

# Імуноterapia при недрібноклітинному раку легені — ЩО НОВОГО?

20-29 травня відбувся мультидисциплінарний конгрес з міжнародною участю «Рак у молодих пацієнтів – проблеми профілактики, скринінгу, лікування, реабілітації», у рамках якого було обговорено найактуальніші медичні та біологічні проблеми, а також соціальне значення злоякісних пухлин у молодого населення України.

Серед усіх злоякісних новоутворень рак легені залишається провідною причиною захворюваності та смертності, що зумовлює необхідність активного пошуку нових підходів до його лікування. Впровадження у клінічну практику інгібіторів контрольних точок зумовило значні зміни у лікуванні багатьох злоякісних новоутворень, у тому числі й раку легені.



Про значення пембролізумабу в першій лінії терапії пацієнтів із раком легені розповів завідувач відділення торакальної хірургії для дорослих КНП «Київська міська клінічна лікарня № 17», кандидат медичних наук Віталій Валерійович Соколов.

Медіана загальної виживаності (ЗВ) при раку легені пов'язана з його клінічною та патоморфологічною стадією (за системою стадіювання TNM). Якщо при I стадії 5-річна ЗВ становить 68-92%, то при прогресуванні захворювання вона істотно зменшується. Так, при II стадії раку легені ЗВ складає 53-60%, при III – 13-36%, а при IV – 0-10% (P. Goldstraw et al., 2016). Широкий діапазон ЗВ при I стадії раку легені зумовлений можливою наявністю пухлини розміром >4 см (T2b >4 см; TNM, версія 8), що є додатковим фактором ризику метастазування, за рахунок чого ЗВ знижується до менш ніж 70%. При підтвердженню злоякісного новоутворення легені невеликого розміру крім морфологічної верифікації рекомендується проведення позитронно-емісійної томографії. Цей метод дає змогу виявити уражені бронхолегеневі лімфатичні вузли, що водночас із такими факторами, як гістологічний тип аденокарцинома, пухлина розміром >3 см та її центральне розташування, є додатковим показанням до проведення інвазивного стадіювання.

Найбільше протиріччя щодо тактики ведення пацієнтів сьогодні виникає при виявленні IIIA стадії (N2) недрібноклітинного раку легені (НДРЛ), яка характеризується залученням у процес лімфатичних вузлів середостіння.

Нещодавно на 101-й щорічній конференції Американської асоціації торакальних хірургів (AATS) були представлені результати дослідження, які продемонстрували переваги сегментектомії порівняно з лобектомією при периферичному НДРЛ малого розміру (інвазивна периферична карцинома ≤2 см, солідна частина/пухлина >0,5 см). Так, 5-річна ЗВ у групі сегментектомії становила 94,3 проти 91,1% у групі лобектомії, а 5-річна виживаність

без прогресування (ВБП) – 88,0 проти 87,9% відповідно. При цьому функція зовнішнього дихання знижувалась меншою мірою у хворих, яким була проведена сегментектомія (середнє зниження об'єму форсованого видиху за 1 с через 6 міс складало 10,4 проти 13,1%, а через 12 міс – 8,5 проти 12,0% у групах сегментектомії та лобектомії відповідно; H. Asamura et al., 2021).

У дослідженнях EORTC08941 (2007) та ESPATUE (2015) не виявлено переваги хірургічного лікування над променевою терапією та над хіміопроменевою терапією у пацієнтів із ураженням лімфатичних вузлів середостіння (J.P. Van Meerbeeck et al., 2007; W.E. Eberhardt et al., 2015).

Метааналіз 13 рандомізованих контрольованих досліджень продемонстрував перевагу неoad'ювантної хіміотерапії (ХТ) при НДРЛ (W.A. Song et al., 2015). При цьому комбінована хіміопроменева неoad'ювантна ХТ не покращує виживаність пацієнтів та зумовлює більшу кількість побічних ефектів, ніж неoad'ювантна ХТ при IIIA стадії НДРЛ (A. Asad et al., 2012).

