

Передопераційна імунотерапія у поєднанні з хіміотерапією при тричі негативному раку молочної залози

Погляд на дослідження KEYNOTE-522

Покращення розуміння біології раку молочної залози (РМЗ) сприяло значному прогресу у його лікуванні. Особливу увагу варто приділити терапії тричі негативного РМЗ. Він характеризується агресивним клінічним перебігом, пов'язаним із високою схильністю до метастазування, частими рецидивами і гіршою загальною виживаністю пацієнтів порівняно з іншими підтипами РМЗ [2].

У сучасній літературі подається інформація про успішне застосування інгібіторів білка/ліганду програмованої клітинної смерті 1 (анти-PD1/PD-L1) або моноклональних антитіл проти цитотоксичного Т-лімфоцитасоційованого антигену 4 (CTLA-4) у пацієнтів із вираженою інфільтрацією пухлини імунними клітинами (зокрема, при меланомі та недрібноклітинному раку легень, при яких високий мутагенний потенціал корелює з відповіддю на імунотерапію). З огляду на те, що тричі негативний РМЗ характеризується найвищою інфільтрацією пухлини імунними клітинами порівняно з іншими підтипами РМЗ, доцільна оцінка ефективності використання зазначених препаратів у пацієнтів цієї групи. Так, застосування моноклональних антитіл проти PD-L1 та/або анти-PD-1, а саме атезоліумабу та пемброліумабу, в поєднанні з хіміотерапією при місцевому-поширеному та метастатичному тричі негативному РМЗ у клінічних дослідженнях дало обнадійливі результати. На основі результатів дослідження KEYNOTE-355 Управлінням з контролю харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) було схвалено використання пемброліумабу у лікуванні PD-L1 позитивного метастатичного тричі негативного РМЗ [3].

У дослідженні KEYNOTE-522 оцінювали застосування передопераційної імунотерапії в поєднанні з хіміотерапією на ранній стадії тричі негативного РМЗ. У клінічне дослідження було рандомізовано 1174 пацієнти із тричі негативним РМЗ стадій T1c N1-2 або T2-4 N0-2 у групи для отримання у передопераційний період пемброліумабу або плацебо у поєднанні з хіміотерапією. Пемброліумабу застосовували протягом восьми циклів через кожні 3 тижні у поєднанні з хіміотерапією. Для хіміотерапії використовували паклітаксел з карбоплатином протягом 4 циклів з наступним застосуванням доксорубіцину або епірубіцину у поєднанні з циклофосфамідом. Після оперативного втручання пацієнтам було проведено дев'ять додаткових циклів

ад'ювантної терапії пемброліумабом або плацебо тривалістю 27 тижнів (рис.).

Проміжними кінцевими точками дослідження були повна патологічна відповідь (pCR) і виживаність без подій (EFS). У попередньо запланованому проміжному аналізі частота pCR у пацієнтів, які отримували пемброліумабу, складала 64,8% та була достовірно вищою порівняно з тими, хто отримував плацебо, у яких цей показник становив 51,2% [5]. У четвертому запланованому проміжному аналізі було виявлено підвищення EFS у пацієнтів, які отримували пемброліумабу, порівняно з групою плацебо (84,5 проти 76,8% відповідно), що сприяло схваленню такого лікування FDA [6].

У контексті розгляду цього клінічного дослідження важливим є виділення групи пацієнтів з РМЗ, у яких застосування неоад'ювантної терапії дозволить отримати потенційну користь від лікування (покрешити pCR та EFS). Визначення PD-L1 статусу не потрібне для встановлення можливості проведення передопераційної імунотерапії у хворих на ранніх стадіях РМЗ, оскільки у дослідженні було продемонстровано покращення pCR та EFS як при PD-L1-позитивному, так і при PD-L1-негативному статусі [6]. Проте ретельна оцінка категорій T і N може оптимізувати відбір пацієнтів, яким призначення імунотерапії буде корисним.

