

# Нові можливості лікування пацієнтів з метастатичним недрібноклітинним раком легені

Останніми роками впровадження у клінічну практику таргетних та імунотерапевтичних препаратів дозволило істотно покращити результати лікування пацієнтів з метастатичним неплоскоклітинним недрібноклітинним раком легені (НДРЛ). Проте залишаються категорії хворих на НДРЛ, лікувальні можливості яких є обмеженими, – це пацієнти з мутаціями гена *EGFR* (кодує рецептор епідермального фактора росту), а також хворі з метастазами у печінці. Так, у пацієнтів з мутаціями *EGFR* застосування у 1-й лінії терапії інгібіторів тирозинкінази *EGFR* (ерлотиніб, гефітиніб, афатиніб) забезпечує медіану виживаності без прогресування (ВБП) 8–11 міс, проте ВБП після 2-ї і наступних ліній терапії є значно нижчою. У хворих з метастазами у печінці прогноз є значно гіршим, ніж у пацієнтів з метастазами інших локалізацій, а також відзначається погана відповідь на хіміотерапію (ХТ).

Атезолізумаб (Тецентрик®, Roche) – імунотерапевтичний препарат, що інгібує зв'язування ліганду білка програмованої клітинної смерті 1 (PD-L1) з його рецепторами PD-1/ B7.1 та відновлює пухлинспецифічний Т-клітинний імунітет. У раніше лікованих пацієнтів з НДРЛ атезолізумаб порівняно з доцетакселом покращив загальну виживаність незалежно від експресії PD-L1. Сьогодні триває низка досліджень ефективності застосування атезолізумабу в 1-й лінії терапії НДРЛ, зокрема в комбінаціях зі стандартними схемами: карбоплатин + паклітаксел + бевацизумаб. Бевацизумаб (Авастин®, Roche) – рекомбінантне гуманізоване антитіло, яке блокує ангіогенез шляхом пригнічення судинного ендотеліального фактора росту А (VEGFA). Комбіноване застосування атезолізумабу та бевацизумабу може посилити потенціал імунної системи для боротьби з широким спектром онкологічних захворювань, включно з НДРЛ. Крім відомих антиангіогенних ефектів, бевацизумаб може потенціювати здатність атезолізумабу відновлювати протираковий імунітет, пригнічуючи VEGF-залежну імносупресію, сприяючи інфільтрації пухлини Т-лімфоцитами й забезпечуючи первинну сенсibilізацію та активацію Т-клітинної відповіді, спрямованої проти пухлинних клітин.

IMpower150 – рандомізоване клінічне дослідження III фази, метою якого було вивчити ефективність комбінації ХТ, бевацизумабу та імунотерапії в 1-й лінії лікування пацієнтів з НДРЛ. Критеріями включення були неплоскоклітинний НДРЛ IV стадії або метастатичний рецидивний НДРЛ, відсутність ХТ в анамнезі (пацієнти з активуючими мутаціями *EGFR* повинні були мати прогресування захворювання на тлі застосування таргетних препаратів або непереносимість одного чи кількох із них), статус експресії PD-L1 міг бути будь-яким.

У дослідженні IMpower150 пацієнтів (n=1202) рандомізували у співвідношенні 1:1:1 на три групи для лікування за схемами АВСР (атезолізумаб, бевацизумаб, карбоплатин,

паклітаксел), АСР (атезолізумаб, карбоплатин, паклітаксел) або ВСР (бевацизумаб, карбоплатин, паклітаксел). Індукційна терапія складалася з 4 або 6 (дослідники визначали їх кількість до рандомізації) 21-денних циклів; лікування призначали у 1-й день кожного циклу. Атезолізумаб застосовували у дозі 1200 мг, бевацизумаб – 15 мг/кг маси тіла, паклітаксел – 200 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла (175 мг/м<sup>2</sup> для пацієнтів азіатського походження), карбоплатин – з АUC (площа під кривою «концентрація-час») 6 мг/мл за 1 хв. Після індукційної фази пацієнти продовжували отримувати атезолізумаб, бевацизумаб або їх комбінацію до появи токсичних ефектів, які не піддалися корекції, або до прогресування захворювання.

Виявлено значне покращення ВБП і загальної виживаності (ЗВ) при додаванні атезолізумабу до бевацизумабу та ХТ незалежно від експресії PD-L1 та статусу *EGFR/ALK* (M.A. Socinski et al., 2018).

