

Імуноterapia пацієнтів онкогінекологічного профілю — що нового?

24-25 листопада 2022 року відбувся онкологічний конгрес UpToDate 3.0, у рамках якого, зокрема, було розглянуто сучасні можливості поліпшення результатів протипухлинного лікування в онкогінекології.



Про персоналізацію лікування пацієнток із потрійним негативним раком грудної залози (ПНРГЗ) високого ризику розповів **завідувач хірургічного відділення КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр», кандидат медичних наук Микола Федорович Анікушко.**

— Частка ПНРГЗ складає близько 12% від усіх випадків раку грудної залози (РГЗ). Найчастіше цей підтип

РГЗ зустрічається у пацієнток віком 45-55 років та носіїв мутації *BRCA1*. Для ПНРГЗ характерний агресивний перебіг із високим ризиком розвитку рецидивів, пік яких припадає на 3-й рік після встановлення діагнозу, а також наявність потрійного негативного парадоксу: низька безрецидивна та загальна виживаність (ЗВ) при хорошій відповіді на першу лінію лікування. Найчастіше ПНРГЗ діагностується у пацієнток із прогресуючими пухлинами та частими рецидивами. У 40% випадків ПНРГЗ уражає легені та у 30% — мозок. Цей молекулярний підтип РГЗ вирізняється наявністю великої пухлини, низьким ступенем диференціювання, високою проліферативною активністю та раннім метастазуванням. Відомо, що приблизно у 40% пацієнток з ПНРГЗ, які не досягли повної патоморфологічної відповіді (пПВ) після неoad'ювантної хімотерапії, протягом 3 років виникає рецидив захворювання. Тому основною метою неoad'ювантного лікування ПНРГЗ є досягнення пПВ.

У багатоцентровому подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні ІІІ фази KEYNOTE-355 порівнювали ефективність і безпеку поєднаного використання пембролізумабу з хімотерапією (ХТ) і лише ХТ у пацієнток із місцевим-рецидивуючим нерезектабельним або метастатичним ПНРГЗ, які раніше не отримували лікування. У дослідженні було включено 847 пацієнток віком ≥ 18 років із підтвердженим ПНРГЗ та визначеним статусом експресії ліганда білка програмованої клітинної смерті 1 (PD-L1), зі статусом за ECOG 0-1 та адекватною функцією органів. Учасниць дослідження було рандомізовано у співвідношенні 2:1 у групи лікування пембролізумаб + ХТ (пембролізумаб по 200 мг через кожні 3 тижні + наб-паклітаксел 100 мг/м² площі поверхні тіла у 1-й, 8, 15-й дні 28-денного циклу або паклітаксел 90 мг/м² у 1-й, 8, 15-й дні 28-денного циклу чи гемцитабін 1000 мг/м² + карбоплатин у 1-й та 8-й дні 21-денного циклу) та плацебо + ХТ. У 25% хворих комбінований позитивний бал (CPS) становив < 1 , у 75% ≥ 1 та у 38% ≥ 10 . У пацієнток із CPS ≥ 10 медіана ЗВ складала 23,0 міс у групі пембролізумаб + ХТ (95% довірчий інтервал — ДІ — 19,0-26,3) та 16,1 міс у групі плацебо + ХТ (95% ДІ 12,6-18,8). Пембролізумаб демонстрував перевагу порівняно з плацебо щодо 24-місячної ЗВ (48,2 та 34,0% відповідно). Комбінація з пембролізумабом також виявилась ефективнішою, ніж з плацебо, щодо 12-місячної виживаності без прогресування (ВБП), яка для пацієнток із CPS ≥ 10 складала 39,1 проти 23,0% відповідно. Медіана ВБП становила 9,7 міс у групі пембролізумаб + ХТ та 5,6 міс у групі плацебо + ХТ (95% ДІ 0,49-0,86). Частота об'єктивної відповіді на лікування складала 53% у групі пембролізумаб + ХТ (17% — повна відповідь — ПВ та 36% — часткова відповідь — ЧВ) проти 40% у групі плацебо + ХТ (13% — ПВ та 27% — ЧВ). У пацієнток, у яких отримано відповідь на лікування, медіана тривалості відповіді сягала 19,3 міс для групи пембролізумаб + ХТ проти 7,3 міс для групи плацебо + ХТ.

