

Якість життя онкологічного хворого як важливий критерій прийняття клінічних рішень

Нирковоклітинний рак (НКТ) є найпоширенішою формою злоякісних новоутворень цього органа у всьому світі, він становить майже 4% усіх солідних пухлин. Щороку у світі виявляють близько 300 тис. нових випадків НКТ, а 160 тис. осіб помирають від нього (R.L. Siegel et al., 2020; U. Capitanio et al., 2016). Відповідно до епідеміологічних даних, 16% хворих на НКТ на момент встановлення діагнозу мають віддалені метастази, за наявності яких п'ятирічна загальна виживаність дорівнює 12% (J.J. Huang et al., 2020; R.J. Motzer et al., 2020). За даними бюлетеня Національного канцер-реєстру № 22 «Рак в Україні, 2019-2020», рак нирки діагностовано в 4878 осіб, 1834 українці померли від раку нирки. У великої частини нововиявлених хворих мали місце запущені стадії раку: III – у 16,1%, VI – у 24,4%. Серед хворих із вперше виявленим у 2019 р. раком нирки не прожили 1 року 22,2% пацієнтів.

За останні кілька років відбувся значний прогрес у лікуванні метастатичного НКТ. Після схвалення сунітинібу та пазопанібу для 1-ї лінії терапії хворих на запущений та метастатичний НКТ розпочалася ера інгібіторів тирозинкінази, які впливають на судинний ендотеліальний фактор росту. Поступово удосконалювалися схеми 1-ї лінії терапії, які включали інгібітори контрольних точок, імунотерапевтичні агенти. Крім того, діапазон опцій 2-ї лінії терапії запущеного НКТ також істотно розширився.

У клінічних дослідженнях для оцінювання ефективності різних схем терапії використовують різні кінцеві точки. Вони також відрізняються за частотою загальної відповіді та якістю життя. Основним параметром для оцінювання ефективності терапії у клінічних дослідженнях є загальна виживаність (ЗВ) хворих, однак деякі схеми терапії затверджені на основі виживаності без прогресування (ВБП). Велика кількість досліджень, у яких продемонстровано перевагу у первинній кінцевій точці схеми, що вивчалася, над монотерапією сунітинібом, може ускладнювати вибір оптимальної схеми для конкретного пацієнта у той чи інший період хвороби. У цьому аспекті важливим критерієм, на який слід звернути увагу, є якість життя пацієнтів (J.B. Aragon-Ching, 2021).

У цілому, **терапія раку будь-якої локалізації має бути спрямована на збільшення тривалості і якості життя хворого**. У клінічних дослідженнях найважливішою кінцевою точкою є ЗВ, однак у деяких ситуаціях застосування цього показника для оцінювання ефективності препарату/комбінованої схеми може бути суперечливим, особливо у випадках, коли після прогресування хвороби доступні кілька терапевтичних опцій (M.K. Wilson et al., 2015). Також дослідники користуються такими показниками, як безрецидивна виживаність при

ад'ювантній терапії, частота відповіді, ВБП, однак рівень їх достовірності як заміни кінцевій точці може варіювати залежно від виду раку (S.H. Zhuang et al., 2009).

За останні десятиліття інтерес науковців зріс до такого показника, як якість життя хворого. Якість життя все частіше оцінюють у різних клінічних дослідженнях, особливо які стосуються метастатичного раку, коли більшість пацієнтів є невиліковними, проте існує необхідність у контролі симптомів (P.C. Trask et al., 2009). Особливо важливе оцінювання якості життя при порівнянні різних варіантів лікування, коли різниця показників виживаності чи часу до рецидиву у різних групах є незначною (K. Adamowicz et al., 2017).

