

Недрібноклітинний рак легені: сучасні аспекти імунотерапії

24-25 листопада в комбінованому форматі відбувся 3-й онкологічний конгрес UpToDate 3.0, на якому провідні експерти галузі ділилися власним досвідом ведення пацієнтів з онкологічними захворюваннями. У рамках конгресу пройшла секція «Торакальна онкологія», ключовою темою якої цього року було обрано рак легені. Основний гістологічний тип раку легені – недрібноклітинний рак легені (НДРЛ), що складає 85% всіх випадків захворювання.



Завідувач відділення хіміотерапії КНП ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр», кандидат медичних наук, доцент Ярослав Васильович Шпарник оговорює доповідь присвятив питанню ефективності імунотерапії НДРЛ.

– Протягом тривалого часу терапія НДРЛ була малоефективною. З початку 1990-х років при НДРЛ почали використовувати хіміотерапію (ХТ), зокрема режим на основі цисплатину, що незначно покращило результати лікування. За даними метааналізу P.J. Souquet та співавт. (1995), медіана виживаності хворих цієї групи складала 4-6 міс, тоді як 1-річна виживаність – 15-25% [1]. Наступні спроби лікування НДРЛ включали дублети, зокрема, комбіноване лікування цисплатином з паклітакселом/гемцитабіном/доцетакселом, що також лише незначно покращувало виживаність пацієнтів. J.H. Schiller та співавт. (2002) визначили, що на фоні дублетної терапії загальна виживаність (ЗВ) становила 7,9 міс, тоді як виживаність без прогресування (ВБП) була ще меншою – 3,6 міс [2]. Найкращу ЗВ хворих на НДРЛ було продемонстровано у дослідженні A. Sandler та співавт. (2006), в якому оцінювали ефективність ХТ з бевацизумабом [3]. Загалом до дослідження було включено 878 хворих на НДРЛ, яких рандомізували у дві групи. Перша група отримувала бевацизумаб у дозі 15 мг/кг маси тіла з карбоплатином та паклітакселом (n=434). Друга група – контрольна (n=444). За результатами цього дослідження комбінована терапія з бевацизумабом у дозі 15 мг/кг забезпечувала ЗВ 12,3 міс, що вперше перевищило 1-річну позначку.

Останні роки ознаменувалися дослідженнями в напрямі імунотерапії НДРЛ. Одним з найвідоміших досліджень є KEYNOTE-001, в якому оцінювалася ЗВ хворих при занедбаному НДРЛ на фоні імунотерапії пембролізумабом [4]. Згідно з отриманими даними, медіана ЗВ складала майже 2 роки для первинних хворих із занедбаним НДРЛ. На основі цих результатів були заплановані й інші дослідження. Так, у дослідженні KEYNOTE-024 оцінювалася ефективність монотерапії пембролізумабом проти платинових дублетів у першій лінії лікування занедбаного НДРЛ [5]. Загалом до аналізу було включено 305 хворих на НДРЛ, які мали експресію PD-L1 $\geq 50\%$. Згідно з отриманими результатами, монотерапія пембролізумабом у дозі 200 мг асоціювалася з вищою ЗВ: 31,9 проти 16,3% [6]. У 2022 р. були представлені результати дослідження KEYNOTE-042, в якому оцінювали 5-річну ЗВ пацієнтів з НДРЛ при монотерапії пембролізумабом [7]. Так, 5-річна ЗВ на фоні монотерапії пембролізумабом складала 16,6%, тоді як на фоні ХТ – не досягла і 8,0%.

Результати іншого міжнародного рандомізованого подвійного сліпого дослідження III фази KEYNOTE-189, в якому вивчали ефективність пембролізумабу з ХТ у першій лінії, продемонстрували, що у хворих з IV стадією неплоскоклітинного НДРЛ застосування пембролізумабу покращувало безпосередній ефект лікування [8]. За отриманими даними, 5-річна ЗВ хворих з групи пембролізумабу та ХТ складала 19,4%, тоді як у контрольній групі – 11,3%. У дослідженні KEYNOTE-407 оцінювалася ефективність застосування пембролізумабу з карбоплатином + паклітакселом або наб-паклітакселом у пацієнтів із занедбаним плоскоклітинним НДРЛ [9]. Загалом до аналізу було включено 559 хворих, яких рандомізували у дві групи. Перша група отримувала пембролізумаб + карбоплатин + паклітаксел або наб-паклітаксел (n=278), друга – плацебо + карбоплатин + паклітаксел або наб-паклітаксел (n=281). 5-річна ЗВ у групі пембролізумабу складала 18,4%, тоді як у контрольній групі цей же показник не досяг 10,0%.