Нещодавно був представлений аналіз результатів лікування у підгрупах пацієнтів з мутаціями *EGFR* та метастазами у печінці на момент включення (M. Reck et al., 2019).

У групах АВСР, АСР та ВСР позитивний статус за *EGFR* мали 9, 11 та 11% пацієнтів відповідно, метастази в печінці на момент включення – 13, 13 та 14% хворих.

Початкові характеристики пацієнтів з мутаціями *EGFR* були в цілому подібними до таких у загальній популяції дослідження. Найчастішими типами мутації були делеція екзону 19 та мутація Leu858Arg (сенситизуючі мутації); у 3 пацієнтів виявили мутацію Thr790Met.

У пацієнтів з мутаціями *EGFR* додавання атезолізумабу до бевацизумабу та ХТ (схема АВСР) зменшувало ризик смерті на 39%. Медіана ЗВ у разі використання схеми АВСР не була досягнута, натомість при застосуванні схеми ВСР вона становила 18,7 міс (рис. 1).

Ризик прогресування або смерті при лікуванні за схемою АВСР порівняно з ВСР знижувався на 39% в усіх *EGFR*-позитивних хворих, на 59% – у пацієнтів із сенситизуючими

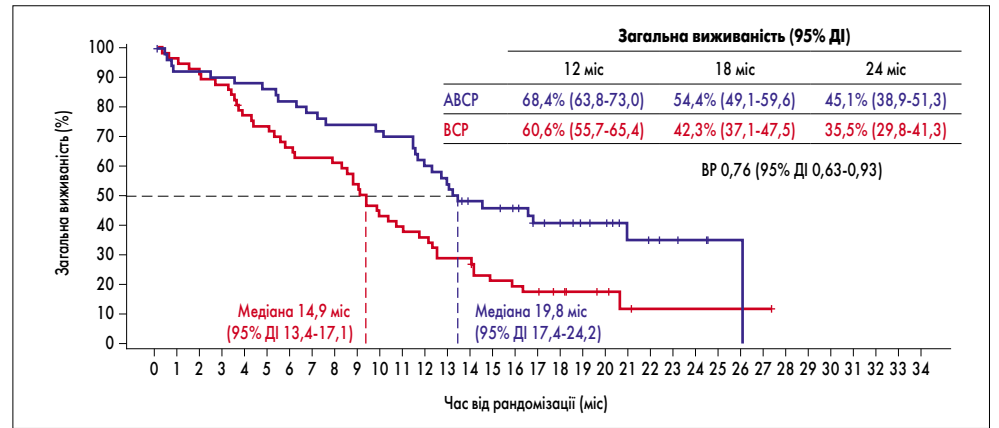


Рис. 3. Загальна виживаність у пацієнтів з метастазами у печінці на момент включення

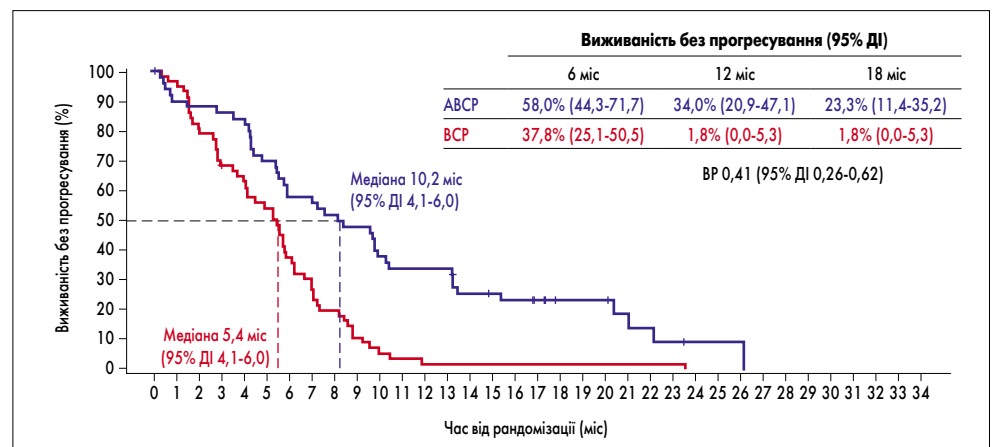


Рис. 4. Виживаність без прогресування у пацієнтів з метастазами у печінці на момент включення

мутаціями *EGFR* та на 58% – у пацієнтів, які раніше отримували інгібітори тирозинкінази. Медіана ВБП становила 10,2 та 6,9 міс при використанні АВСР та ВСР відповідно (рис. 2).