Однак складно інтерпретувати якість життя на підставі суб'єктивної оцінки, у разі використання різних опитувальників та узагальнення результатів (T.J. Hwang et al., 2019). Тому адекватна оцінка якості життя вимагає такого ж суворого процесу, як і інші, «традиційні» показники (ЗВ, ВБП чи частота відповіді на лікування). Незважаючи на те що якість життя онкологічних пацієнтів є важливим показником для клінічної онкології, на сьогодні недостатньо досліджень, у яких вивчали б цей аспект.

A. Rizzo та співавт. (2021) опублікували цікаві дані систематичного огляду, у який

було включено 25 клінічних досліджень II та III фази за період з 2010 до 2020 р. У них вивчали протипухлинне лікування у пацієнтів з НКТ (19 з них стосувалися лікування метастатичної хвороби, 6 – ад'ювантної терапії). Як показали результати, у 12 (48%) з 25 публікацій якість життя не входила до кінцевих точок, 9 з них стосувалися лікування метастатичної хвороби, 3 – ад'ювантної терапії. Оцінка якості життя була відсутня у 72,7% (8/11) досліджень, присвячених 1-ї лінії терапії, однак здійснювалася у 6 первинних публікаціях, які стосувалися 1 + 2-ї ліній терапії, 2-ї та наступних ліній терапії. Слід зазначити, що оцінка якості життя не входила до кінцевих точок у 35,3; 33,3 та 100% первинних публікацій, що стосувалися таргетної, імунотерапії та комбінованої імунотерапії відповідно. Частка досліджень, що не включали якість життя як кінцеву точку, була вищою у 2016-2020 рр. (9/13; 69,2%) порівняно з 2010-2015 рр. (3/12; 25%).

За результатами систематичного огляду, у більшості нещодавно оприлюднених досліджень II та III фази, присвячених вивченню протипухлинних агентів при НКТ, відсутні дані про якість життя пацієнтів. Лише у невеликій частині досліджень оцінка якості життя є однією з кінцевих точок. Однак у них спостерігалася

надзвичайна методологічна неоднорідність як щодо використаних інструментів, так і звітності. Таким чином, клінічні онкологи та науковці мають спрямувати свої зусилля на імплементацію єдиної методології оцінювання якості життя та включити її у протоколи клінічних досліджень.

Найближчим часом більш ретельне, постійне та наукове оцінювання якості життя повинне стати пріоритетним компонентом клінічних досліджень в онкології, які також можуть відігравати важливу роль в орієнтації рішень контролюючих органів (R. Mehran et al., 2018; M. Di Maio et al., 2017). Коректне наукове оцінювання якості життя дає можливість обрати протипухлинне лікування не тільки на основі його ефективності, а й з урахуванням найкращого впливу терапії на загальний стан здоров'я пацієнта. Таким чином, якість життя – це важливий критерій у прийнятті клінічного рішення (A. Rizzo et al., 2021).

Результати дослідження CABOSUN

CABOSUN (NCT01835158) – рандомізоване відкрите дослідження II фази, у якому порівнювали ефективність терапії кабозантинібом/сунітинібом у дорослих пацієнтів із запущеним або метастатичним НКТ, котрі раніше не отримували системного лікування. До дослідження були

NCCN

Клінічні настанови для онкологічних пацієнтів

Лікарі онкологічних центрів Національної онкологічної мережі США (NCCN) систематично розробляють клінічні настанови (NCCN Guidelines), що базуються на результатах останніх досліджень і багаторічному досвіді та включають рекомендації експертів щодо скринінгу, діагностики та лікування раку різних локалізацій. Однак сучасний тренд у медицині, який передбачає активну участь пацієнта та його родини у лікувальному процесі, вимагає створення доступного, актуального та достовірного джерела інформації, що буде корелювати з даними доказової медицини. Для цього NCCN створили настанови для пацієнтів і тих, хто їх підтримує (NCCN Guidelines for Patients), у зручному для розуміння форматі, де представлена актуальна інформація, що відповідає клінічним настановам NCCN. На офіційному сайті NCCN у вільному доступі розміщено настанови для пацієнтів, які стосуються раку різних локалізацій, у тому числі раку нирки. У рамках проекту «ОнкоПросвіта», який нещодавно стартував в Україні, настанови щодо раку деяких локалізацій перекладені українською мовою, надруковані та готові до розповсюдження.