Дані мережевого метааналізу показали, що оптимальною схемою лікування НДРЛ IIIA стадії (N2) є неoad'ювантна ХТ + хірургічне втручання + ад'ювантна ХТ (Zhao et al., 2019). Це дає змогу оцінити біологічні властивості пухлини, чутливість та резистентність до лікарських засобів на основі рентгенологічної гістологічної відповіді та пухлинних маркерів у крові, забезпечує ранній вплив на мікрометастази та дозволяє провести відбір хворих із низькою функціональною здатністю.

Якщо при I стадії раку легені на сьогодні лікування залишається суто хірургічним, то у разі прогресування хвороби хірургічного втручання вже недостатньо. Революційними препаратами у лікуванні раку легені стали моноклональні антитіла – інгібітори імунних контрольних точок, зокрема блокатори білка програмованої клітинної смерті 1 (PD-1) та його ліганда – PD-L1. Представником цієї групи препаратів є пембролізумаб (Кітруда® компанії MSD). Ефективність пембролізумабу у пацієнтів із раком легені була підтверджена у рандомізованому дослідженні III фази KEYNOTE-024. У ньому взяли участь 305 пацієнтів із метастатичним НДРЛ

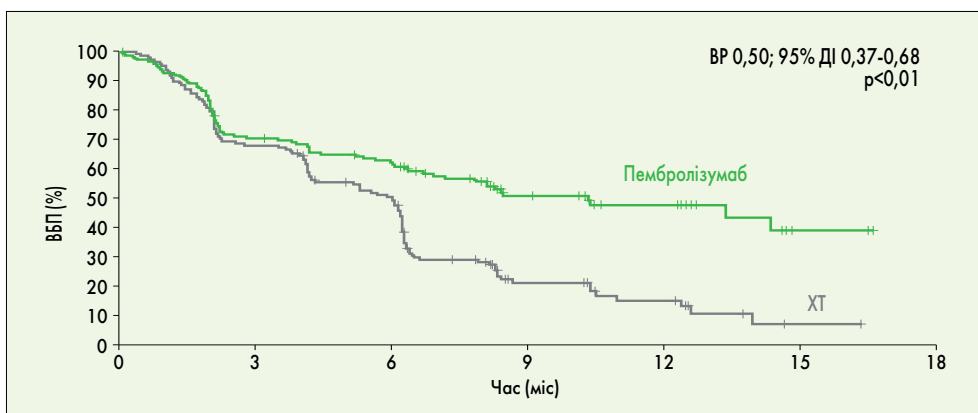


Рис. 1. ВБП у дослідженні KEYNOTE-024

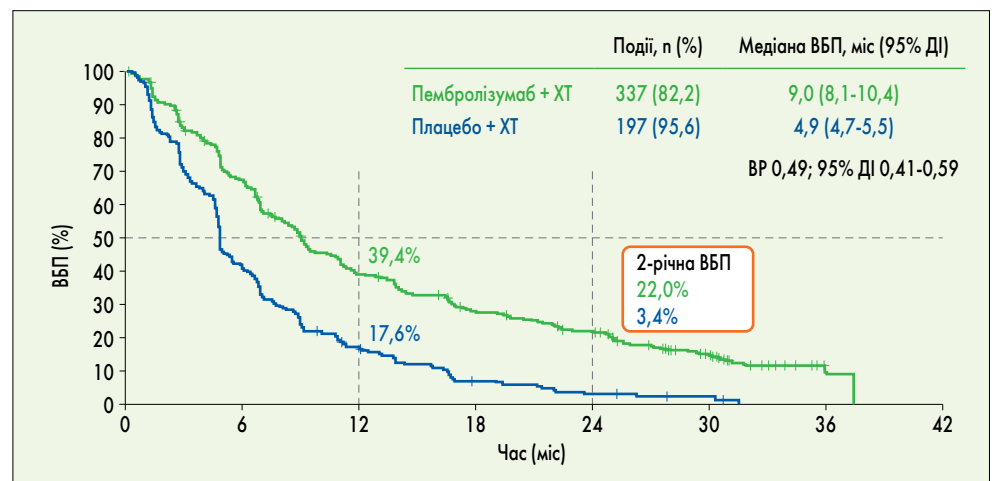


