Інноваційні підходи до лікування раку легені

Протягом останнього десятиліття у лікуванні недрібноклітинного раку легені (НДРЛ) відбуваються принципові зміни. І хоча гістологічний підтип пухлини залишається важливим фактором при виборі режиму хіміотерапії, сьогодні відомо, що наявність ушкоджень геному пухлинної клітини, таких як активуючі мутації або транслокації, потребує ефективного молекулярно спрямованого лікування. Інноваційним підходам до таргетної терапії НДРЛ була присвячена науково-практична конференція з міжнародною участю, яка відбулась у квітні у м. Києві.

Завідувач кафедри онкології Запорізької медичної академії післядипломної освіти, доктор медичних наук, професор Олексій Олексійович Ковальов охарактеризував епідеміологічну ситуацію та сучасну діагностику НДРЛ.

Як зазначив доповідач, ще на початку минулого століття рак легені (РЛ) вважали дуже рідкісним захворюванням. До 1898 р. у медичній літературі було описано всього 140 випадків РЛ, а до 1912 р. у світі налічувалося тільки 374 історії цієї хвороби. Протягом 100 років через поширення куріння захворюваність на РЛ збільшилася з 0,3% у 1852 р. до 5,7% у 1952 р., а до кінця XX століття це захворювання стало основною причиною смертності від онкологічної патології.

Нині РЛ є першою причиною смертності від злоякісних новоутворень у чоловіків і другою – у жінок. За рік виявляють 1,6 млн нових випадків захворювання. Щороку помирає близько 1,4 млн хворих. У країнах, що розвиваються, діагностують 55% усіх випадків РЛ.

Сьогодні відомо, що РЛ у курців і в людей, які ніколи не курили, має істотні молекулярні відмінності. Так, у курців РЛ асоціюється з високою частотою мутацій *KRAS* і високим індексом метилювання, натомість РЛ у пацієнтів, які ніколи не курили, відрізняється високою частотою мутації *EGFR* і злиття EML4-ALK.

Нещодавно були отримані відомості, що у жінок, які ніколи не курили, основою причиною НДРЛ може бути вірус папіломи людини (ВПЛ). У Європі ДНК ВПЛ виявляють у 17% таких жінок з НДРЛ, у США – у 15%, у Японії – у 80%. При цьому у курців-чоловіків ВПЛ-інфекція при НДРЛ практично не зустрічається.

У дослідженні L.A. Robison і співавт. (2016) вірусна ДНК була виявлена у 85% плоскоклітинних аденокарцином і 47% аденокарцином легені. Примітно, що у пацієнтів з пухлинами, які містили вірусну ДНК, загальна виживаність після хірургічного втручання була значно більшою порівняно з пацієнтами з ДНК-негативними пухлинами.

Когорта жінок молодого віку з НДРЛ має певні особливості, як-от генетична схильність, відсутність куріння в анамнезі, висока частота мутацій *EGFR, ALK* та *ROS1*. Захворювання діагностується зазвичай на IV стадії, має більш агресивний перебіг, але водночас може добре контролюватися сучасною таргетною терапією.

За рекомендаціями з онкологічного скринінгу Всесвітньої організації охорони здоров'я (3-я версія), доцільним вважається скринінг з метою виявлення раку шийки матки, грудної залози і колоректального раку. Відсутність програм з профілактики і скринінгу РЛ призводить до того, що багато випадків захворювання, особливо у пацієнтів молодого віку, діагностують на пізніх стадіях. Ще у 2011 р. у великому дослідженні за участю понад 50 тис. пацієнтів зі США було продемонстровано, що у групах ризику проведення скринінгового дослідження (комп'ютерної томографії – КТ) з низькою дозою опромінення дозволяє зменшити ризик смерті від РЛ на 20% і загальну смертність на 6,7% порівняно із застосуванням звичайної рентгенографії.

Крім КТ, перспективним методом скринінгу РЛ є платформа CancerSEEK та інші тести для рідинної біопсії, здатні виявляти пухлинні клітини, що циркулюють. Триває розробка тестів для оцінки метаболомних онкомаркерів у сироватці крові, сечі та повітрі, що видихається. Уже наявні пристрої, які підключаються до смартфона і за допомогою високочутливих хімічних сенсорів аналізують концентрацію летких органічних сполук у повітрі, що видихається. Після цього результати вимірювання передаються у смартфон і далі – на відповідну хмарну платформу, де вони доступні фахівцям для аналізу.

Рання діагностика РЛ є дуже важливою через значну різницю у можливостях лікування та виживанні залежно від стадії захворювання. При РЛ IA стадії 5-річна виживаність становить 92%, а при РЛ IV стадії вона не перевищує 1%.