Побічні явища (ПЯ) 3 ступеня тяжкості та вище виникли у 68% пацієнток групи пембролізумаб + ХТ та 67% — плацебо + ХТ. Імунно-опосередковані ПЯ розвинулися у 26% пацієнток групи пембролізумаб + ХТ та у 6% — плацебо + ХТ. Серед них ПЯ 3 ступеня тяжкості та вище були виявлені у 5% хворих, які отримували пембролізумаб + ХТ, та 0% — плацебо + ХТ (J. Cortes et al., 2020).

Препарат Кітруда® зареєстрований в Україні та у поєднанні з ХТ показаний для лікування пацієнтів з місцевим-рецидивуючим нерезектабельним або метастатичним ПНРГЗ з експресією PD-L1 (CPS ≥ 10), що підтверджено валідованим тестом.

Нещодавно були опубліковані результати дослідження ІІІ фази KEYNOTE-522, у якому оцінювали ефективність застосування пембролізумабу у комбінації з неoad'ювантною ХТ при ранньому ПНРГЗ. У дослідженні було включено 1174 хворих на ПНРГЗ (стадії cT1cN1-2 або cT2-4N0-2) зі статусом за ECOG 0-1, яких було рандомізовано на 2 групи у співвідношенні 2:1. Пацієнти отримували пембролізумаб у дозі 200 мг через кожні 3 тижні (1-ша група) або плацебо (2-га група) + паклітаксел 80 мг/м² 1 раз на 7 днів до 12 введень + карбоплатин АUC (площа під фармакокінетичною кривою, що описує залежність концентрація/час) = 5 1 раз на 3 тижні (4 введення) або карбоплатин АUC = 1,5 1 раз на 7 днів (12 введень) чи пембролізумаб у дозі 200 мг (1-ша група) або плацебо (2-га група) + доксорубіцин 60 мг/м² чи епірубіцин 90 мг/м² + циклофосфамід 600 мг/м² 1 раз на 3 тижні (4 цикли). Через 3-6 тижнів після завершення курсів неoad'ювантної ХТ проводили хірургічне втручання. Всі пацієнти отримували пембролізумаб у дозі 200 мг 1 раз на 3 тижні до 9 циклів в ад'ювантному режимі. Додавання пембролізумабу дозволило значно підвищити частоту досягнення пПВ — на 13,6% — незалежно від експресії PD-L1. При медіані спостереження 39,1 міс медіана ВБП досягнута не була, а 36-місячна ВБП складала 84,5% у групі пембролізумаб + ХТ та 76,8% у групі плацебо + ХТ (P. Schmid et al., 2021).

Отже, застосування пембролізумабу (Кітруда®, компанія «МСД») у поєднанні з ХТ у першій лінії терапії місцево-рецидивуючого нерезектабельного або метастатичного ПНРГЗ з експресією PD-L1 (CPS ≥ 10) зумовлює статистично та клінічно значуще покращення ЗВ та ВБП порівняно із лише ХТ. Профіль безпеки режиму пембролізумаб + ХТ був зівставним з відомими профілями безпеки кожного окремого засобу та з профілями безпеки в інших дослідженнях із застосування пембролізумабу у поєднанні з ХТ.

Використання пембролізумабу (Кітруда®) дозволяє підвищити вірогідність досягнення пПВ після неoad'ювантної ХТ на 14-18% порівняно зі стандартними схемами лікування та згідно з рекомендаціями Національної онкологічної мережі США (NCCN) має розглядатися як стандарт при недостатній відповіді на початкову ХТ у пацієнток з ПНРГЗ.



Головний лікар Лікарні ізраїльської онкології Lisod (м. Київ), доктор медичних наук, професор Алла Борисівна Вінницька представила доповідь «Лікування метастатичного та рецидивуючого раку шийки матки».

— Незважаючи на доступність методів первинної та вторинної профілактики, згідно з даними онкологічної бази GLOBOCAN, у 2020 році в Україні було виявлено 4756 нових випадків раку шийки матки (РШМ), що складає 5,8% від загальної кількості нововиявлених онкологічних захворювань у жінок всіх вікових груп. Смертність таких хворих протягом року від моменту встановлення діагнозу залишається високою та сягає 16%.