Об'єктивна відповідь в *EGFR*-позитивній популяції була досягнута у 71% пацієнтів, яких лікували за схемою АВСР, та 42% – ВСР, медіана тривалості відповіді становила 11,1 та 4,7 міс відповідно. На момент запланованого аналізу відповідь зберігалася у 38% пацієнтів групи АВСР та у 0% хворих групи ВСР. Варто зазначити, що результати застосування схеми АВСР у пацієнтів з мутаціями *EGFR* не були зумовлені високою експресією PD-L1.

Медіана ЗВ для *EGFR*-позитивних пацієнтів у групах АСР та ВСР становила 21,4 vs 18,7 міс, медіана ВБП в обох групах – 6,9 міс.

Покращення ЗВ при застосуванні схеми АВСР порівняно з ВСР спостерігалось у пацієнтів з різними демографічними та початковими клінічними характеристиками, зокрема у чоловіків (відносний ризик – ВР – 0,73) та у пацієнтів віком від 65 до 74 років (ВР 0,69).

Метастази в печінці на момент включення були присутні у 52 з 400 пацієнтів групи АВСР та у 57 з 400 хворих групи ВСР. У цій популяції застосування схеми АВСР значно покращило ЗВ (медіана 13,3 vs 9,4 міс для ВСР; ВР 0,52) та ВБП (медіана 8,2 vs 5,4 міс для ВСР; ВР 0,41), а також частоту об'єктивної відповіді (61 vs 41%) та її тривалість (10,7 vs 4,6 міс). Як і в *EGFR*-позитивній популяції, у пацієнтів з метастазами в печінці вища ефективність схеми АВСР відзначалася в усіх демографічних і клінічних групах, зокрема в усіх підгрупах з експресією PD-L1 (рис. 3, 4).

Застосування схеми АСР порівняно з ВСР у пацієнтів з метастазами в печінці не покращувало ЗВ та ВБП.

Таким чином, у пацієнтів з метастатичним неплоскоклітинним НДРЛ, які мають мутації *EGFR* та/або метастази у печінці, додавання атезолізумабу до бевацизумабу та ХТ (схема АВСР) значно покращувало ЗВ, ВБП, частоту

і тривалість об'єктивної відповіді. Порівняно із загальною популяцією дослідження у цих категоріях хворих рідше визначалася експресія PD-L1, отже, переваги схеми АВСР щодо виживаності не були зумовлені високою експресією PD-L1.

Відомо, що у пацієнтів зі змінами *EGFR/ALK* відзначається знижена інфільтрація пухлини CD8+ Т-лімфоцитами до і після лікування інгібіторами тирозинкінази. Бевацизумаб нормалізує судинну сітку пухлини і збільшує інфільтрацію пухлини Т-лімфоцитами, тому лікування *EGFR*-позитивних пацієнтів бевацизумабом може підвищувати їх чутливість до інгібіторів контрольних точок (атезолізумабу). Крім того, оскільки сигнальний шлях *EGFR* стимулює експресію VEGF у пухлинах, пацієнти з мутаціями *EGFR* можуть бути більш чутливими до лікування бевацизумабом.

Гепатоцелюлярна карцинома асоціюється із гіпоксичним станом пухлини, високою експресією VEGF і посиленням ангіогенезом, що може сприяти індукції імносупресивних клітин і розвитку імунотолерантності. Відповідь на лікування метастазів раку легені у печінці більше схожа на таку гепатоцелюлярної карциноми. У попередніх дослідженнях додавання бевацизумабу до карбоплатину й паклітакселу покращувало ЗВ у пацієнтів з метастазами в печінці. Однак у пацієнтів з метастазами НДРЛ у печінці відзначається погана відповідь на монотерапію інгібіторами контрольних точок. Висока ефективність схеми АВСР у учасників дослідження IMpower150 з метастазами в печінці свідчить, що бевацизумаб може сприяти відновленню чутливості печінкових метастазів НДРЛ до імунотерапії.

За матеріалами статті: Reck M., Mok T.S.K., Nishio M. et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with *EGFR* mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2019. Published Online March 25, 2019.