Клінічне стадіювання НДРЛ має включати анамнез куріння, коморбідність, дефіцит маси тіла, соматичний стан, стандартні біохімічні тести, КТ грудної клітки та верхньої частини черевної порожнини (печінка, нирки, надниркові залози), КТ або магнітно-резонансну томографію головного мозку. При збільшених медіастинальних лімфатичних вузлах рекомендована позитронна емісійна КТ, яка може виявити до 10% нових метастазів. У разі встановлення стадії M1 додаткові радіологічні дослідження не проводять.

При НДРЛ необхідно виконати морфологічну та молекулярну верифікацію, що дозволяє уточнити прогноз і обрати оптимальне лікування. Наявність або відсутність змін *EGFR, KRAS, ALK* та інших генів визначають чутливість або резистентність злоякісного новоутворення до сучасних таргетних препаратів.

Про еволюцію підходів до терапії пацієнтів з метастатичним РЛ розповів **завідувач відділення хіміотерапії КНП ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр», кандидат медичних наук, доцент Ярослав Васильович Шпарик.**

– Рак легені є найпоширенішим злоякісним новоутворенням у світі, а також основною причиною смертності від онкологічних захворювань. НДРЛ становить до 85% усіх випадків РЛ. Більшість пацієнтів з НДРЛ на момент діагностики мають місцевопоширене неоперабельне або метастатичне захворювання.

Упродовж десятиліть єдиним методом лікування метастатичного НДРЛ була цитотоксична ХТ. Протягом 1980-2005 рр. відбувалося поступове підвищення ефективності ХТ і виживання при занедбаному НДРЛ. Проте на початку 2000-х рр. ефективність основних схем ХТ досягла плато. На сьогодні стандартною ХТ є дублети на основі препаратів платини (4-6 циклів), які дозволяють досягти медіани виживаності приблизно 10 міс. При цьому ХТ при плоскоклітинному раку асоціюється з гіршим прогнозом, ніж при аденокарциномі. Від гістологічного типу пухлини також залежить вибір оптимального «партнера» препарату платини: при плоскоклітинному раку це гемцитабін, а при аденокарциномі – пеметрексед.

Початок ери таргетної терапії НДРЛ відзначило дослідження E4599, в якому при додаванні бевацизумабу (анти-VEGF) до карбоплатину/паклітакселу вдалося подолати 1-річний бар'єр виживаності пацієнтів. Пізніше у дослідженні PointBreak було продемонстровано, що заміна в цій потрійній схемі паклітакселу на пеметрексед значно покращила виживаність без прогресування (ВБП) при однаковій загальній виживаності (ЗВ).

Загалом у дослідженнях із застосуванням бевацизумабу та ХТ у пацієнтів з НДРЛ ЗВ перевищувала 12 міс. Стандартом є комбінація бевацизумабу (7,5-15 мг/кг маси тіла) з ХТ на основі препарату платини – 4-6 циклів з подальшою підтримувальною терапією бевацизумабом.

У 2004 р. відкрито декілька драйверних мутацій, що, як виявилося, пов'язані з розвитком НДРЛ, а саме

мутації *EGFR, KRAS*. Сьогодні відомо щонайменше 12 мутацій, асоційованих із розвитком аденокарциноми, та 6 – характерних для плоскоклітинного раку. Виділяють 4 найбільш поширені клінічно значущі онкогенні драйверні мутації при аденокарциномі НДРЛ за результатами молекулярного аналізу, а саме мутації *EGFR* і *BRAF* та перебудови *ALK* і *ROS1*. Ці мутації впливають на механізми передачі сигналу, які регулюють клітинні функції, включно з проліферацією та апоптозом. Важливо, що у більш ніж половини хворих з аденокарциномою можна виявити ту чи іншу мутацію, що, ймовірно, відповідальна за розвиток раку та може бути мішенню під час лікувального процесу.

Так, у дослідженні EURTAC вивчали ефективність анти-EGFR препарату ерлотинібу як 1-ї лінії терапії у пацієнтів із НДРЛ IIIB/IV стадії з мутаціями *EGFR*. У дослідження було включено 174 пацієнти, з яких 86 отримували ерлотиніб, а 87 – стандартну ХТ (цисплатин/доцетаксел або цисплатин/гемцитабін). Медіана ВБП становила 9,7 міс у групі ерлотинібу і 5,2 міс у групі стандартної ХТ.

У дослідженні JO25567 комбінація ерлотинібу й бевацизумабу у 1-й лінії терапії подібної популяції пацієнтів забезпечила значне покращення ВБП порівняно з монотерапією ерлотинібом (медіана 16,0 vs 9,7 міс відповідно).

Сучасним представником анти-EGFR препаратів є осимертиніб. У дослідженні FLAURA застосування осимертинібу у 1-й лінії терапії пацієнтів з EGFR+ (делеція екзону 19 або L858R) НДРЛ значно подовжувало ВБП порівняно з таким ерлотинібу або гефітинібу (медіана 18,9 vs 10,2 міс відповідно).

Першим таргетним препаратом для лікування ALK+ НДРЛ був кризотиніб. У дослідженні PROFILE1014 медіана ВБП становила 10,9 міс у групі кризотинібу та 7,0 міс у групі стандартної ХТ, хоча за медіаною ЗВ групи не відрізнялися.

