

Сучасні аспекти імунотерапії раку сечового міхура та нирковоклітинного раку

24-25 листопада 2022 року відбувся 3-й онкологічний конгрес UpToDate 3.0, під час якого було підбито підсумки найважливіших досягнень року, що минув. У рамках конгресу свої доповіді представили, зокрема, провідні фахівці в галузі онкоурології.



Про лікування нирковоклітинного раку (НКТ) з урахуванням міжнародних рекомендацій розповів професор кафедри урології, нефрології та андрології імені проф. А.Г. Подреза Харківського національного медичного університету, доктор медичних наук Дмитро Володимирович Щукін.

— Останні роки принесли багато нової та обнадійливої інформації щодо таргетної терапії та імунотерапії НКТ, яка значно змінила основні онкологічні настанови. Якщо ще кілька років тому загальна виживаність (ЗВ) пацієнтів з НКТ була невисокою та не перевищувала 12 міс, то запровадження у клінічну практику нових таргетних препаратів дозволило збільшити ЗВ таких пацієнтів до 5 років і більше. Дедалі частіше розробляються нові препарати для лікування метастатичного НКТ і простежується чітка тенденція до використання комбінацій лікарських засобів, тоді як використання найбільш «сильних» препаратів після неефективності 1-ї лінії лікування вже не вважається правильним. На сьогодні стандартами 1-ї лінії терапії НКТ вважаються 5 комбінацій: іпіліумаб + ніволумаб (рекомендована пацієнтам із проміжним або поганим прогнозом), пемброліумаб (Кітруда®) + акситиніб, авелумаб + акситиніб, ніволумаб + кабозантиніб і пемброліумаб + ленватиніб для пацієнтів усіх груп ризику.

Комбінація ніволумаб + іпіліумаб продемонструвала достовірну перевагу щодо ЗВ порівняно з сунітинібом у пацієнтів із проміжним або поганим прогнозом: при медіані спостереження 66,7 міс медіана ЗВ складала 47,0 проти 26,6 міс (відносний ризик — ВР — 0,68; 95% довірчий інтервал — ДІ — 0,58-0,81). П'ятирічна ЗВ становила 43 проти 31% у групі ніволумабу з іпіліумабом та групі сунітинібу відповідно. П'ятирічна виживаність без прогресування (ВБП) складала 31 проти 11% (ВР 0,73; 95% ДІ 0,61-0,87), а частота об'єктивної відповіді (ОВ) — 42 проти 27% для комбінованої імунотерапії та сунітинібу відповідно (R.J. Motzer et al., 2022).

Нещодавно були представлені оновлені дані багаточетрового рандомізованого дослідження III фази KEYNOTE-426, у якому порівнювали ефективність застосування інгібітора контрольних точок (ІКТ) пемброліумабу у поєднанні із таргетним препаратом акситинібом і сунітинібу. При медіані спостереження 42,8 міс у групі пемброліумаб + акситиніб медіана ЗВ складала 45,7 міс (ВР 0,73; 95% ДІ 0,6-0,88), а медіана ВБП сягала 15,7 міс (ВР 0,68; 95% ДІ 0,58-0,8) проти 40,1 і 11,1 міс відповідно у групі сунітинібу (B.I. Rini, 2021).

Уже також доступні оновлені дані відкритого клінічного дослідження III фази CheckMate9ER, у якому порівнювали ефективність комбінації ніволумаб + іпіліумаб із сунітинібом. Було встановлено, що при медіані спостереження 32,9 міс медіана ЗВ складала 37,7 проти 34,3 міс, медіана ВБП — 16,6 проти 8,3 міс, а частота ОВ — 56 проти 28% у групах ніволумаб + іпіліумаб і сунітинібу відповідно (R.J. Motzer et al., 2022).

Комбінація ленватиніб + пемброліумаб також забезпечувала значне підвищення ЗВ, ВБП і частоти ОВ у 1-й лінії лікування поширеного НКТ порівняно із сунітинібом. У групі ленватиніб + пемброліумаб при медіані спостереження 33,7 міс медіана ЗВ не була досягнута, медіана ВБП складала 23,3 міс, а частота ОВ — 71%. У групі сунітинібу при медіані спостереження 33,4 міс медіана ЗВ не була досягнута, медіана ВБП складала 9,2 міс, а частота ОВ — 36,1% (C.G. Porta, 2022).

Отже, згідно з даними клінічних досліджень, застосування сучасних комбінацій дає змогу досягти неабиякої переваги над монотерапією сунітинібом у 1-й лінії лікування пацієнтів з НКТ.

