Атезолізумаб: прорив у лікуванні дрібноклітинного раку легені за останні майже 30 років

Дрібноклітинний рак легені (ДРЛ), що становить близько 15% від усіх випадків раку легені, є одним з найагресивніших злоякісних новоутворень із поганим прогнозом. П'ятирічна виживаність при ДРЛ не перевищує 7%, на момент встановлення діагнозу у 60% пацієнтів наявні віддалені метастази. Головним фактором ризику є куріння, яке відповідає за високий рівень мутацій при ДРЛ. На відміну від недрібноклітинного раку легені походження клітин ДРЛ точно не встановлене; найімовірніше, ДРЛ розвивається з нейроендокринних клітин або їх попередників. Гістологічно ДРЛ характеризується дрібними клітинами, у яких майже немає цитоплазми, відсутні або ледь помітні ядра; у великій кількості відзначають мітози та некрози. Індекс Ki-67 зазвичай становить >50-70%, що вказує на високу динаміку проліферації пухлинних клітин. Мутації туморсупресорних генів *TP53* і *RB1* виявляються у більшості пацієнтів, мутації *PTEN* – у 10-18% хворих [1].

Стандартною 1-ю лінією лікування ДРЛ пізніх стадій є платиновмісна хіміотерапія (ХТ; карбоплатин або цисплатин+етопозид). Незважаючи на частоту відповіді 60-65%, стосовно виживаності за останні майже три десятиліття не було жодного прогресу порівняно з плацебо; медіана загальної виживаності (ЗВ) становила приблизно 10 міс. Дрібноклітинний рак легені відрізняється високим мутаційним навантаженням, тобто ця пухлина є імуногенною і може відповідати на інгібітори контрольних точок. Це дало підстави вважати, що додавання імунотерапії до ХТ може підсилювати протипухлинний імунітет і покращувати результати лікування. Дійсно, у пацієнтів із рефрактерним або метастатичним ДРЛ спостерігалася певна активність імунотерапії, проте у дослідженні II фази з підтримувальною терапією пембролізумабом і в дослідженні III фази (іпілімумаб+ХТ) не вдалося покращити ефективність 1-ї лінії терапії ДРЛ пізніх стадій.

Великі надії у лікуванні ДРЛ покладалися на атезолізумаб – препарат гуманізованих моноклональних антитіл проти ліганду білка клітинної смерті 1 (PD-L1). У дослідженні I фази монотерапія атезолізумабом продемонструвала прийнятний профіль безпеки і клінічну користь, яка зберігалася протягом тривалого періоду [2]. З огляду на ці дані було ініційовано міжнародне подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження I/III фази IMpower133, у якому оцінювали ефективність і безпеку атезолізумабу в комбінації з ХТ (карбоплатин+етопозид) у 1-й лінії терапії пацієнтів із ДРЛ пізніх стадій [3].

В IMpower133 залучали пацієнтів із гістологічно або цитологічно підтвердженим ДРЛ пізніх стадій відповідно до класифікації VALSG. Іншими критеріями включення були наявність вогнища у легенях, яке можна було виміряти за критеріями RECIST 1.1; функціональний статус ECOG 0 або 1; відсутність системної терапії ДРЛ в анамнезі. Пацієнти з метастазами у центральній нервовій системі могли брати участь, якщо ці метастази були безсимптомними. Основними критеріями виключення були аутоімунні захворювання та попередня терапія агоністами CD137 або блокаторами імунних контрольних точок.

Пацієнтів рандомізували 1:1 для отримання в індукційній фазі чотирьох 21-денних циклів карбоплатину (AUC 5 мг/м^2 площі поверхні тіла внутрішньовенно в 1-й день циклу) та етопозиду (100 мг/м^2 внутрішньовенно у 1-3-й день циклу) плюс атезолізумаб (1200 внутрішньовенно у 1-й день циклу) або плацебо. Після індукції слідувала підтримувальна фаза, у якій пацієнти отримували атезолізумаб або плацебо до появи неприйнятної токсичності або прогресування захворювання за критеріями RECIST. За наявності клінічної користі лікування атезолізумабом можна було продовжувати й після прогресування.

Первинною кінцевою точкою була ЗВ (час від рандомізації до смерті) та виживаність без прогресування (ВБП; час від рандомізації до прогресування або смерті від будь-яких причин). Основними вторинними кінцевими точками були частота об'єктивної відповіді та тривалість відповіді.

У дослідження включили 403 пацієнти зі 106 клінічних центрів 21 країни – 201 у групу атезолізумабу та 202 у групу плацебо. За вихідними клініко-демографічними характеристиками групи були добре збалансованими.

На час запланованого аналізу медіана спостереження становила 13,9 міс. Померли 104 (51,7%) пацієнти у групі атезолізумабу та 134 (51,7%) хворих у групі плацебо. Загальна виживаність була значно більшою у групі атезолізумабу (медіана 12,3 міс) порівняно з групою плацебо (медіана 10,3 міс), що відповідало зниженню ризику смерті на 30% у групі атезолізумабу (p=0,007; рис. А). Однорічна ЗВ становила 51,7% у групі атезолізумабу проти 38,2% у групі плацебо.