Останнім досягненням анти-ALK терапії є алектиніб, який дозволяє збільшити ВБП більш ніж у 2 рази порівняно з кризотинібом (дослідження ALEX).

Таким чином, при встановленні діагнозу занедбаного НДРЛ необхідно провести дослідження на наявність у пухлині мутацій *EGFR, ALK* та ін. Таргетна терапія при виявленні цих мутацій є значно ефективнішою за ХТ: медіана ВБП становить 18-24 міс, а медіана ЗВ для деяких препаратів останньої генерації ще навіть не досягнута.

У 2015-2016 рр. для клінічного застосування у 2-й лінії терапії при НДРЛ були схвалені препарати з анти-PD-1 (ніволумаб і пембролізумаб) та анти-PD-L1 активністю (атезолізумаб). З появою цих препаратів прогноз у пацієнтів з поширеним НДРЛ у разі прогресування захворювання після платиновмісної терапії значно покращився.

Так, у дослідженні OAK застосування атезолізумабу у раніше лікованих пацієнтів з НДРЛ забезпечило значне збільшення ЗВ порівняно зі стандартною ХТ. Медіана ЗВ становила 13,8 міс у групі атезолізумабу та 9,6 міс у групі доцетакселу. Покращення ЗВ при лікуванні атезолізумабом відзначалося навіть у пацієнтів з PD-L1-негативними пухлинами. За даними дослідження POPLAR, 2- та 3-річна виживаність хворих, які отримували атезолізумаб або доцетаксел, становила 32 проти 17% і 19 проти 10,0% відповідно, при цьому переваги щодо тривалості ЗВ при лікуванні атезолізумабом спостерігались в усіх підгрупах пацієнтів.

Отже, при НДРЛ імунотерапія анти-PD-1/PD-L1 препаратами у 2-й лінії ефективніша, ніж ХТ. Медіана виживаності у загальній групі хворих перевищує 1 рік, але важливішим є те, що значна частка пацієнтів (25-30%) живе понад 2-3 роки. Тривала виживаність спостерігається як у групі з високим рівнем експресії PD-L1, так і за її відсутності. На відміну від ХТ, імунотерапію доцільно продовжувати й у разі радіологічного прогресування, якщо немає клінічного погіршення; тривалість лікування може перевищувати 2 роки.

Після отримання вражаючих результатів застосування імунотерапії у 2-й лінії лікування НДРЛ була проведена низка досліджень анти-PD-1/PD-L1 препаратів у 1-й лінії лікування. У серії досліджень IMpower було продемонстровано покращення виживаності у раніше не лікованих пацієнтів з НДРЛ при додаванні атезолізумабу та комбінації атезолізумаб/бевацизумаб до платиновмісної ХТ.

Про сучасні підходи до визначення мутацій *ALK* при НДРЛ розповів **завідувач відділу молекулярної патології та генетики Патоморфологічної лабораторії CSD Health Care (м. Київ) Дмитро Олександрович Шапочка.**

– НДРЛ можна розділити на окремі підтипи залежно від генетичних мутацій. Ці мутації відіграють важливу роль у розвитку пухлини, і для лікування хворих на НДРЛ з цими мутаціями були розроблені відповідні таргетні препарати.

Приблизно у 5% пацієнтів з НДРЛ визначаються мутації *ALK*. Типовий пацієнт з ALK+ НДРЛ – це жінка молодого віку, яка ніколи не курила, з аденокарциномою (TTF+, p63-, EGFR-, KRAS-), як правило, з метастазами (у лімфатичних вузлах – у 49%, центральній нервовій системі – ЦНС – у 39%, печінці – у 21%).

Доклінічні моделі дали змогу виявити, що інгібування ALK у ракових клітинах, які експресують злитий білок EML4-ALK, викликає їх загибель, відновлює апоптоз, пригнічує ріст і проліферацію пухлинних клітин. Отже, злитий ген *EML4-ALK* був запропонований як терапевтична мішень. Згодом було продемонстровано, що таргетна терапія інгібіторами ALK значно покращує виживаність пацієнтів з ALK+ НДРЛ.

Відповідно до міжнародних рекомендацій, визначення статусу ALK необхідно проводити у всіх пацієнтів з аденокарциномою легені, незалежно від їх клінічних характеристик. Для інших гістологічних типів РЛ (плоско-, дрібно- або великоклітинний тощо) тестування не рекомендовано. Первинне вогнище і метастази однаково добре підходять для визначення статусу ALK і призначення терапії.

Для тестування на статус ALK можна використовувати флуоресцентну гібридизацію *in situ* (FISH), імуногістохімічне (ІГХ) дослідження, зворотно-транскриптазну полімеразну ланцюгову реакцію, а також найбільш сучасний метод – секвенування нового покоління. Час від надходження матеріалу на дослідження до надання результатів тесту онкологу, який призначає лікування, зазвичай становить до 2 тижнів.

