



Керівник медичного центру Олег Спіженко привітав учасників симпозиуму, розповів про історію та досвід клініки, представив доповідь про сучасні методи лікування онкологічних захворювань, які сьогодні доступні пацієнтам.



Про застосування інгібіторів PD-1/PD-L1 у лікуванні уротеліальної карциноми розповів завідувач відділення хіміотерапії Львівського онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру, кандидат медичних наук,

доцент Ярослав Васильович Шпарик.

Як зазначив доповідач, уротеліальна карцинома характеризується високим мутаційним навантаженням, що свідчить про виражену імуногенність пухлини. Уротеліальній карциномі також властива висока експресія PD-L1, яка прямо корелює зі стадією захворювання і ступенем диференціювання пухлини. При зв'язуванні PD-1 з лігандом PD-L1 відзначається зменшення протипухлинної відповіді, натомість медикаментозна блокада PD-1 або PD-L1 забезпечує відновлення цієї відповіді. Ці факти обґрунтовують ефективність застосування анти-PD-1/PD-L1 інгібіторів контрольних точок при поширеному уротеліальному раку.

На сьогодні розроблені моноклональні антитіла проти PD-1 (ніволумаб і пембролізумаб) і проти PD-L1 (атезолізумаб, дурвалумаб та авелумаб). У першій лінії терапії уротеліального раку (за умови неможливості призначення ХТ препаратами платини) у хворих із позитивною експресією рецепторів PD-L1 застосовують атезолізумаб і пембролізумаб.

У дослідженні IMvigor210 атезолізумаб, який призначали у першій лінії терапії пацієнтам із місцевопоширеною або метастатичною уротеліальною карциномою, які не могли отримувати цисплатин, забезпечив об'єктивну відповідь у 23%, повну відповідь – у 9% хворих. При медіані спостереження 17,2 міс медіана тривалості відповіді не була досягнута.

IMvigor211 – рандомізоване дослідження III фази, в якому здійснили порівняння ефективності атезолізумабу і хіміотерапії (ХТ) у пацієнтів з уротеліальною карциномою, яка прогресувала після ХТ на основі препарату платини. Після 17,3 міс спостереження загальна виживаність (ЗВ) становила 8,6 міс у групі атезолізумабу та 8,0 міс у групі ХТ (зниження ризику смерті на 15%, $p=0,038$). Медіана тривалості відповіді на лікування у пацієнтів, які отримували атезолізумаб, становила 21,7 міс порівняно з 7,4 міс у хворих групи ХТ. На момент закінчення збору даних у більшості (63%) пацієнтів, у яких досягнута відповідь на лікування атезолізумабом, вона зберігалася, натомість у групі ХТ було лише 21% таких хворих.

Таким чином, у пацієнтів із місцевопоширеною або метастатичною уротеліальною карциномою, в яких захворювання прогресувало на тлі або після завершення ХТ на основі препарату платини, атезолізумаб

значно подовжує ЗВ і виживаність без прогресування (ВБП), а також збільшує частоту і тривалість відповіді на лікування.

Загалом імунотерапевтичні препарати мають кращий профіль безпеки порівняно з цитотоксичною ХТ. Атезолізумаб (блокатор PD-L1) має менший потенціал індукції небажаних імунних реакцій порівняно з пембролізумабом (блокатором PD-1), оскільки він не пригнічує інший ліганд PD-1 – PD-L2.

Імунотерапевтичні препарати відновлюють протипухлинний імунітет. Механізм їх дії кардинально відрізняється від такого цитотоксичних агентів. Через це у деяких пацієнтів на початкових етапах лікування анти-PD-1/PD-L1 препаратами може спостерігатися псевдопрогресування – збільшення об'єму наявних вузликів (або поява нових вузликів при зменшенні чи стабілізації наявних) унаслідок запальної інфільтрації та/або некрозу.

У дослідженнях, у яких здійснювали порівняння ефективності імунотерапії та ХТ, криві виживаності починали розходитись через 6-12 міс, і з часом різниця на користь імунотерапії збільшувалася. Це свідчить про доцільність підтримувального лікування імунотерапевтичними препаратами за умови збереження клінічної користі, яка може проявлятися покращенням загального самопочуття та якості життя пацієнта навіть у випадку радіологічного прогресування. Важливо, що позитивні ефекти імунотерапії зберігаються у разі її припинення, на відміну від традиційної ХТ.