Що стосується лікування пацієнтів із незначним ризиком за шкалою стратифікації несприятливих наслідків, то у дослідженні III фази CheckMate 214 (ніволумаб + іпіліумаб проти сунітинібу) у цій когорті не було

продемонстровано переваг за показниками виживаності. Проте серед пацієнтів цієї групи, які відповіли на лікування, частота повної відповіді (ПВ) і медіана тривалості відповіді були майже вдвічі вищими при застосуванні ніволумабу з іпіліумабом порівняно із такими сунітинібу (13 проти 6% та 61,0 проти 33,2% відповідно). При використанні комбінацій імунотерапії з інгібітором тирозинкінази пацієнти зі сприятливим прогнозом отримують переваги за ВБП, але не за ЗВ (T.K. Choueiri et al., 2021; C.G. Porta, 2022). Винятком є схема пемброліумаб + акситиніб, застосування якої дозволило подовжити ЗВ у групі пацієнтів із незначним ризиком (ВР 0,64; 95% ДІ 0,24-1,68; B.I. Rini, 2019).

Новим стандартом терапії пацієнтів із НКТ із саркоматоїдними ознаками сьогодні є іпіліумаб + ніволумаб. Застосування цієї схеми дозволило значно подовжити ВБП таких хворих порівняно із терапією сунітинібом (ВБП складала 26,5 проти 5,1 міс для іпіліумабу з ніволумабом та сунітинібу відповідно, а частота ПВ — 19 та 3% відповідно; Z. Vakouny et al., 2021). Проте у ретроспективному дослідженні результатів короткострокової виживаності, отриманих із клінічної практики, ефективність схем іпіліумаб + ніволумаб та акситиніб + пемброліумаб була зрівняною. Тому існує потреба у проведенні подальших досліджень із тривалішим терміном спостереження.

Сьогодні тривають пошуки шляхів покращення ефективності вже наявних комбінацій для 1-ї лінії лікування НКТ. Зокрема, досліджуються нові інгібітори ІКТ та інгібітори тирозинкінази (ТКІ), препарати нових груп, таких як інгібітори фактора, індукованого гіпоксією 2 типу, та інгібітори глутамінази, а також розглядаються можливості застосування потрібних або складних комбінацій. Прикладом є рандомізоване відкрите дослідження III фази з трьома групами порівняння: препарат МК-1308А + ленватиніб і пемброліумаб + белзутифан + ленватиніб проти пемброліумаб + ленватиніб у 1-й лінії лікування поширеного світлоклітинного НКТ (R.J. Motzer et al., 2022).

Перспективним є вивчення впливу кишкового мікробіому й антибактеріальної терапії на активність ІКТ.

Отже, на сьогодні наявні різні комбінації для 1-ї лінії терапії поширеного НКТ, які об'єктивно покращують результати лікування. На вибір лікаря та персоналізацію лікування впливають такі фактори, як доступність препаратів, ефективність, безпека, вплив на якість життя, наявність супутніх захворювань і вартість лікування.

Враховуючи зміни у 1-й лінії лікування, все складнішою та неоднозначнішою стає модель 2-ї лінії. У цьому аспекті важливо не поспішати змінювати лінію терапії доти, доки не буде достовірно підтверджено прогресування пухлини. Це особливо актуально для імунотерапії, для якої характерна можлива атипична відповідь на лікування.

Після застосування ТКІ в 1-й лінії найефективнішими препаратами 2-ї лінії вважаються кабозантиніб і ніволумаб. За даними систематичного огляду й непрямого порівняння результатів лікування значних відмінностей за ЗВ між цими препаратами не виявлено. Хоча кабозантиніб був ефективнішим за ніволумаб за ВБП до 20 міс спостереження, згодом деяку перевагу забезпечував ніволумаб (C. Porta et al., 2019).

Якщо у 1-й лінії лікування застосовувались комбінації на основі імунопрепаратів (іпіліумаб + ніволумаб або ІКТ + ТКІ), ефективними можуть бути будь-які ТКІ, якщо вони не використовувались у 1-й лінії терапії (ESMO, 2021). Застосування імунотерапії після імунотерапії погано вивчено, особливо зважаючи на той факт, що не всі ІКТ є рівнозначними. Крім цього, потрібно враховувати впровадження у клінічну практику ад'ювантного лікування пемброліумабом. Сьогодні вже доступні результати 4 із 5 досліджень, у яких вивчають потенціал ІКТ при локалізованому НКТ для зниження ризику рецидиву. Першим обнадійливим