Згідно з настановами Європейського товариства медичної онкології (2018), визначення статусу ALK при НДРЛ слід виконувати одночасно з тестуванням на EGFR, ROS1, BRAF та PD-L1.

У рекомендаціях Національної онкологічної мережі США (NCCN, версія 3, 2019 р.) зазначено, що для скринінгу статусу ALK можна застосовувати FISH та ІГХ-дослідження. При цьому схвалений Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США ІГХ-тест Ventana ALK (клон D5F3) не потребує верифікації за допомогою FISH.

Щоб оцінити статус ALK за допомогою тесту Ventana ALK (D5F3), необхідні три зрізи тканини: для стандартного фарбування (визначення наявності пухлинних клітин), фарбування антитілом проти ALK (клон D5F3) та негативного контролю.

Про 1-шу лінію терапії пацієнтів з метастатичним НДРЛ з мутаціями *ALK* розповів **керівник відділу діагностики та лікування раку легені Науково-дослідного інституту легеневих хвороб Воєводини (Сербія), професор Боян Зарич.**

– Недрібноклітинний рак легені, позитивний за ALK, є окремим типом захворювання, яке розвивається приблизно у 5% пацієнтів з НДРЛ пізніх стадій. Щороку у світі діагностують близько 75 тис. випадків ALK+ НДРЛ.

Ген *ALK* розташований на 2-й хромосомі і кодує рецепторну тирозинкіназу. Уперше ALK був виявлений як складова хромосомного реаранжування при анапластичній великоклітинній неходжкінській лімфомі.

ALK (aplastic lymphoma kinase, кіназа апластичної лімфоми) – це фермент, який кодується геном *ALK*. У нормі ALK є необхідним для розвитку головного мозку і проявляє свої ефекти шляхом дії на специфічні нейрони. Існують три механізми, за допомогою яких ALK може набувати онкогенних властивостей: це злиття з іншими генами (реаранжування), утворення додаткових копій гена (ампліфікація) або мутація власної ДНК.

Реаранжування найчастіше відбувається між генами *EML4* та *ALK*, в результаті чого продукується химерний білок EML4-ALK. Залежно від того, яка частина гена *EML4* зливається з геном *ALK*, цей білок може мати декілька варіантів. Через відсутність трансмембранного домену ALK і димеризацію химерні білки EML4-ALK є постійно активними і сприяють росту пухлини.

Проліферація та виживання клітин НДРЛ, які експресують EML4-ALK, залежать від передачі сигналу ALK, що робить цей сигнальний шлях раціональною терапевтичною мішенню.

Кризотиніб – перший ALK-інгібітор, схвалений для лікування пацієнтів з ALK+ НДРЛ. На жаль, у більшості пацієнтів, у яких відзначається ефективність лікування, розвивається резистентність до кризотинібу протягом 1 року, при цьому рецидиви переважно виникають в головному мозку або печінці. Для подолання резистентності до кризотинібу були розроблені ALK-інгібітори другого покоління церитиніб та алектиніб.

ALEX – це клінічне дослідження III фази, в якому безпосередньо порівнювали два ALK-інгібітори (алектиніб і кризотиніб). Пацієнтів (n=303) з ALK+ НДРЛ пізніх стадій рандомізували для прийому алектинібу 600 мг 2 р/добу або кризотинібу 250 мг 2 р/добу в 1-й лінії терапії. Первинною кінцевою точкою була ВБП за оцінкою дослідника. Вторинні кінцеві точки включали ВБП за оцінкою незалежного комітету, час до прогресування у ЦНС, частоту об'єктивної відповіді та ЗВ.

Протягом медіани спостереження 17,6 міс (кризотиніб) і 18,6 міс (алектиніб) прогресування захворювання або смерть були зафіксовані у 62 (41%) зі 152 пацієнтів групи алектинібу та в 102 (68%) зі 151 хворого групи кризотинібу. ВБП за оцінкою дослідника була значно вищою при лікуванні алектинібом порівняно з кризотинібом (12-місячна ВБП – 68,4 vs 48,7%; відносний ризик 0,47; p<0,001); медіана ВБП у групі алектинібу не була досягнута. Висновок незалежного комітету підтвердив результати стосовно первинної кінцевої точки.

Прогресування у ЦНС відбулося у 18 (12%) пацієнтів групи алектинібу й у 68 (45%) хворих групи кризотинібу (зниження ризику на 84%; p<0,001). Частота об'єктивної відповіді становила 82,9 і 75,5% для алектинібу й кризотинібу відповідно. Небажані події 3-5 ступеня рідше реєстрували в групі алектинібу (41 vs 50% для кризотинібу).

Оновлений аналіз, проведений після додаткових 10 міс спостереження, показав, що ВБП становила 34,8 міс у групі алектинібу та 10,9 міс у групі кризотинібу.