На конференції Міжнародної асоціації з дослідження раку легені (IASLC), яка відбулася 6-9 серпня 2022 р. у Відні, було представлено результати дослідження

D. Rodriguez-Abreu та співавт. (2022) щодо ефективності другого курсу пембролізумабу після 35 циклів первинної терапії [10]. До аналізу було включено дві когорти хворих: перша – особи, які отримували монотерапію пембролізумабом (n=1160), друга – комбіновану терапію пембролізумабом з ХТ (n=763). Отримані результати продемонстрували, що другий курс пембролізумабу не поступається за своєю ефективністю: у першій когорті 6-місячна ВБП складала 60,8%, ЗВ – 85,1%. Зіставні результати були отримані і в другій когорті: 6-місячна ВБП – 54,5%, ЗВ – 85,1%. На підставі отриманих даних можна зробити висновок, що повторне застосування пембролізумабу після 35 циклів його введення у першій лінії терапії асоціюється з високими показниками виживаності хворих.

Таким чином, враховуючи наявні дані щодо ефективності та безпеки пембролізумабу, препарат можна призначати як у першій, так і в другій лінії терапії НДРЛ. Ця рекомендація була підтримана і Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США [11].



Завідувач відділення пухлин легень та середостіння Національного інституту раку (м. Київ), кандидат медичних наук Богдан Онуфрійович Борисюк сфокусував увагу слухачів на проблемі лікування НДРЛ з точки зору торакального хірурга.

– Сучасні дані свідчать, що виживаність пацієнтів з НДРЛ прямо залежить від стадії захворювання.

За даними P. Goldstraw та співавт. (2016), 5-річна ЗВ хворих на НДРЛ I стадії складає від 68 до 92%, II стадії – 53-60%, для III стадії характерні ще нижчі показники – 13-36%, а при IV стадії ЗВ найнижча – 0-10% [12]. Безумовно, НДРЛ I стадії був і залишається виключно «хірургічним». Результати рандомізованого дослідження H. Asamura та співавт. (2021), в якому оцінювалася радикальна сегментектомія з лобектомією при периферичному НДРЛ малого розміру, продемонстрували, що 5-річна ЗВ хворих в обох групах практично не відрізнялася і становила 94,3% у групі лобектомії та 91,1% у групі сегментектомії [13]. Зіставні дані були отримані й стосовно ВБП – 88,0 проти 87,9%. Що стосується рецидивів НДРЛ, згідно з результатами цього дослідження, їх частота значно відрізнялася між групами: 5,4% у групі лобектомії та 10,4% – сегментектомії. Звичайно, на ЗВ хворих на НДРЛ, окрім стадії захворювання, також впливає і розмір пухлини. Так, P. Goldstraw та співавт. (2016) визначили, що при розмірі пухлини ≤ 2 см 5-річна ЗВ складає 92%, тоді як при розмірі пухлини ≥ 4 см – 68%.

У 2015 р. було оприлюднено дані дослідження III фази W.E. Eberhardt та співавт. (2015), в якому порівнювали результати хірургічного лікування з дефінітивною хіміопроменевою терапією у пацієнтів з резектабельним НДРЛ IIIA стадії [14, 15]. Результати цього дослідження викликали чимало питань в онкологічній спільноті, зокрема, чи доцільним є хірургічне лікування НДРЛ III стадії. За міжнародними настановами, при розмірі лімфатичних вузлів ≥ 3 см хірургічне лікування не рекомендоване. У дослідженні W.E. Eberhardt також було визначено, що 5-річна ЗВ хворих на НДРЛ III стадії після хірургічного лікування та хіміопроменевої терапії практично однакові. Враховуючи ці дані, підхід до хірургічного лікування повинен бути зваженим, його слід застосовувати у тих випадках, коли це дійсно необхідно.