Настанови NCCN для пацієнтів представлені у форматі зручного посібника. Посібник, який стосується раку нирки, NCCN розробила спільно з Асоціацією з раку нирки та Фондом урологічної допомоги; він опублікований у 2020 р. Посібник включає кілька розділів, у яких представлена загальна інформація про анатомію та функцію нирок, типи раку нирки (у розділі «Основи раку нирки»), основні методи обстеження пацієнта з раком нирки (у розділі «Діагностика раку нирки»), принципи стадіювання пухлини (у розділі «Стадії раку нирки»), види лікування раку, включаючи хірургічне лікування, таргетну терапію, імунотерапію, а також активне спостереження, термальну абляцію та супровідну терапію (у розділі «Лікування»). У посібнику також описана послідовність лікування кожної стадії раку.

Стратегічно важливим розділом посібника-настанови для пацієнта є розділ «Прийняття рішення щодо лікування». У ньому наголошується, що ухвалення будь-якого рішення має бути зваженим та обдуманим. Пацієнт, що дізнався про свій діагноз, перебуває у стресових умовах. Тому при виборі подальшої тактики важливо спиратися на думку та знання лікаря, власні потреби й очікування, а також почути думку третьої сторони (наприклад, групи підтримки онкологічних хворих тощо). Усебічне вивчення ситуації може допомогти у виборі тактики лікування.

включені пацієнти із проміжним і високим ризиком захворювання (за критеріями IMDC) із загальним статусом за ECOG 0-2, адекватною функцією органів і відсутністю інших неконтрольованих захворювань. У 2018 р. опубліковані основні результати дослідження, які продемонстрували значну перевагу кабозантинібу над сунітинібом за ВБП (медіана ВБП 8,6 міс (95% ДІ 6,8-14,0) проти 5,3 міс (95% ДІ 3,0-8,2)), частотою загальної відповіді (20% (95% ДІ 12,0-30,8) проти 9% (95% ДІ 3,7-17,6)) і ЗВ за період спостереження 34,5 міс (медіана ЗВ 26,6 міс (95% ДІ 14,6 – не досягнуто) проти 21,2 міс (95% ДІ 16,3-27,4); Т.К. Choueiri et al., 2018).

Наприкінці 2020 р. R.C. Chen та співавт. опублікували дані апостеріорного аналізу, які стосувалися виживаності пацієнтів із врахуванням якості життя. Для цього дослідники використовували показник якісно скоригованого часу без симптомів захворювання або проявів токсичності терапії (з англ. Quality-adjusted Time Without Symptoms of disease or Toxicity of treatment – Q-TWiST). Q-TWiST – це міра, яка об'єднує тривалість і якість життя онкологічного пацієнта в єдиний індекс із врахуванням ЗВ, часу до прогресування хвороби без проявів токсичності терапії, часу до прогресування хвороби з ознаками токсичності, зважаючи при цьому на вподобання пацієнта з приводу кожного з цих трьох станів. Всі ці аспекти мають безпосереднє відношення до хворих на запущений НКР. Q-TWiST дає можливість враховувати вподобання пацієнта щодо різних станів здоров'я та визначити користь конкретного лікування у клінічному дослідженні. Q-TWiST пов'язаний зі скоригованим за якістю життя часом, але базується на дискретних станах здоров'я, специфічних для онкології, і зазвичай використовується для оцінювання переваг і ризиків лікування онкологічних станів, включаючи запущений НКР. Оскільки дослідження CABOSUN не включало проспективного аналізу якості життя, пов'язаного зі здоров'ям (з англ. health-related quality of life – HRQOL), апостеріорний аналіз Q-TWiST дає можливість оцінити вплив кабозантинібу та сунітинібу на HRQOL у хворих на запущений НКР із проміжним і високим ризиком, які раніше не отримували системного лікування.