дослідженням III фази, у якому вивчали ад'ювантну терапію при НКТ, стало дослідження KEYNOTE-564. Його результати були представлені на конгресі Американського товариства клінічної онкології (ASCO) 2021 року. Отримані результати продемонстрували істотну перевагу ад'ювантного лікування пемброліумабом над плацебо щодо ВБП у пацієнтів з НКТ незалежно від групи ризику. Цьогоріч на конгресі Європейського товариства медичної онкології (ESMO) були представлені результати досліджень, у яких вивчали застосування в ад'ювантному режимі при НКТ атезоліумабу (IMmotion010), ензалутаміду (PROSPER) та ніволумабу й іпіліумабу (CheckMate 914); у них не вдалося відтворити результати, отримані при застосуванні пемброліумабу.

Отже, з огляду на дані сучасних рандомізованих досліджень, комбінації імунотерапевтичних засобів стають основою 1-ї лінії терапії поширеного НКТ, тоді як ефективність будь-яких препаратів для 2-ї лінії лікування після застосування комбінації ІКТ + ТКІ та ад'ювантної терапії НКТ вивчена недостатньо.



Про сучасні підходи та досягнення у лікуванні раку сечового міхура (PCM) розповів старший науковий співробітник відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку (м. Київ), доктор медичних наук Олександр Едуардович Стаховський.

— Незважаючи на те що 75% вперше виявлених урогенітальних

карцином є поверхневими пухлинами (M. Burger et al., 2013), у 25% випадків такі пухлини можуть стати місцево-поширеними або метастатичними (J.A. Witjes et al., 2021). Ключовим аспектом для визначення прогнозу неінвазивних новоутворень сечового міхура є стратифікація ризику рецидиву/прогресування. Так, згідно з класифікацією Європейської асоціації урологів (EAU), до групи високого ризику належать пацієнти із пухлинами T1G3, карциномою *in situ* (CIS), мультифокальними, часто рецидивуючими та великими (понад 3 см) TaG1G2/LG пухлинами. У класифікації Національної онкологічної мережі США (NCCN) до цієї категорії також належать ті хворі, у яких не отримана відповідь на терапію БЦЖ. Наразі стандартом лікування пацієнтів групи високого ризику, які не відповіли на введення БЦЖ, залишається цистектомія. Проте своєрідним викликом для лікування пацієнтів з неінвазивним PCM є наявність CIS. Остання погано візуалізується та складно діагностується методом звичайної цистоскопії, що пов'язано із варіабельністю морфології (від нормального вигляду мукози до еритематозних ділянок, які важко відрізнити від запальних розростань). При поєднанні CIS із папілярним компонентом частота прогресування протягом 1 року складає 29%, а упродовж 5 років — 74% (R.J. Sylvester et al., 2006; A. Anastasiadis et al., 2012). Для лікування пацієнтів з БЦЖ-рефрактерним неінвазивним PCM високого ризику з CIS, яким не показана цистектомія або які відмовляються від її проведення, може бути призначено терапію пемброліумабом (Кітруда®).

Ефективність пемброліумабу вивчали у багаточетровому відкритому дослідженні KEYNOTE-057. Згідно з отриманими результатами, частота ПВ становила 41%, а медіана тривалості ПВ — 16,2 міс. При цьому у 46% пацієнтів, у яких отримана відповідь на терапію, ця відповідь зберігалася протягом ≥ 12 міс із моменту досягнення ПВ. Під час аналізу дослідження не виявлено випадків прогресування захворювання у м'язово-інвазивну форму або метастатичний PCM (A.V. Balaz, 2021). На основі отриманих даних NCCN рекомендувала пемброліумаб як варіант лікування пацієнтів з БЦЖ-рефрактерним неінвазивним PCM із CIS з/без папілярних пухлин, яким не показана цистектомія або які відмовляються від її проведення.

Підготувала Ольга Гуйванюк

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 сНЛ, РМВСЛ, МСС, 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. Індустріпарк 30, Хейст-опден-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:з 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 розповсюдження електронною поштою.

Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії MSD, зателефонуйте нам +38 044 393 74 80 або напишіть на pharmacovigilance.ukraine&cis@merck.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 дієсний до: лютий 2024. Авторські права © [2020] ТОВ «MSD Україна». Всі права захищені. Може розповсюджуватися у необмеженій кількості копій. ТОВ «MSD Україна». Адреса: вул. Амсова, 12, Бізнес-центр «Горизонт Парк», корп. 1, 3 поверх, м. Київ, Україна, 03038, тел./факс: +38 044 393 74 80. www.msd.ua UA-KEY-00261