Медіана ВБП також була значно довшою у групі атезолізумабу порівняно з групою плацебо (5,2 vs 4,3 міс відповідно); ризик прогресування або смерті при лікуванні атезолізумабом знижувався на 23% (p=0,02; рис. Б).

Користь атезолізумабу стосовно ЗВ та ВБП спостерігалась у всіх підгрупах пацієнтів (рис. В).

За частотою і тривалістю об'єктивної відповіді групи суттєво не відрізнялися. Повна відповідь була отримана у 2,5% пацієнтів групи атезолізумабу та 1,0% хворих групи плацебо.

Медіана тривалості лікування атезолізумабом становила 4,7 міс, середня кількість отриманих доз – 7 (від 1 до 30). За середньою кількістю отриманих доз хіміопрепаратів групи не відрізнялися (4 дози карбоплатину та 12 – етопозиду).

Найчастішими небажаними подіями 3-4 ступеня, пов'язаними з лікуванням, були нейтропенія й анемія. Імунозалежні події спостерігались у 79 (39,9%) пацієнтів групи атезолізумабу та в 48 (24,5%) хворих групи плацебо; зазвичай це були висип і зниження функції щитоподібної залози.

Отже, у дослідженні IMpower133 було продемонстровано, що в типовій популяції пацієнтів із ДРЛ додавання атезолізумабу до карбоплатину та етопозиду в 1-й лінії терапії добре переноситься й асоціюється зі значним покращенням показників ЗВ та ВБП. Безперечно, це визначні результати, які перервали негативну тенденцію у вивченні імунотерапії при ДРЛ.

Втім, проведене дослідження залишило кілька відкритих питань. По-перше, пацієнти контрольної групи отримали 4 цикли ХТ (як і планувалося), проте всі міжнародні настанови рекомендують призначати цій категорії хворих до 6 циклів ХТ. По-друге, вплив підтримувальної терапії атезолізумабом на ЗВ залишається не до кінця зрозумілим. Зрештою, лише 7,4% пацієнтів контрольної групи отримували атезолізумаб після прогресування захворювання (тобто у 2-й лінії), через що важко оцінити, що є більш ефективним: послідовне чи одночасне застосування ХТ й атезолізумабу.