Перед аналізом Q-TWiST для кожної групи пацієнтів визначали середню тривалість трьох взаємовиключних станів здоров'я: 1) час без ознак прогресування хвороби чи токсичності (Time without Symptoms of disease or Toxicity, TWiST); 2) час до прогресування хвороби, але з токсичністю 3-4 ступеня (Toxicity, TOX); 3) час після прогресування хвороби до смерті (Relapse, REL). Далі визначали середню тривалість кожного із цих станів здоров'я та оцінювали їх з погляду переваг для пацієнта (з англ. utility weighting – оцінка/коефіцієнт зваженої користі, при якому 0 балів – це стан, наблизений до смерті, 1 – ідеальний стан здоров'я, при чому TWiST завжди дорівнював 1, TOX та REL – від 0 до 1 з кроком 0,25). Слід зазначити, що стани здоров'я, в яких пацієнт відчуває токсичність 3/4 ступеня (TOX) або прогресування захворювання (REL), мають коефіцієнт зваженої користі <1, але точне значення, що приписується цим станам, може змінюватися відповідно до важливості, яку надає окремий пацієнт уникненню TOX або REL. Наприклад, пацієнт, який бажає продовжувати агресивне лікування, щоб звести до мінімуму ризик прогресування хвороби, визначить високий

коефіцієнт зваженої користі для TOX (наприклад, 0,75) і навпаки, для пацієнта, який бажає мінімізувати токсичність навіть за умови більшого ризику раннього прогресування захворювання, цей показник буде низьким (наприклад, 0,25). Показник Q-TWiST визначали при різних комбінаціях балів TOX та REL.

Результати аналізу показали, що пацієнти, які отримували лікування кабозантинібом, значно довше перебували в стані Q-TWiST порівняно з тими, хто лікувався сунітинібом (317 та 180 днів відповідно). Тривалість періоду TOX у групі кабозантинібу та сунітинібу істотно не відрізнялися (31 та 39 днів відповідно), натомість тривалість REL у групі кабозантинібу була меншою, ніж у групі сунітинібу (154

та 259 днів відповідно). Згідно з подальшими розрахунками, пацієнти з групи кабозантинібу мали значно триваліший період Q-TWiST, ніж в групі сунітинібу, яка відрізнялася на 24-137 днів на користь кабозантинібу (залежно від зваженої користі за TOX та REL).

Таким чином, результати аналізу Q-TWiST доповнюють основні результати CABOSUN щодо ефективності та безпеки терапії, дають можливість сформувати більш повну картину для порівняння впливу кабозантинібу та сунітинібу на якість життя хворого на запущений НКР. Отримані дані можуть бути корисними для онкологів і пацієнтів для прийняття більш зваженого клінічного рішення (R.C. Chen et al., 2020).

Висновки

1. Вивчення якості життя онкологічного пацієнта є важливим напрямом клінічних досліджень.
2. Кількість клінічних досліджень, які включають оцінку якості життя хворих при різних схемах лікування, є недостатньою.
3. Оцінювання якості життя хворих у клінічних дослідженнях дає можливість оптимізувати лікування залежно від потреб самого пацієнта.
4. Необхідно підвищувати обізнаність онкологічних пацієнтів і їхніх близьких щодо сучасних можливостей діагностики та лікування раку.

Підготувала Ілона Цюпа

3

ЗБІЛЬШУЄ ВИЖИВАНІСТЬ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПОШИРЕНИМ РАКОМ НИРКИ

У ПЕРШІЙ І НАСТУПНИХ ЛІНІЯХ ТЕРАПІЇ

КАБОМЕТІКС ▼
(кабозантиніб) таблетки,
вкриті плівковою оболонкою

Показання

Нирковоклітинна карцинома
КАБОМЕТІКС показаний для лікування поширеної нирковоклітинної карциноми у дорослих:

- які раніше не отримували лікування та мають середній або високий ризик;
- після попереднього лікування препаратами, що впливають на фактор росту ендотелію судин.