Отже, у дослідженні ALEX застосування алектинібу в 1-й лінії терапії дозволило досягти безпрецедентного показника ВБП при ALK+ НДРЛ пізніх стадій – майже 3 роки.

Відповідно до настанов NCCN (версія 5, 2019 р.), у пацієнтів з ALK+ НДРЛ пізніх стадій алектиніб є препаратом вибору для 1-ї лінії терапії (найвища категорія рекомендації – 1).

Алектиніб добре переноситься, має сприятливий профіль безпеки, дає змогу запобігти розвитку метастазів у ЦНС чи сповільнити їх прогресування.

Продовження на стор. 10.

Інноваційні підходи до лікування раку легені

Продовження. Початок на стор. 8.

Професор Басак Оян Улуч (клініка Аджибадем, м. Стамбул, Туреччина) докладніше розповіла про вибір ALK-інгібіторів для 1-ї та наступних ліній лікування ALK+ НДРЛ.

– На сьогодні існують три покоління ALK-інгібіторів: перше (кризотиніб), друге (алектиніб, бригатиніб, церитиніб) і третє (лоратиніб). Кризотиніб призначають у 1-й лінії терапії; алектиніб і церитиніб – у 1-й лінії і після прогресування на тлі застосування кризотинібу; бригатиніб – у 2-й лінії після кризотинібу. Лоратиніб можна застосовувати у пацієнтів, які вже отримували ≥1 ALK-інгібітора.

Результати досліджень PROFILE1014 та ASCEND-4 показали, що призначення ALK-інгібітора у 1-й лінії терапії значно затримує прогресування захворювання порівняно з ХТ у 1-й лінії. Проте ALK-інгібітори, схвалені для 1-ї лінії терапії при ALK+ НДРЛ, значно різняться за своєю ефективністю. Так, за даними досліджень ALEX та ALTA-1L, алектиніб і бригатиніб значно більше подовжують ВБП порівняно з кризотинібом.

На момент встановлення діагнозу у 20% пацієнтів з ALK+ НДРЛ наявні метастази у ЦНС; через 2 роки частка таких хворих зростає до 45%. На відміну від кризотинібу, який через погану проникність крізь гематоенцефалічний бар'єр не створює терапевтичних концентрацій у головному мозку, алектиніб, бригатиніб і церитиніб демонструють високу ефективність проти метастазів у ЦНС при застосуванні у 1-й лінії терапії. Наприклад, у дослідженні ALEX кумулятивна частота прогресування у ЦНС через 12 міс від початку лікування становила 41,4% у групі кризотинібу і лише 9,4% у групі алектинібу.

Наявні ALK-інгібітори істотно відрізняються за своїм профілем безпеки. Так, застосування кризотинібу асоціюється з порушеннями зору, втомою, набряками, нудотою, запором, діареєю, гепатотоксичністю. Церитиніб найчастіше спричиняє гастроінтестинальні

симптоми, такі як нудота, блювання, діарея та ін. Бригатиніб зумовлює широкий спектр побічних ефектів, серед яких нудота/блювання, діарея, втома, кашель, задишка, головний біль і артеріальна гіпертензія. Порівняно з іншими ALK-інгібіторами, алектиніб характеризується сприятливим профілем безпеки; основними небажаними подіями при його застосуванні є втома, набряки, запор і біль у м'язах.

На підставі вигідного співвідношення ефективності та безпеки алектиніб рекомендований як препарат вибору для 1-ї лінії терапії при ALK+ НДРЛ. Якщо призначити алектиніб немає можливості, пацієнти повинні отримувати бригатиніб, церитиніб або кризотиніб.

Вибір препарату для 2-ї лінії терапії залежить від того, який ALK-інгібітор був призначений у 1-й лінії (кризотиніб чи препарати другого покоління), а також від типу прогресування захворювання. Багатовимірний аналіз показав, що в пацієнтів, у яких захворювання прогресувало на фоні лікування кризотинібом у 1-й лінії, подальше застосування ALK-інгібіторів другого покоління є незалежним предиктором кращої ЗВ. Призначення алектинібу або церинібу в 2-й лінії терапії забезпечувало ЗВ 89,6 міс порівняно з 28,2 міс у разі будь-якої іншої терапії та 19,6 міс для найкращого підтримувального догляду.

Таким чином, пацієнтам з ALK+ НДРЛ з прогресуванням захворювання після терапії кризотинібом як 2-га лінія рекомендовані ALK-інгібітори другого покоління, серед яких, з огляду на високу ефективність проти метастазів у ЦНС і сприятливий профіль безпеки, перевагу має алектиніб.

У пацієнтів з прогресуванням захворювання, які у 1-й лінії терапії отримували алектиніб, найвищі показники ВБП, частоти і тривалості об'єктивної відповіді забезпечує лоратиніб. У разі виявлення мутацій *EML4-ALK*, які спричиняють резистентність до ALK-інгібіторів (за винятком мутації *G1202R*), замість лоратинібу можна призначати бригатиніб. Проте слід зважати на те, що лише 54% пацієнтів на момент набуття резистентності мають мутації домену ALK. Відповідно у 46% хворих найкращою опцією може бути застосування ХТ у 2-й лінії.