Рис. 2. 2-річна ВБП у загальній популяції хворих дослідження KEYNOTE-189

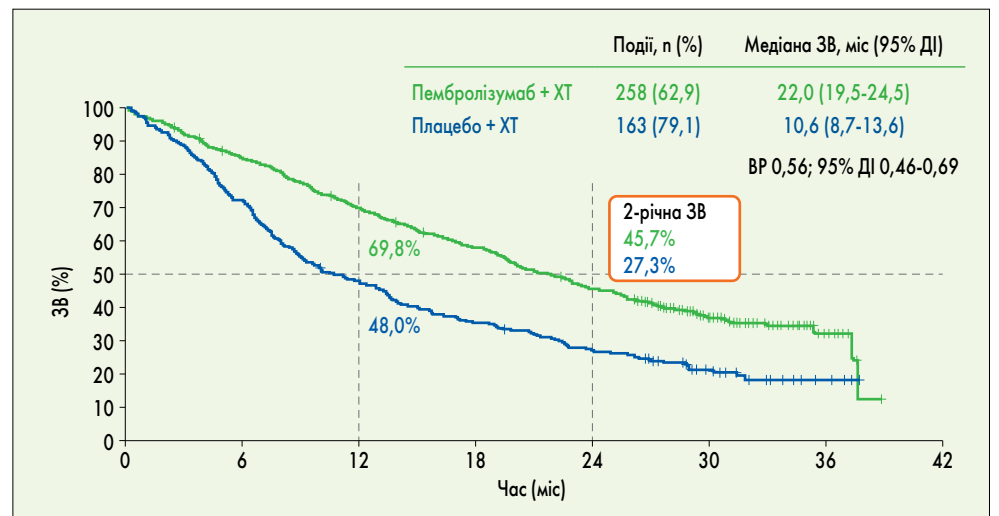


Рис. 3. 2-річна ЗВ у загальній популяції хворих дослідження KEYNOTE-189

з високим рівнем експресії PD-L1. Так, при медіані спостереження 11,2 міс ВБП складала 10,3 міс (95% довірчий інтервал – ДІ – 6,7 – не досягнуто) у групі пембролізумабу та лише 6,0 міс (95% ДІ 4,2-6,2) у групі ХТ (рис. 1). Частота об'єктивної відповіді на лікування була майже вдвічі вищою у групі пембролізумабу, ніж у групі ХТ (44,8 проти 27,8%; M. Reck et al., 2016).

На конференції AATS у 2020 р. були представлені результати дослідження, у якому вивчали ефективність неoad'ювантної імунотерапії пембролізумабом у пацієнтів із резектабельним НДРЛ ІВ-IIIА стадії. Згідно з дизайном, пацієнти отримували 2 цикли пембролізумабу (200 мг) до операції, а після хірургічного втручання їм призначали ад'ювантну ХТ з променевою терапією або без неї та 4 цикли пембролізумабу (200 мг). У 25 із 35 включених у дослідження пацієнтів проведено оперативне лікування. У всіх оперованих пацієнтів було досягнуто анатомічної резекції R0 з медіастинальною лімфодисекцією. Патогістологічна відповідь була отримана у 20 (80%) з 25 пацієнтів, виражена патогістологічна відповідь – у 7 (28%) з 25.