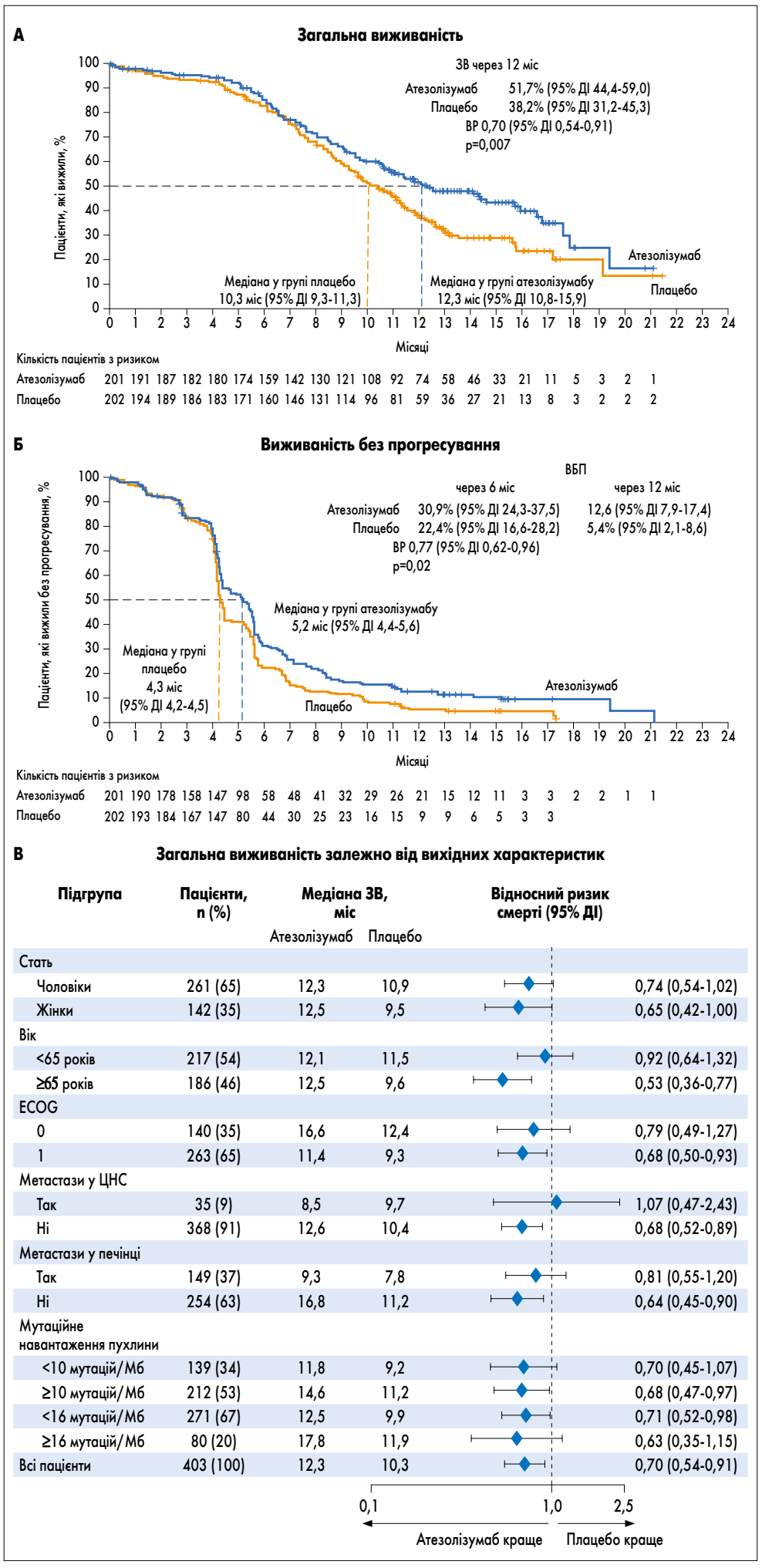

Рис. Дослідження IMpower133: загальна виживаність і виживаність без прогресування в ITT-популяції

На підставі результатів IMpower133 Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) у грудні 2018 р. надало право на пріоритетний розгляд атезолізумабу в комбінації з ХТ для 1-ї лінії терапії ДРЛ пізніх стадій, і 19 березня поточного року атезолізумаб отримав схвалення FDA за цим показанням [4]. Таким чином, після впровадження платиновмісної ХТ у 1990-х роках атезолізумаб став першою новою опцією лікування пацієнтів із ДРЛ, яка забезпечує клінічно важливі переваги щодо виживаності.

Література

1. Tsoukalas N., Aravantinou-Fatorou E., Baxevanos P. et al. Advanced small cell lung cancer (SCLC): new challenges and new expectations. Ann Transl Med. 2018 Apr; 6 (8): 145.
2. Sequist L.V., Chiang A., Gilbert J. et al. Clinical activity, safety and predictive biomarkers results from a phase Ia atezolizumab (atezo) trial in extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC). Annals of Oncology 27 (Supplement 6): vi493-vi496, 2016.
3. Horn L., Mansfield A.S., Szczesna A. et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018 Dec 6; 379 (23): 2220-2229. doi: 10.1056/NEJMoa1809064. Epub 2018 Sep 25.
4. FDA approves Roche's Tecentriq in combination with chemotherapy for the initial treatment of adults with extensive-stage small cell lung cancer. https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2019-03-19.htm

Підготував ***Олексій Терещенко***

Здоров'я України
Видавничий дім

Здоров'я нації — добробут держави

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

ISSN 2521-1137

www.health-ua.com

Онкологія
Гематологія
Хіміотерапія

№ 1 (57)
лютий 2019 р.
12 000 примірників*
Передплатний індекс 37634

Доктор медицинских наук, профессор
Алексей Ковалев

Вирус папилломы человека и его выявление методом самозабора: европейская модель скрининга

Читайте на сторінці **5**

Доктор медичних наук, професор
Юрій Гріневич

Вакцина проти вірусу папіломи людини – важливий інструмент для первинної профілактики раку шийки матки

Читайте на сторінці **15**

Доктор медицинских наук, профессор
Александр Тищенко

Современные мультидисциплинарные подходы в лечении гастроинтестинальных стромальных опухолей

Читайте на сторінці **24**

Доктор медичних наук
Валентин Свінціцький

Зберегти репродуктивне здоров'я жінки: актуальні питання сучасної онкогінекології

Читайте на сторінці **28**

Врач-гематолог
Евгений Кущевой

44-й конгресс Европейской ассоциации трансплантации костного мозга
Обзор сессии, посвященной терапии лимфомы Ходжкина

Читайте на сторінці **12**

МОЖЛИВІСТЬ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ*

ІМУНООНКОЛОГІЯ Roche

ТЕЦЕНТРИК®
атезолізумаб

У разі виникнення побічних реакцій під час лікування препаратом ТОВ «Рош Україна» або при наявності скарги на якість препарату звертайтесь за телефоном: +38044 354 30 40, факсу: +380 (44) 354 304 або на електронну адресу: ukraine.safety@roche.com
Запит медичної інформації про продукти ТОВ «Рош Україна» ви можете відправити на електронну адресу: ukraine.medinfo@roche.com
ТОВ «Рош Україна». Київ, 04070, вул. П. Сагайдачного, 33. Тел.: +380 (44) 354 30 40, факс: +380 (44) 354 304. www.roche.ua
Коротка інструкція (інформація про лікарський засіб) знаходиться на стор. 10
Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників
Для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів та спеціалістів охорони здоров'я

ТОВ «Рош Україна».
Київ, 04070, вул. П. Сагайдачного, 33.
Тел.: +380 (44) 354 30 40, факс: +380 (44) 354 304.
www.roche.ua

* Програма підтримки пацієнтів

Roche

UA/TCN/1806/0005 (1)

Інформація для лікарів. Розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

*Загальний наклад із 15.08.2014 р.

Тематичний номер
Виходить 5 разів на рік