Анти-PD-1/PD-L1 препарати як монотерапія не демонструють активність у пацієнтів з ALK+ НДРЛ, особливо таких, які ніколи не курили і мають низьке пухлинне навантаження. Проте, з огляду на результати дослідження IMpower150, атезолізумаб в комбінації з бевацизумабом і платиновмісною ХТ можна застосовувати замість лоратинібу в 3-й лінії терапії при ALK+ НДРЛ.

Слід пам'ятати, що під час терапії ALK-інгібіторами прогресування захворювання за критеріями RECIST не може бути підставою для зміни лікування. Загалом прогресування може обмежуватися ЦНС (не обов'язково вказує на резистентність; частіше спостерігається на тлі застосування кризотинібу – так звана фармакокінетична резистентність) або бути екстракраніальним (безсимптомним/олігометастатичним або симптомним/поширеним).

У разі прогресування, що обмежується ЦНС, застосовують локальну терапію з продовженням лікування тим самим ALK-інгібітором або переведенням на ALK-інгібітор наступного покоління (якщо пацієнт приймав кризотиніб). При екстракраніальному безсимптомному або олігометастатичному прогресуванні зміна терапії не потрібна; при симптомному або поширеному прогресуванні слід розглянути можливість проведення повторної біопсії або призначення іншого ALK-інгібітора.

Підготував ***Олексій Терещенко***

ТЕЦЕНТРИК®
атезолізумаб

ТЕЦЕНТРИК®
Склад: *діюча речовина:* atezolizumab; 1 флакон (20 мл концентрату для розчину для інфузій) містить 1200 мг атезолізумабу:
Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій. **Показання.** Лікування пацієнтів з місцево поширеною або метастатичною уротеліальною карциномою: яким не можна призначити цисплатинвмісну хіміотерапію або у яких наявне прогресування захворювання під час або після платиновмісної хіміотерапії, або протягом 12 місяців після неоад'ювантної або ад'ювантної хіміотерапії. Лікування пацієнтів з метастатичним недрібноклітинним раком легень (НДКРЛ), у яких спостерігається прогресування захворювання під час або після хіміотерапії, що включає препарати платини. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до атезолізумабу або будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу. **Фармакологічні властивості.** Атезолізумаб є моноклональним антитілом, яке зв'язується з PD-L1 і блокує його взаємодію з рецепторами PD-1 і B7.1. Це вивільняє PD-L1/PD-1 опосередковане пригнічення імунної відповіді, включаючи активацію протипухлинної імунної відповіді без індукування антитіло залежної клітинної цитотоксичності. У пухлинних моделях ізогенних тварин, блокування активності PD-L1 призводило до зменшення пухлинного росту.PD-L1 може експресуватися на пухлинних клітинах і/чи пухлиноінфільтруючих імунних клітинах і може сприяти інгібуванню протипухлинної імунної відповіді у мікросередовищі пухлини. Зв'язування PD-L1 з PD-1 і B7.1-рецепторами, які виявлені на Т-клітинах і антигенпрезентуючих клітинах, призводить до пригнічення цитотоксичної Т-клітинної активності, Т-клітинної проліферації і вироблення цитокінів. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза препарату Тецентрик® становить 1200 мг у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю 60 хвилини кожні 3 тижні до прогресування захворювання або виникнення неприйнятної токсичності. При переносимості першої інфузії усі наступні інфузії можуть бути введені протягом 30 хвилин. Препарат Тецентрик® не слід вводити внутрішньовенно струмино або болюсно. **Побічні реакції.** *Уротеліальна карцинома (Пацієнти з непереносимістю цисплатину, а також з місцево поширеним або метастатичним уротеліальним раком).* Найбільш частими побічними проявами у пацієнтів (≥ 20%) були: втома (52%), зниження апетиту (24%), діарея (24%), нудота (22%). Найбільш поширеними побічними реакціями (≥ 2%) ступеня тяжкості 3–4 були: втома, інфекції сечовивідних шляхів, анемія, діарея, підвищення креатиніну в крові, кишкова непрохідність та ін. *Недрібноклітинний рак легень (НДКРЛ).* Найбільш поширеними побічними реакціями (≥ 20%) були слабкість (46%), зниження апетиту (35%), задишка (32%), кашель (30%), нудота (22%), м'язово-скелетний біль (22%) і запор (20%). Найбільш поширеними побічними реакціями 3–4 ступеня (≥2%) були задишка, пневмоніт, підвищення температури та інші. **Термін придатності**. 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі від 2 до 8 °С в оригінальній упаковці з метою захисту від світла. Не заморожувати. Не струшувати. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Інформацію наведено у скороченому вигляді. Більш детальна інформація щодо медичного лікарського засобу Тецентрик® міститься у інструкції про застосування (затверджена Наказом МОЗ України 20.03.2017 р. № 295; реєстраційне посвідчення №UA/15872/01/01).
Зміни внесені Наказом МОЗ України 24.01.2018 р. № 123

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, факс: +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

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників
Матеріал підготовлено за сприянням ТОВ «Рош Україна»
Для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів або 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

Roche

UA/TCN/1806/0005 (1)

IEPOR
RE Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology NAS of Ukraine

TUMOR & HOST

II INTERNATIONAL CONFERENCE
November 21-22, 2019 | Kyiv, Ukraine

Tumor and Host: Novel Aspects of Old Problem

DEAR COLLEAGUES!