У зазначеному клінічному дослідженні брали участь пацієнти із категоріями T2 та вище, незалежно від залучення лімфатичних вузлів, а також хворі із пухлинами cT1c й ураженням лімфатичних вузлів. Нещодавні дані показали, що значна частка пацієнтів із клінічною стадією T1c та відсутністю метастазів у лімфатичних вузлах можуть мати категорію N1 [7]. Хоча у багатьох центрах не проводять передопераційне ультразвукове дослідження пахвових лімфатичних вузлів у цієї групи пацієнтів, згідно з даними дослідження ACOSOG Z0011, рутинне виконання попереднього ультразвукового дослідження пахвових ділянок у пацієнтів

із тричі негативним T1c РМЗ дає змогу ідентифікувати пацієнтів, яким можна призначити імунотерапію у передопераційному режимі. Згідно з рекомендаціями Національної онкологічної мережі США (версія 1.2023), у цієї групи хворих слід проводити ультразвукове дослідження для виявлення метастазів у пахвових ділянках [8].

Профіль безпеки імунотерапевтичних засобів особливо актуальний. Повідомлялося, що в перших дослідженнях терапії анти-PD1/PD-L1 і анти-CTLA-4 препаратами частота побічних ефектів (ПЕ) будь-якого ступеня, пов'язаних з імунною системою, сягала 70%, у зв'язку з цим половина пацієнтів тимчасово припиняли прийом імунотерапії [9]. У дослідженні KEYNOTE-522 у 33,5% хворих, які отримували пемброліумабу, спостерігався розвиток ПЕ, пов'язаних з імунною системою, з них ПЕ 3 ступеня становили 12,9%. Крім того, у цьому дослідженні у 15,1% пацієнтів відмічався розвиток гіпотиреозу, у 5,2% – гіпертиреозу, а у 2,6% – наднирковозалозової недостатності [10].

У багатьох випадках ПЕ, пов'язаних з імунною системою, мають нечіткі прояви, тому несвоєчасна діагностика наднирковозалозової недостатності або дисфункції щитоподібної залози може негативно вплинути на проведення анестезії під час оперативного втручання. Рекомендації щодо стандартизованого підходу до оцінювання та лікування ПЕ, пов'язаних з імунною системою, були опубліковані Товариством імунотерапії раку до схвалення неоад'ювантної хіміоімунотерапії тричі негативного РМЗ [11]. Так, рівень тиреотропного гормону і вільного тироксину вимірюють на початку неоад'ювантної терапії, у ході її застосування та під час призначення останньої дози препаратів даної схеми лікування, а також під час першого прийому пемброліумабу у післяопераційний період, через кожні 12 тижнів під час ад'ювантного лікування і протягом 12 місяців після завершення терапії. Рівень кортизолу вранці вимірюють під час застосування останньої дози препаратів неоад'ювантної терапії. Важливо також вчасно виявити початок розвитку ПЕ, пов'язаних з імунною системою, та вжити адекватних заходів для забезпечення безпечних умов проведення анестезії. Тому що деякі ПЕ, пов'язані з імунною системою, можуть розвинути в період між завершенням неоад'ювантної терапії та проведенням оперативного втручання [12, 13].

Незважаючи на те що KEYNOTE-522 є прогресивним клінічним дослідженням, яке змінило практику лікування тричі негативного РМЗ, багато важливих питань залишилися нез'ясованими.

Основні хіміотерапевтичні препарати, які використовувалися в дослідженні KEYNOTE-522 (паклітаксел у поєднанні з карбоплатином і згодом доксорубіцином або епірубіцином та циклофосфамід), є відносно токсичними, тому варто враховувати їх вплив на якість життя пацієнтів. Хоча у дослідженні KEYNOTE-522 не спостерігалось погіршення якості життя пацієнтів, які отримували пемброліумабу порівняно з плацебо, необхідно також оцінити й дані інших досліджень, щоб точніше з'ясувати вплив імунотерапії на пацієнтів [14].