Що стосується ефективності ад'ювантної ХТ при N2 НДРЛ, дані сучасних досліджень не є достатньо переконливими, щоб рекомендувати цей метод лікування після радикального хірургічного втручання. Ефективність неоад'ювантної ХТ у пацієнтів цієї ж групи є вищою та становить від 26 до 40% [16-19]. У 2012 р. були

оприлюднені результати метааналізу A. Asad та співавт., в якому порівнювали ефективність комбінації неоад'ювантної ХТ, променевої терапії та хірургічного лікування з комбінацією ХТ та хірургічного лікування у хворих на НДРЛ IIIA стадії. За отриманими даними, самостійна неоад'ювантна ХТ забезпечує еквівалентну виживаність пацієнтів з НДРЛ IIIA стадії із меншою частотою ускладнень. Визначено також, що неоад'ювантна ХТ без променевої терапії асоціюється з меншою частотою ускладнень та загалом не відрізняється за ефективністю від комбінованої ХТ з подальшим хірургічним лікуванням. Y. Zhao та співавт. (2019), проаналізувавши результати 18 досліджень, продемонстрували, що комбінована терапія, яка включала неоад'ювантну ХТ, хірургічне втручання та ад'ювантну ХТ, давала змогу досягти найкращої ЗВ у хворих на НДРЛ IIIA стадії [20]. Зокрема, у пацієнтів цієї групи ризик смерті складав 33%, тоді як у групі хірургічного лікування – 62%.

У 2020 р. оприлюднено результати дослідження KEYNOTE-671, ключовою метою якого було оцінити ефективність неоад'ювантної імунотерапії пембролізумабом у пацієнтів з резектабельним НДРЛ IВ-IIIА стадії [21]. Всі пацієнти отримали 2 цикли пембролізумабу у дозі 200 мг на доопераційному етапі, далі їм було проведено оперативне втручання та призначена ад'ювантна ХТ та/або променева терапія, а також 4 цикли пембролізумабу. Загалом у дослідженні було прооперовано 25 пацієнтів з IВ-IIIА стадією НДРЛ. Патогістологічна відповідь на лікування складала 80%, а значна патогістологічна відповідь – 28%. Наразі дослідження триває, його остаточні результати будуть опубліковані у 2026 р.

Стосовно лікування аденокарциноми легень оприлюднено 5-річне оновлення результатів дослідження KEYNOTE-189. У ньому оцінювали ефективність у першій лінії терапії пембролізумабу + пеметрекседом та препаратів платини порівняно з плацебо + пеметрекседом та препаратами платини у хворих на аденокарциному легень. Виявлено, що 5-річна ЗВ у групі пембролізумабу складала 19,4 проти 11,3% у контрольній групі, незалежно від рівня експресії PD-L1 [22]. Різниця 5-річної ВБП в обох групах також була істотною: у групі пембролізумабу становила 7,5%, у контрольній групі – 0,6%. Результати цього дослідження підтверджують ефективність застосування комбінованої терапії, яка включає пембролізумаб + пеметрексед + препарати платини у першій лінії, як стандартного лікування у пацієнтів з метастатичним НДРЛ.

Зіставну ефективність терапії пембролізумабом було продемонстровано у дослідженні KEYNOTE-407, в якому пацієнти з плоскоклітинним НДРЛ отримували пембролізумаб у комбінації з ХТ [23]. За оновленими даними 5-річного спостереження, ЗВ у загальній популяції хворих з групи пембролізумабу складала 18,4%, у контрольній групі, яка отримувала лише ХТ, – 9,7%. 5-річна ВБП в обох групах також значно відрізнялася: 18,8% у групі пембролізумабу та 3,5% у контрольній групі.

Згідно з сучасними рекомендаціями, лікувальний алгоритм торакального хірурга після отримання результатів гістологічного дослідження має включати проведення геномного тестування з вивченням експресії PD-L1. Саме наявність/відсутність геномних мутацій визначає подальший алгоритм ведення хворого. Так, наявність геномних мутацій потребує призначення таргетних препаратів. При відсутності таких мутацій та рівні експресії PD-L1 $\geq 50\%$ пацієнти можуть отримувати імунотерапію, зокрема, монотерапію пембролізумабом або ж комбіноване лікування, яке включає імунотерапію + ХТ. Схема імунотерапія + ХТ показана усім хворим, незалежно від рівня експресії PD-L1, за відсутності геномних мутацій [24]. Імунотерапія також може бути застосована у комбінації з хірургічним лікуванням. Зокрема, останні результати досліджень свідчать на користь використання неоад'ювантної імунотерапії при N2 НДРЛ IВ-IIIА стадії. Що стосується більш пізніх стадій НДРЛ, то сучасна доказова база підтверджує користь застосування імунохіміотерапії як першої або моно-/комбінованої остаточної терапії.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала Анна Хиць