We invite you to the II International Conference "Tumor and Host: Novel Aspects of Old Problem" dedicated to the 120th anniversary of the birth of Academician RE Kavetsky.
The Conference is timed with the 25th anniversary of RE Kavetsky IEPOR membership in the OECI.
Information about the conference program and registration procedure will be available soon at the IEPOR website: http://iepor.org.ua/en/conferences/tumor-host-2019.html

SCIENTIFIC AREAS COVERED BY THE CONFERENCE

- Systemic and tumor metabolism
- Molecular and cellular pathobiology
- Tumor microenvironment
- Inflammation and immune response in cancer
- Cancer prevention and therapy: new technologies and individualization

PARTICIPATION, REGISTRATION AND ABSTRACT SUBMISSION

Form of participation: oral, poster presentation or abstract publication only.
Deadline for the abstract submission — June 1, 2019.
Conference languages are English and Ukrainian.
To participate in the work of the conference, please, register by filling a form and submit an abstract.
Abstracts (in English) will be peer-reviewed and published in the international scientific journal "Experimental Oncology".

REGISTRATION FEE

The registration fee and the abstract publication fee should be paid before June 1, 2019.
The registration fee is 500 UAH, for students and postgraduates — 250 UAH, for the only abstract publication — 120 UAH. For foreign participants the registration fee is 100 USD, paid in UAH.
The registration fee includes full event attendance, publication of one abstract, issued certificate of participation and conference materials.

CONTACT PERSON

Dr. Irina Ganusevich, PhD
E-mail: ieporconference@gmail.com
Tel: +38 (096) 513-71-35

VENUE

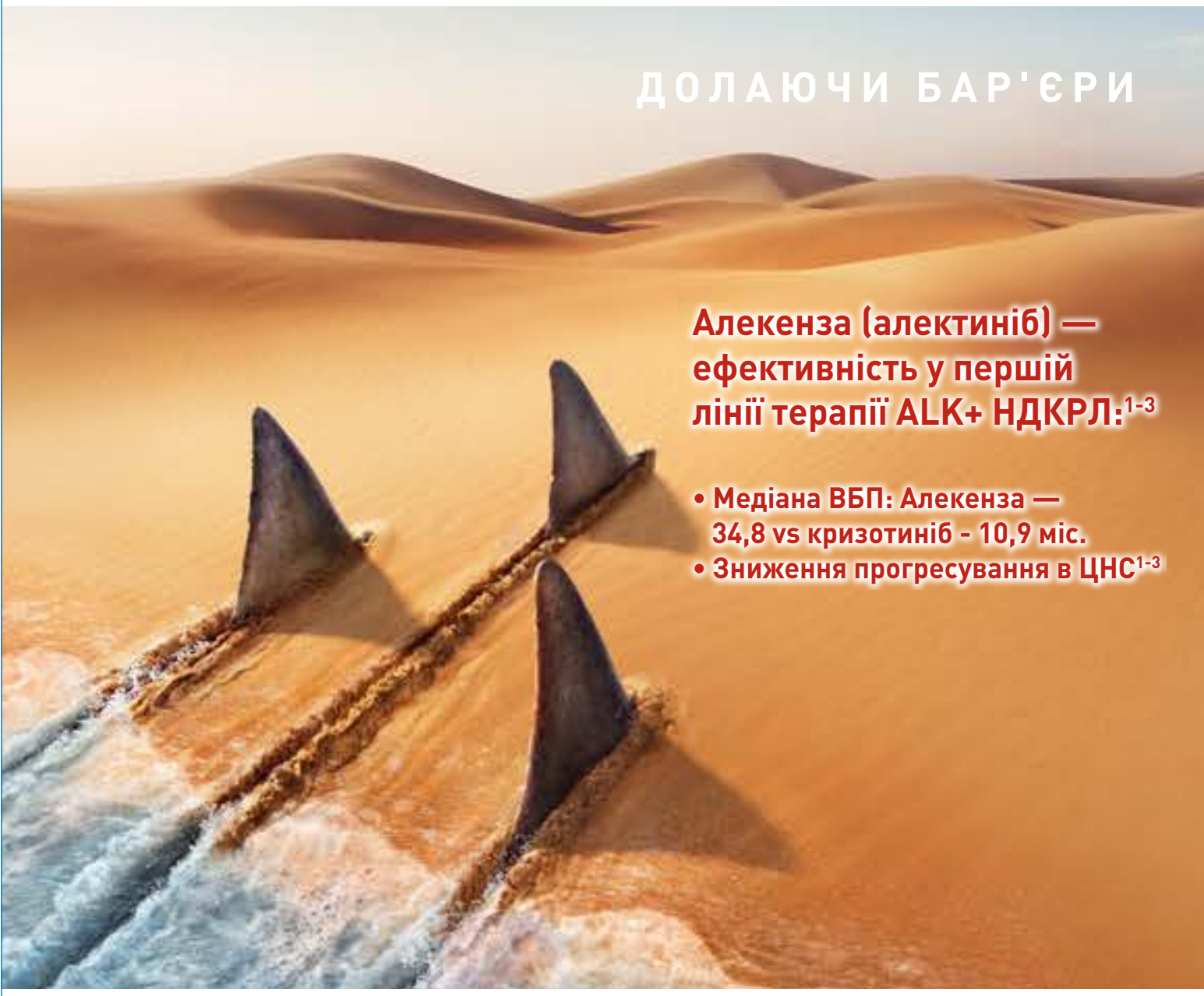
45, Vasylkivska Str, RE Kavetsky IEPOR NASU, Kyiv-03022, Ukraine