Інформація про лікарський засіб для використання медичними та фармацевтичними працівниками у професійній діяльності. Кабометікс 20; 40 або 60 мг. Реєстраційне посвідчення UA/16766/01/01, UA/16766/01/02, UA/16766/01/03. Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу КАБОМЕТІКС (CABOMETUX®). Склад. Діюча речовина: кабозантиніб (S)-малат. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить кабозантинібу (S)-малату (еквівалентно кабозантинібу) 20; 40; 60 мг. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакологічні властивості. Фармакокінетика. Механізм дії. Кабозантиніб – низькомолекулярний інгібітор тирозинкінази, що пригнічує множинні рецепторні тирозинкінази (RTKs), які беруть участь у рості пухлин та ангіогенезі, патологічних змінах кісткової тканини, резистентності до лікарських засобів і метастатичному прогресуванні пухлин. Клінічні характеристики. Показання. Поширена нирковоклітинна карцинома (ПНК): у дорослих пацієнтів, які раніше не отримували лікування та мають середній або високий ризик (див. «Фармакодинамічні властивості»); у дорослих пацієнтів після попереднього лікування засобами, які впливають на фактор росту ендотелію судин (VEGF). Гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК) – як монотерапія у дорослих, яких раніше лікували сорафенібом. Спосіб застосування та дози. Лікування препаратом КАБОМЕТІКС повинен призначати і проводити лікар, який має досвід призначення протипухлинних лікарських засобів. КАБОМЕТІКС призначений для перорального застосування. Таблетки ковтають цілими, не подрібнюючи. Пацієнтам не слід вживати їжу за 2 години до і прийняти до 1 години після прийому препарату КАБОМЕТІКС. Дози. Рекомендована доза КАБОМЕТІКСУ для лікування ПНК і ГЦК становить 60 мг 1 раз на добу. Побічні реакції. Найбільш поширеними серйозними побічними реакціями у пацієнтів із ПНК (частота ≥1%) є діарея, артеріальна гіпертензія, зневодження, гіпонатріємія, нудота, зниження апетиту, емболія, стомлюваність, гіпомагніємія, синдром долонно-підшовової еритродизестезії. Інформація про побічні явища – див. Інструкцію, Термін придатності. 3 роки. Умови зберігання. Лікарський засіб не потребує особливих умов зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. «Патеон Франція» / Patheon France.

Для отримання додаткової інформації, будь ласка, зверніться до повної інструкції для медичного застосування лікарського засобу КАБОМЕТІКС 20; 40 або 60 мг, яка знаходиться на сайті: <http://www.drfg.com.ua>.

1. Choueiri TK, Escudier B, Powles T. et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2016; 17(7): 917-27. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Кабометікс 20; 40 або 60 мг. Повний текст інструкції для медичного застосування лікарського засобу КАБОМЕТІКС 20; 40 або 60 мг знаходиться на сайті: <http://www.drfg.com.ua>. 3. Choueiri TK, et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. Journal of Clinical Oncology. 2017; 35(6): 591-597. 4. NCCN Guidelines. Kidney cancer. Version 1.2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf. 5. Albiges L. et al. Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: Immune Checkpoint Inhibition is the New Backbone in 1L Treatment of mRCC. European Urology. 2019; 76: 151-156. 6. Escudier B. et al. Annals of Oncology. 2019. mdz056, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz056>.

Представництво «Іпсен Фарма», Україна, 04119, м. Київ, вул. Дегтярівська, 27Т. Тел.: +38 (044) 502-65-29; www.ipsen.ua.

IPSEN
Innovation for patient care

MOX-UA-000034