КІТРУДА®

(пембролізумаб) інфузія 100 мг, МСД



КЛЮЧ ДО БІЛЬШИХ МОЖЛИВОСТЕЙ У ЛІКУВАННІ ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ:

КІТРУДА® ПОКАЗАНА ДЛЯ 18 ТИПІВ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН¹



Посилання: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Кітруда®, Р.П. № UA/116209/01/01, наказ МОЗ України № 43 від 11.01.2022 р.

Компанія MSD не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це передбачено в діючій інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням лікарського засобу, будь ласка, ознайомтесь з чинною інструкцією для медичного застосування.

КІТРУДА®. Склад: діюча речовина: pembrolizumab; 1 мл концентрату містить 25 мг пембролізумабу; 1 флакон (4 мл) концентрату містить 100 мг пембролізумабу. **Протипоказання.** Тяжка гіперчутливість до діючої речовини (пембролізумаб) 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®. **Побічні реакції.** 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, гіпофізит, порушення функції щитовидної залози, цукровий діабет 1 типу, імуноопосередкований нефрит і порушення функції нирок, тяжкі шкірні реакції: бульозний pemфігоїд. **Побічні реакції, пов'язані з проведенням інфузії:** Препарат Кітруда® може бути причиною розвитку тяжких або загрозливих для життя побічних реакцій, пов'язаних з проведенням інфузії, включаючи гіперчутливість і анафілаксію, про що повідомлялося у 0,2% пацієнтів, які отримували цей лікарський засіб. Ембріофетальна токсичність: препарат Кітруда® може негативно впливати на плід при застосуванні вагітним жінкам. Проконсультуйте жінку щодо потенційного ризику для плода. Проконсультуйте жінку репродуктивного віку щодо використання високоефективних засобів контрацепції у період лікування препаратом Кітруда® і протягом 4 місяців після введення останньої дози застосування у період вагітності або годування груддю. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.** Діти. Безпеку та ефективність препарату Кітруда® як монотерапії встановлено для дітей з cHL, PMBCL, MCL, пухлиною з MSI-H та раком з TMB-H. Застосування препарату Кітруда® дітям за цими показаннями підтверджено доказами належного рівня і добре контрольованих досліджень застосування препарату Кітруда® дорослим з додатковими даними фармакокінетики та безпеки у дітей. Пембролізумаб може мінімально впливати на здатність керувати транспортним засобом і користуватися іншими механізмами. Після застосування пембролізумабу повідомлялося про втому. **Виробник.** Шерінг-Плау Лабо Н.В., Бельгія/Schering-Plough Labo NV, Belgium. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Індустріепарк 30, Хейст-оп-ден-Берг, 2220, Бельгія/Industriepark 30, Heist-op-den-Berg, 2220, Belgium. РП: UA/16209/01/01 Наказ МОЗ №43 від 11.01.2022. Термін дії РП: 01.08.2017 по 01.08.2022.

Матеріал призначений виключно для фахівців сфери охорони здоров'я та пацієнтів, яким лікар призначив препарат компанії MSD Кітруда®. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів. Для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях.

Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії MSD, 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 MSD, напишіть нам на medinfo@merck.com. Ця інформація надана компанією MSD в якості професійної підтримки фахівцям сфери охорони здоров'я. Матеріал затверджений: лютий 2022. Матеріал дійсний до: лютий 2024. Авторські права © [2020] ТОВ «МСД Україна». Всі права захищені. Може розповсюджуватися у необмеженій кількості копій. ТОВ «МСД Україна». Адреса: вул. Амосова, 12, Бізнес-центр «Горизонт Парк», корп. 1, 3 поверх, м. Київ, Україна, 03038, тел./факс: +38 044 393 74 80. www.msd.ua

UA-KEY00261