We are looking forward to see you in Kyiv!
Kind regards,
Organizing committee

With the support of a Charitable Fund "Unity Against Cancer"

АЛЕКЕНЗА®
алектиніб 150 мг капсули

Roche



ALK — кіназа анапластичної лімфоми; НДКРЛ — недрібноклітинний рак легені; ВБП — виживаність без прогресування; ЦНС — центральна нервова система.

Коротка інструкция для медичного застосування лікарського засобу Алекенза® (Alecensa®)

Склад: *діюча речовина:* alectinib. 1 капсула тверда містить алектинібу 150 мг у формі алектинібу гідрохлориду 61,33 мг. **Лікарська форма.** Капсули тверді. **Показання.** Лікарський засіб АЛЕКЕНЗА® як монотерапія показаний як препарат першої лінії для лікування дорослих пацієнтів з ALK*-позитивним поширеним недрібноклітинним раком легені. Лікарський засіб АЛЕКЕНЗА® як монотерапія показаний для лікування дорослих пацієнтів з ALK-позитивним поширеним недрібноклітинним раком легені, які раніше отримували кризотиніб. * ALK – кіназа анапластичної лімфоми. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до алектинібу або до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу. **Фармакологічні властивості.** Алектиніб є високоселективним і потужним інгібітором тирозинкіназ ALK і RET. Під час доклінічних досліджень інгібування активності тирозинкінази ALK призводило до блокування низхідних сигнальних шляхів, зокрема STAT 3 і PI3K/AKT, та індукування загибелі клітин пухлини (апоптозу). В умовах *in vitro* та *in vivo* алектиніб виявляв активність проти мутантних форм ферменту ALK, зокрема мутацій, що відповідають за резистентність до кризотинібу. Згідно з доклінічними даними, алектиніб не є субстратом р-глікопротеїну, який є ефлюксним транспортером у гематоенцефалічному бар'єрі, а отже, здатний проникати і затримуватися у центральній нервовій системі. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза препарату АЛЕКЕНЗА® становить 600 мг (чотири капсули по 150 мг) 2 рази на добу (загальна добова доза становить 1200 мг) під час прийому їжі. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями (≥20%) були запор (35%), набряки (30%), міалгія (28%) та інші. **Термін придатності.** 3 роки. Зберігати в оригінальній упаковці з метою захисту від світла та вологи при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.
Для розповсюдження в рамках семінарів, конференцій, симпозіумів з медичної тематики.
Детальніша інформація про медичний лікарський препарат Алекенза® міститься в інструкції з медичного застосування, затверджена Наказом МОЗ України № 1979 від 31.10.2018, реєстраційне посвідчення № UA/16997/01/01.
Повідомити про побічні явища під час лікування препаратом ТОВ «Рош Україна» або поскаржитись на якість препарата Ви можете за контактними реквізитами офісу або на електронну адресу: ukraine.safety@roche.com

1.Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 377;9, 2017.
2. Camidge DR, Peters S, Mok T, et al. Updated efficacy and safety data from the global phase III ALEX study of alectinib (AL) versus crizotinib (CZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. Poster presented at: 2018 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; June 1-5, 2018; Chicago, IL. (copy available at https://meetinglibrary.asco.org or at https://medically.roche.com)
3. S. Gadgeel et al. Alectinib versus crizotinib in treatment-naive anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study; Annals of Oncology 29: 2214–2222, 2018

ТОВ «Рош Україна»: Київ, 04070, вул. П. Сагайдачного, 33.
Тел.: +380 (44) 354 30 40, факс: +380 (44) 354 30 41.
www.roche.ua
ukraine.medinfo@roche.com

UA/ALC/1903/0009