Провідний клінічний онколог МЦ «Клініка Спіженко» Тетяна Володимирівна Рослякова поділилася власним досвідом застосування атезолізумабу в лікуванні РЛ.

Пацієнт Н., 57 років, у липні 2017 р. у тяжкому стані був госпіталізований в одну з лікарень м. Харкова з підозрою на інсульт. За даними анамнезу, пацієнт курив протягом 30 років; останні 3 роки не курить; за тиждень до госпіталізації спостерігалася слабкість у нижніх кінцівках. У ході діагностичного пошуку пацієнту проведено комп'ютерну томографію (КТ) органів грудної порожнини, за результатами якої виявлено новоутворення у лівій легені. Діагноз при виписці – рак лівої легені, метастази у головному мозку (>6 вузликів) та базальних відділах лівої легені.

На момент звернення у МЦ «Клініка Спіженко» (серпень 2017 р.) пацієнт не міг самостійно пересуватися і мав порушення свідомості. За результатами обстеження встановлено діагноз центрального раку лівої легені T2N3M1 з множинним метастазуванням у головний мозок.

З огляду на тяжкі неврологічні симптоми на першому етапі лікування була проведена паліативна дистанційна променева терапія головного мозку із сумарною вогнищевою дозою 30 Гр (фракціями по 3 Гр) на тлі дексаметазону. Крім того, взято біопсію надключичного лімфовузла для проведення гістологічного та імуногістохімічного досліджень.

Імуноterapia в лікуванні злоякісних новоутворень: теорія та досвід

Імуноterapia – найбільш прогресивний напрям сучасного лікування злоякісних новоутворень. Саме імунотерапії раку був присвячений симпозиум, який організували Громадська спілка «Українська асоціація міждисциплінарної медицини», медичний центр «Клініка Спіженко» та фармацевтична компанія Roche. Захід відбувся 5 жовтня цього року. Головною темою обговорення були підходи у лікуванні онкологічних хворих, досягнення імунотерапії, а також практичний досвід застосування імунотерапевтичного препарату Тецентрик® (атезолізумабу) у лікуванні раку легені (РЛ).

На підставі результатів цих досліджень пухлини (аденокарцинома EGFR-, ALK-, PDL+) після променевої терапії консиліум рекомендував подальше лікування за однією зі схем: монотерапія пембролізумабом чи комбінована ХТ (паклітаксел + карбоплатин) + бевацизумаб (Авастин®) або курс поліхіміотерапії.

Під час 5-го курсу ХТ пацієнт почав отримувати атезолізумаб. На конгресі Європейського товариства медичної онкології (ESMO) були представлені результати дослідження IMpower150, в якому додавання атезолізумабу до бевацизумабу та ХТ (паклітаксел + карбоплатин) у першій лінії терапії значно покращувало ВБП та ЗВ у пацієнтів із метастатичним неплоскоклітинним недрібноклітинним раком легені (НДКРЛ).

За результатами МРТ головного мозку, проведеної після 6 введень атезолізумабу (квітень 2018 р.), прогресування захворювання не виявлено. За даними КТ об'ємне утворення у проекції кореня лівої легені чітко не визначається, ознак прогресування немає.

У пацієнта станом на кінець вересня 2018 р. (після 10 введень атезолізумабу) вторинні зміни у головному мозку не визначаються, наявні КТ-ознаки вторинної лімфоаденопатії середостіння, новоутворення у правій наднирковій залозі (ймовірно, метастаз). Загальний клінічний стан пацієнта задовільний, зберігається висока якість життя.

Доповідач після того, як представила клінічний випадок аудиторії, звернулася до присутніх із проханням висловити пропозиції стосовно подальшого ведення пацієнта. На думку Б. Зарича, з огляду на наявність метастазів вже на момент встановлення діагнозу, відсутність симптомів та хороший функціональний стан більш доцільною є консервативна тактика з продовженням імунотерапії атезолізумабом. Я.В. Шпарик погодився з колегою і рекомендував проводити контрольні візуалізуючі обстеження з меншою частотою, ніж раніше. Підтримувальну терапію атезолізумабом слід продовжувати якомога довше, доки у пацієнта зберігається клінічна користь.