Підготував Олексій Терещенко

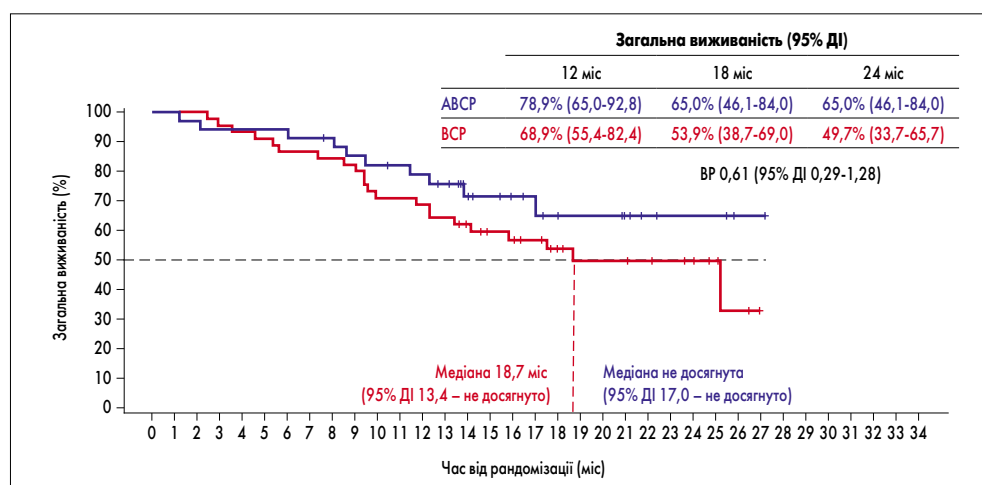


Рис. 1. Загальна виживаність у пацієнтів з мутаціями *EGFR*

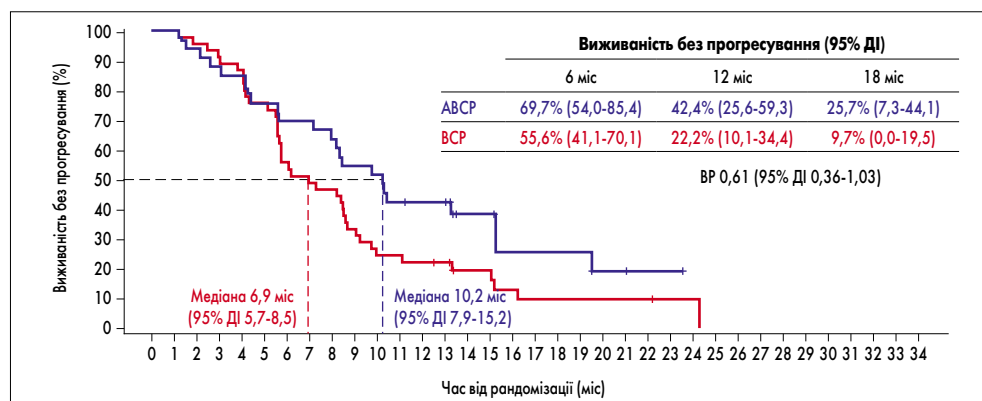


Рис. 2. Виживаність без прогресування у пацієнтів з мутаціями *EGFR*

МОЖЛИВІСТЬ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ\*

ІМУНООНКОЛОГІЯ

Roche



**ТЕЦЕНТРИК**<sup>®</sup>  
*атезолізумаб*



\* Програма підтримки пацієнтів

У разі виникнення побічних реакцій під час лікування препаратом ТОВ «Рош Україна» або при наявності скарги на якість препарату звертайтеся за телефоном: +38044 354 30 40, факсу: +380 (44) 354 304 або на електронну адресу: [ukraine.safety@roche.com](mailto:ukraine.safety@roche.com)  
Запит медичної інформації про продукти ТОВ «Рош Україна» ви можете відправити на електронну адресу: [ukraine.medinfo@roche.com](mailto:ukraine.medinfo@roche.com)  
ТОВ «Рош Україна». Київ, 04070, вул. П. Сагайдачного, 33. Тел.: +380 (44) 354 30 40, факс: +380 (44) 354 30 41. [www.roche.ua](http://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 30 41.

[www.roche.ua](http://www.roche.ua)

Roche

UA/TCN/1806/0005 (1)