Згідно з рекомендаціями NCCN та Європейського товариства медичної онкології (ESMO), основою лікування неоперабельного та/або метастатичного РШМ є паліативна ХТ на основі цисплатину, що застосовується у монорежимі або у комбінації із паклітакселом і бевацизумабом. Що стосується другої та подальших ліній лікування РШМ, то на сьогодні не існує схеми ХТ, яка була б стандартом лікування цієї категорії хворих. Слід зауважити, що результати лікування хворих на метастатичний/рецидивуючий РШМ залишаються незадовільними: ЧВ на комбіновану ХТ на основі препаратів платини становить від 18 до 36% при її призначенні у першій лінії та лише від 5 до 29% при її застосуванні у другій лінії лікування. Медіана ЗВ та ВБП за різними даними сягає 6,1-18,3 міс і 3,2-6,9 міс у першій і 5,0-12,7 та 1,9-5,0 міс у другій лінії лікування відповідно (S. Boussios et al., 2016; C. Marth et al., 2017). Отже, сьогодні існує значна незадоволена потреба у нових варіантах лікування, які б забезпечили тривалу відповідь та мали кращу переносимість, що особливо важливо для пацієнток із рецидивом на тлі або після попередньої лінії лікування,

а також потреба у розумінні біології раку та взаємодії імунної системи з пухлинними клітинами. Перспективною терапевтичною опцією у пацієнток з метастатичним/рецидивуючим РШМ є поєднання ХТ з інгібітором білка програмованої клітинної смерті 1 (PD-1) пембролізумабом.

Ефективність і безпеку застосування пембролізумабу при занедбаному РШМ вивчали у дослідженні ІІ фази KEYNOTE-158. У дослідженні були включені пацієнтки з поширеним РШМ, із прогресуванням захворювання або непереносимістю ≥ 1 лінії стандартного лікування, статусом за ECOG 0-1 і наявністю зразка пухлини для аналізу біомаркерів та відсутністю автоімунних захворювань. Згідно з отриманими результатами, частота об'єктивної відповіді на лікування складала 12,2% у загальній популяції та 14,6% у підгрупі пацієнток із підтвердженою позитивною експресією рецепторів PD-L1. При цьому у 3,7% пацієнток із PD-L1-позитивним статусом вдалося досягнути ПВ на лікування, у 11% — ЧВ та ще у 18,3% — стабілізації захворювання. Медіана тривалості відповіді на терапію пембролізумабом у цій підгрупі не була досягнута і варіювала в межах від 3,7 до 18,7 міс. Медіана ВБП складала 2,1 міс (95% ДІ 2,0-2,2), а 6-місячна ВБП — 25%. Терапія пембролізумабом також покращувала ЗВ у підгрупі пацієнток з PD-L1-позитивним статусом: медіана ЗВ сягала 11 міс (95% ДІ 9,1-14,1), а 6-та 12-місячна ЗВ — 80,2 та 47,3% відповідно.

Профіль безпеки в цілому відповідав такому, що спостерігався у попередніх дослідженнях пембролізумабу у пацієнток з поширеним раком. Найпоширенішими ПЯ будь-якого ступеня тяжкості, які автори пов'язували із досліджуваним лікуванням, були гіпотиреоз, зниження апетиту та втома (H.C. Chung et al., 2019).

На підставі отриманих даних та згідно з наказом МОЗ України від 02.07.2022 № 1142, препарат Кітруда® (пембролізумаб) був зареєстрований для лікування пацієнток із рецидивуючим або метастатичним РШМ у разі прогресування цього захворювання під час або після ХТ, пацієнток із PD-L1-позитивним статусом (CPS ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом.