Керівник відділу діагностики та лікування раку легені Науково-дослідного інституту легеневи хвороб Воеводини (Сербія), доктор медичних наук Боян Зарич розповів про застосування атезолізумабу у другій лінії терапії РЛ.

Він наголосив, що впровадження імунотерапії у клінічну практику повністю змінило парадигму онкології. Досвід застосування імунотерапевтичних препаратів показав, що відповідь на таке лікування не можна оцінювати за традиційними критеріями (наприклад, RECIST). Дуже важливим є відбір пацієнтів, які можуть отримати максимальну користь від імунотерапії, при цьому її тривалість має бути більшою порівняно з ХТ. Профіль побічних ефектів імунотерапії також істотно відрізняється від такого ХТ, що зумовлює необхідність у зміні

підходів у спостереженні пацієнтів на тлі лікування.

Дослідження ОАК, якому була присвячена основна частина доповіді, включило 1225 пацієнтів із місцевопоширеним або метастатичним НДКРЛ, які раніше отримали принаймні 1-2 лінії ХТ. Хворих рандомізували на дві групи у співвідношенні 1:1. Перша група отримувала атезолізумаб внутрішньовенно 1200 мг кожні 3 тижні, 2-га – доцетаксел 75 мг/м² кожні 3 тижні.

Первинною кінцевою точкою була оцінка ЗВ в усій популяції пацієнтів та підгрупах залежно від рівня експресії PD-L1 $\geq 1\%$ в імунних і пухлинних клітинах. Вторинні кінцеві точки включали частоту об'єктивної відповіді, ВБП, тривалість відповіді та безпеку.

Первинний аналіз даних 850 пацієнтів показав збільшення ЗВ на 27% у пацієнтів, які отримували атезолізумаб, порівняно з групою доцетакселу, незалежно від рівня експресії PD-L1 (зокрема, з експресією <1%).

Медіана загальної тривалості життя у загальній популяції пацієнтів становила 13,8 міс у групі атезолізумабу і 9,6 міс у групі доцетакселу. Більша перевага у покращенні ЗВ спостерігалася у пацієнтів із максимальною експресією PD-L1 (медіана 20,5 міс проти 8,9), але навіть у PD-L1-негативних пацієнтів на тлі прийому атезолізумабу ЗВ була на 25% більшою, ніж у групі доцетакселу (12,6 проти 8,9 міс відповідно). Перевага стосовно ЗВ не залежала від даних гістологічного висновку; показники ЗВ покращились у пацієнтів як із плоскоклітинним, так і з неплоскоклітинним НДКРЛ.

Оновлені дані дослідження ОАК, опубліковані у серпні 2018 р., повністю підтвердили результати первинного аналізу. Покращення показників ЗВ у результаті лікування атезолізумабом зберігалось в усіх підгрупах пацієнтів, крім хворих із мутаціями гена EGFR. Дворічна ЗВ становила 31% у групі атезолізумабу проти 21% у групі доцетакселу. У пацієнтів із метастазами у головному мозку на момент включення атезолізумабу знижував ймовірність появи нових вузликів. Атезолізумаб також продемонстрував сприятливий профіль безпеки у разі тривалого застосування: частота небажаних подій 3-4 ступеня була значно нижчою у групі імунотерапії порівняно з групою ХТ (14,9 проти 42,4% відповідно). Крім відомих сприятливих прогностичних факторів, таких як неплоскоклітинна гістологія пухлини, жіноча стать і хороший функціональний стан (ECOG 0), показники довготривалої виживаності значно покращувались у пацієнтів, які продовжували лікування атезолізумабом після прогресування захворювання.

Доповідач звернув увагу на те, що криві виживаності у групах атезолізумабу та доцетакселу починали розходитись після 3-6 міс лікування. Це підтверджує важливість продовження імунотерапії, навіть якщо протягом цього періоду у хворого не було досягнуто радіологічної відповіді. Більш того, так зване гіперпрогресування пухлини на тлі імунотерапії, що спостерігається тільки у пацієнтів молодого віку, свідчить про активізацію імунітету та розвиток вираженої запальної реакції.

Підготувала Олена Михайленко