухлинні засоби, моноклональні антитіла. Код АТХ L01X C18. **Показання.** Меланома: лікування пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланою, для ад'ювантної терапії пацієнтів з меланою з ураженням лімфатичного(-их) вузла(-ів) після повної резекції. **Недрібноклітинний рак легень:** у комбінації з хіміотерапією пеметрекседом і препаратом платини як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним неплоскоклетинним недрібноклітинним раком легень при відсутності мутацій в гені епідермального фактора росту (EGFR) або кнази анапластичної лімфоми, у комбінації з карбоплатином та паклітакселом або паклітакселом, зв'язаним з білком, показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним плоскоклетинним NSCLC, як монотерапія як препарат першої лінії для пацієнтів з NSCLC, коли пухлини експресують PD-L1 [(TPS) ≥ 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, як монотерапія; для лікування пацієнтів з метастатичним NSCLC у разі, коли пухлини експресують PD-L1 (TPS ≥ 1%), у разі прогресування захворювання під час або після платиновмісної хіміотерапії. Для пацієнтів з EGFR або ALK геномними аберраціями – після прогресу на таргетній терапії у відповідності зі стандартами терапії зазначених аберрацій. **Дрібноклітинний рак легень:** для лікування пацієнтів з метастатичним дрібноклітинним раком легень з прогресуванням захворювання під час або після хіміотерапії на основі платини і примаїнімі з однієї попередньої лінії терапії. **Плоскоклетинний рак голови та шиї:** як монотерапія для лікування пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим плоскоклетинним раком голови та шиї, як монотерапія для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим HNSCC, коли пухлини експресують PD-L1 [(CPS) ≥ 1], як монотерапія для лікування пацієнтів з рецидивуючим метастатичним HNSCC, що прогресує при проведенні чи після проведення хіміотерапії з препаратами платини. **Класична лімфома Ходжкіна:** для лікування дорослих і дітей з стійкою до лікування класичною лімфою Ходжкіна або при виникненні рецидиву після 3 або більше ліній попередньої терапії. **Первинна медіастинальна В-крупноклітинна лімфома:** для лікування дорослих та дітей із рефрактерною первинною медіастинальною В-крупноклітинною лімфою або при її рецидиві після проведення 2 або більше ліній попередньої терапії. **Уротеліальна карцинома:** для лікування пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциною, у яких захворювання прогресувало при проведенні чи після завершення платиновмісної хіміотерапії, або протягом 12 місяців неад'ювантної чи ад'ювантної платиновмісної хіміотерапії, для лікування пацієнтів з раком сечового міхура високого ризику без проростання у м'язову стінку при неефективності терапії БЦЖ з карциною in situ з папілярними пухлинами або без них, які не підлягають (або не згодні на) проведення цистектомії. **Рак з високою мікростателітною нестабільністю або дефіцитом механізмів репарації:** для лікування дорослих і дітей з нерезектабельним або метастатичним раком з високою мікростателітною нестабільністю або дефіцитом механізмів репарації: солідні пухлини, що прогресували при попередньому лікуванні, а також при відсутності вибору альтернативного лікування, або колоректальний рак, що прогресував після лікування фторпіримідном, оксаліплатином та іринотеканом. **Висока мікростателітна нестабільність або дефіцит механізмів репарації у пацієнтів з колоректальним раком:** для першої лінії терапії у пацієнтів з нерезектабельним або метастатичним колоректальним раком з високою мікростателітною нестабільністю або дефіцитом механізмів репарації. **Рак шлунку:** для лікування пацієнтів з рецидивуючою місцево прогресуючою або метастатичною аденокарциною шлунка або гастроєзофагеального з'єднання, коли пухлини експресують PD-L1 [(CPS) ≥ 1], а захворювання прогресує під час або після проведення двох або більше курсів хіміотерапії, що включають фторпіримідин або платину і терапії, спрямованої на білок HER2/нез. **Езофагеальний рак:** для лікування пацієнтів з рецидивуючим місцево прогресуючим або метастатичним плоскоклетинним езофагеальним раком, коли пухлини експресують PD-L1 [(CPS) ≥ 10], з прогресуванням захворювання після однієї або декількох попередніх ліній системної терапії. **Рак шийки матки:** для лікування пацієнтів з рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки у разі