В інших дослідженнях, у тому числі GerarNuevo, I-SPY2 та IMpassion-031, продемонстровано збільшення pCR при застосуванні наб-паклітакселу та подальшому призначенні епірубіцину/доксорубіцину та циклофосфаміду [15, 16, 17]. У дослідженні II фази NeoPACT pCR складала 60% при використанні неоад'ювантної схеми, яка включала пемброліумабу у поєднанні з карбоплатином і доцетакселом без призначення антрациклінів [18]. Результати цих і майбутніх досліджень необхідні для визначення оптимальної схеми хіміотерапевтичних препаратів для використання у поєднанні з передопераційною імунотерапією.

У значній кількості пацієнтів, які отримували лікування за схемою, використаною у KEYNOTE-522, може не відмічатися користі від нього. Наразі немає біомаркерів, які дозволили б спрогнозувати відповідь на неоад'ювантну хіміоімунотерапію при тричі негативному РМЗ. У дослідженні GerarNuevo було показано, що експресія PD-L1, наявність лімфоцитів, які інфільтрують пухлину, генетичний тягар мутацій і профілі експресії генів були прогностичними факторами, що давали змогу оцінити відповідь пацієнта на передопераційну системну терапію [19]. Іншими важливими потенційними біомаркерами є визначення сигнатури мРНК та циркулюючої пухлинної ДНК [11]. Сьогодні тривають дослідження робочої групи з імуноонкології Консорціуму досліджень раку молочної залози щодо пошуку ефективних біомаркерів для відбору пацієнтів для імунотерапії.

Отже, проведення передопераційної імунотерапії в поєднанні з хіміотерапією є великим проривом у лікуванні пацієнтів з ранньою стадією тричі негативного РМЗ. Розвиток ПЕ, пов'язаних з імунною відповіддю, може відігравати важливу роль у визначенні часу оперативного втручання. Оптимальна схема поєднання хіміотерапії та пемброліумабу, а також точний відбір пацієнтів для імунотерапії на основі оцінки специфічних біомаркерів є активними напрямками досліджень, що дозволять обрати оптимальне лікування для пацієнтів із тричі негативним РМЗ.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала Ірина Неміш

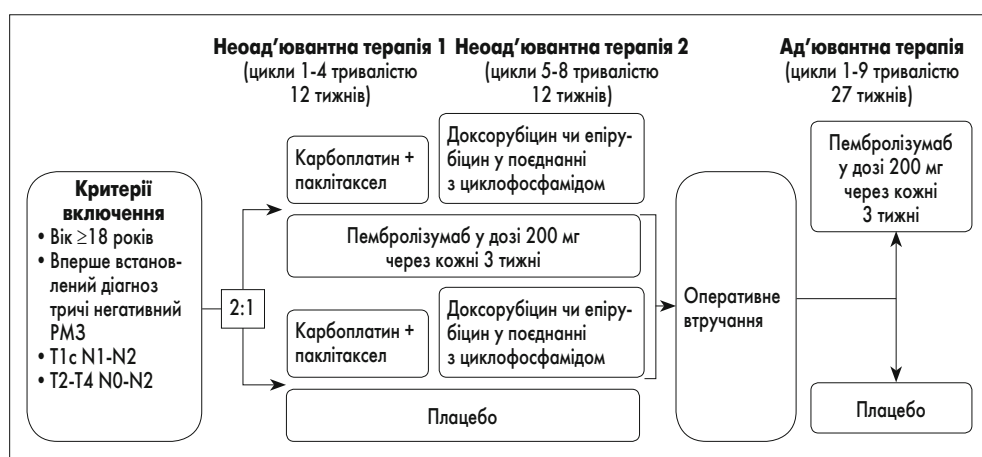


Рис. Дизайн дослідження KEYNOTE-522 (адаптовано за Schmid et al. [5])

КІТРУДА®

(пембролізумаб) інфузія 100 мг, МСД

 **MSD**
MSD Oncology

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, ознайомтеся 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 пемфігоїд. **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 сHL, PMBCL, MCC, 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: з 01.08.2017 по 01.08.2022.

Матеріал призначений виключно для фахівців сфери охорони здоров'я та пацієнтів, яким лікар призначив препарат компанії МСД 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 МСД, 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 МСД, напишіть нам на medinfo@merck.com. Ця інформація надана компанією МСД 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-KEY-00261

 **MSD**