На конгресі ESMO-2022 повідомили результати дослідження KEYNOTE-826, у якому оцінювали ефективність і безпеку додавання пембролізумабу у дозі 200 мг проти плацебо (обидва через кожні 3 тижні до 35 циклів) до ХТ (цисплатин 50 мг/м² або карбоплатин у дозі, що відповідає АUC=5, у комбінації з паклітакселом 175 мг/м² через кожні 3 тижні до 6 циклів ± бевацизумаб 15 мг/кг маси тіла через кожні 3 тижні) у першій лінії лікування поширеного РШМ. У дослідженні було включено 617 пацієнток із персистуючим, рецидивуючим або метастатичним РШМ і статусом за ECOG 0-1, які раніше не отримували системної ХТ. Допускалося попереднє проведення променевої терапії ± радіосенсибілізуючої ХТ. Комбінація з пембролізумабом забезпечувала довшу ВБП — 10,4 проти 8,2 міс відповідно. У пацієнток із CPS ≥ 1 медіана ВБП складала 10,4 міс у групі пембролізумаб + ХТ та 8,2 міс у групі плацебо + ХТ (відносний ризик — ВР — 0,62; 95% ДІ 0,50-0,77; $p < 0,001$), а у пацієнток із CPS ≥ 10 — 10,4 міс проти 8,1 міс відповідно (ВР 0,58; 95% ДІ 0,44-0,77; $p < 0,001$). Також було повідомлено про статистично значуще підвищення ЗВ у разі використання комбінованої першої лінії терапії з пембролізумабом проти плацебо — 24,4 проти 16,5 міс відповідно. Пембролізумаб демонстрував перевагу порівняно з плацебо щодо 12-місячної ЗВ (74,8 та 63,6% відповідно) та 24-місячної ЗВ (50,4 та 40,4% відповідно). У пацієнток із CPS ≥ 1 медіана ЗВ у групі пембролізумаб + ХТ досягнута не була, а у групі плацебо + ХТ складала 16,3 міс, тоді як 24-місячна ЗВ сягала 53,0 проти 41,7% відповідно (ВР 0,64; 95% ДІ 0,50-0,81; $p < 0,001$). Схожі результати ЗВ було отримано й у пацієнток з CPS ≥ 10 : медіана ЗВ у групі пембролізумаб + ХТ досягнута не була, у групі плацебо + ХТ складала 16,4 міс, а 24-місячна ЗВ сягала 54,4 проти 44,6% відповідно. ПЯ 3-5 ступеня тяжкості виникли у 81,8% із 307 пацієнток групи пембролізумаб + ХТ та у 75,1% із 309 пацієнток групи плацебо + ХТ (ВР 0,58; 95% ДІ 0,44-0,84; $p < 0,001$). Профіль безпеки досліджуваних режимів відповідав відомим профілям кожного з режимів (N. Colombo et al., 2021).

Отримані результати дозволили включити пембролізумаб (Кітруда®) у першу лінію комбінованого лікування метастатичного та рецидивуючого РШМ (NCCN, 2022).

Підготувала **Ольга Гуйванюк**

КЛЮЧ ДО ТРИВАЛІШОГО ЖИТТЯ

ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ з мТНРГЗ*:

48,2% пацієнтів з мТНРГЗ* (PD-L1 CPS \geq 10), які приймали **КІТРУДУ** у поєднанні з хіміотерапією, мали тривалість **ЖИТТЯ ПОНАД 2 РОКИ**¹



* місцево-рецидивуючий нерезектабельний або метастатичний тричі негативний рак грудної залози.

Посилання: 1. Rugo HS, Cortes J, Cescon, et al. KEYNOTE-355: Final results from a randomized, double-blind, phase 3 study of first-line pembrolizumab+chemotherapy versus placebo+chemotherapy for metastatic triple-negative breast cancer. Presented at ESMO 2021.

Компанія МСД не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це передбачено в діючій інструкції для медичного застосування.

Перед застосуванням лікарського засобу, будь ласка, ознайомтесь 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 пембролізумабу 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 сНЛ, РМБСЛ, МСС, 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. Реєстраційне посвідчення: UA/16209/01/01Наказ МОЗ №1142 від 02.07.2022. Термін дії реєстраційного посвідчення: з 02.07.2022 по 02.07.2027.

Матеріал призначений виключно для фахівців сфери охорони здоров'я.

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.

Матеріал затверджений: вересень 2022. Матеріал дійсний до: вересень 2024. Авторські права © [2020] ТОВ «МСД Україна». Всі права захищені.

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-00271