прогресування цього захворювання під час або після хіміотерапії, коли пухлини експресують PD-L1 [(CPS) ≥ 1]. **Гепатоцелюлярна карцинома:** для лікування пацієнтів з гепатоцелюлярною карциною (hepatocellular carcinoma, HCC), яким раніше проводили лікування сорафенібом. **Карцинома клітин Меркеля:** для лікування дорослих і дітей з рецидивуючою місцево поширеною або метастатичною карциною клітин Меркеля. **Нирково-клітинний рак:** у комбінації з асцитинібом показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з прогресуючим нирково-клітинним раком. **Рак з високим мутаційним навантаженням пухлини:** для лікування дорослих та дітей з нерезектабельним або метастатичним солідним пухлинами з високим мутаційним навантаженням у яких прогресування спостерігалось після попереднього лікування і для яких відсутні задовільні альтернативні варіанти лікування. **Плоскоклетинна карцинома шкіри:** для лікування пацієнтів з рецидивуючою або метастатичною плоскоклетинною карциною шкіри, яка не піддається хірургічному чи променевому лікуванню. **Показання для дорослих.** 200 мг кожні 3 тижні або 400 мг кожні 6 тижнів при всіх схвалених показаннях для дорослих. **Протипухлинні засоби.** Тяжка гіперчутливість до діючої речовини (пембролізумабу) або будь-якої допоміжної речовини препарату. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Офіційні дослідження фармакокінетичної взаємодії інших лікарських засобів із пембролізумабом не проводилися. Оскільки пембролізумаб виводиться з системи кровообігу за допомогою катаболізму, метаболічні взаємодії з іншими препаратами не очікуються. **Передозування.** Немає інформації про передозування препарату Кітруда®. **Особливості застосування.** Імуноопосередковані побічні реакції, включаючи серйозні та летальні випадки, спостерігалися у пацієнтів, які отримували препарат Кітруда®. Імуноопосередковані побічні реакції можуть виникати під час або після припинення лікування. Імуноопосередкований пневмоніт, імуноопосередкований коліт, імуноопосередкований гепатит, надниркова недостатність, гіподізит, пошушення функцій щитовидної залози, цукровий діабет 1 типу, імуноопосередкований нефрит і пошушення функцій нирок. Тяжкі шкірні реакції: бульозний пемфігоїд. **Побічні реакції, пов'язані з проведенням інфузії:** застосування у період вагітності або годування груддю. препарат Кітруда® може негативно впливати на плід при застосуванні вагітним жінкам. Немає даних щодо наявності пембролізумабу ні в тваринах, ні в грудному молоці, ні в продуктах годівля, ні на продукцію молока. **Термін придатності.** Невідкритий флакон – 2 роки. Після приготування розчину для інфузії – з мікробіологічної точки зору, розведений препарат слід використати негайно та одноразово. **Умови зберігання.** Зберігати в холодильнику при температурі від 2 до 8 °C. Не заморожувати. Зберігати в оригінальній упаковці, в захищеному від світла та недоступному для дітей місці. **Виробник.** Шерінг-Плау Лабо Н.В., Бельгія/Schering-Plough Labo NV, Belgium. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності:** Індустріпарк 30, Хейст-оп-ден-Берг, 2220, Бельгія/Industriepark 30, Heist-op-den-Berg, 2220, Belgium. **РП:** UA/16209/01/01 (Наказ МОЗ № 1819 від 27.08.2021). **Термін дії РП:** з 01.08.2017 по 01.08.2022. **Дата останнього перегляду** 08.07.2021 р.



ТОВ «МСД Україна»
м. Київ, Україна, 03038, вул. Амосова, 12
Бізнес-центр «Горизонт Парк», корп. 1, пов. 3
Тел./факс: +38 044 393 74 80
www.msd.ua

Перед застосуванням будь-якого лікарського засобу, згаданого в цьому матеріалі, будь ласка, ознайомтесь з повним текстом діючої інструкції для медичного застосування. Компанія МСД не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це затверджено в діючій інструкції для медичного застосування. Згадані препарати є торговими марками відповідних власників. Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії МСД, зателефонуйте нам +38 044 393 74 80 або напишіть на pharmacovigilance.ukraine@msd.com. Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукцію компанії МСД, напишіть нам на medinfo@merck.com. Матеріал призначений виключно для фахівців сфери охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів, для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях, для розповсюдження електронною поштою. Матеріал затверджено: жовтень 2021. Матеріал придатний до: жовтень 2023. UA-KEY-00208