На сьогодні для підтвердження безпеки й ефективності імунотерапії пембролізумабом у комбінації з ХТ в неoad'ювантному режимі та продовження терапії пембролізумабом в ад'ювантному режимі

у пацієнтів із резектабельним НДРЛ ІІ-ІІІВ стадії (T3N2M0) триває дослідження III фази KEYNOTE-671.

Пембролізумаб залишається стандартом лікування метастатичного НДРЛ IV стадії, що підкріплено остаточними результатами подвійного сліпого рандомізованого дослідження III фази KEYNOTE-189. У пацієнтів, які завершили 35 циклів введення пембролізумабу (близько 2 років), а це 56 із 410 хворих у групі пембролізумабу + ХТ, об'єктивна відповідь складала 85,7% (у 4 – повна відповідь, у 44 – часткова та у 8 – стабілізація захворювання), а медіана ЗВ досягнута не була. При медіані спостереження 31 міс (26,5-38,8 міс) були отримані достовірно кращі показники ВБП (відносний ризик – ВР – 0,49; 95% ДІ 0,41-0,59; p <0,001) та 2-річної ЗВ (ВР 0,56; 95% ДІ 0,46-0,69; p <0,001). 2-річна ЗВ складала 45,7% в групі пембролізумабу + ХТ та 27,3% в групі плацебо + ХТ, 2-річна ВБП – 22,0 та 3,4% відповідно (рис. 2-3). Позитивний вплив пембролізумабу на ЗВ був продемонстрований у всіх групах, незалежно від рівня експресії PD-L1, проте кращі показники отримано у пацієнтів з PD-L1 TPS ≥50% (D. Rodriguez-Abreu et al., 2020).

Отже, лікувальний алгоритм при раку легені передбачає насамперед проведення

Продовження на стор. 6.

## Імуноterapia при недрібноклітинному раку легені — що нового?

Продовження. Початок на стор. 5.

геномного тестування та оцінки PD-L1 статусу. При виявленні геномних таргетних змін призначають відповідні таргетні препарати. У разі відсутності геномних таргетних змін та експресії PD-L1  $\geq 50\%$  рекомендована монотерапія пембролізумабом, а за відсутності геномних таргетних змін та PD-L1 статусу  $< 50\%$  — пембролізумаб + ХТ. Лікування при IA стадії НДРЛ залишається суто хірургічним, при IB-IIIА стадії (N2) дослідження II фази демонструють обнадійливі результати застосування пембролізумабу в неoad'ювантному режимі, а при IIIВ-IVстадіях пембролізумаб залишається стандартом першої лінії моно- або комбінованої терапії.



**Завідувачка відділення хіміотерапії Клініки Співенко, кандидат медичних наук Наталя Юривна Лісовська** розповіла про дані щодо лікування раку легені, представлені на Всесвітній конференції з раку легені (WCLC-2020).

— Сучасні стандарти медикаментозного лікування раннього та місцевопоширеного НДРЛ передбачають проведення системної терапії починаючи з IB стадії захворювання. Ад'ювантна ХТ рекомендована пацієнтам із НДРЛ IB стадії, які належать до групи високого ризику, або після резекції R1. Ад'ювантна хіміопроменева терапія є стандартом лікування пацієнтів із резектабельним НДРЛ I-II стадії, при цьому ХТ проводять паралельно або після променевого лікування. Пацієнтам з місцевопоширеним потенційно резектабельним НДРЛ II-III стадії рекомендована неoad'ювантна хіміопроменева терапія (NCCN, 2021). У разі виявлення мутації гена рецептора епідермального фактора росту (*EGFR*) та при неможливості отримувати чи неефективності платиновмісної ХТ рекомендоване призначення осимертинібу. Нині триває дослідження III фази ALINA, у якому вивчають ефективність застосування алектинібу порівняно з платиновмісною ХТ як ад'ювантного лікування для пацієнтів з ALK-позитивним НДРЛ IB-IIIА стадії. На підставі результатів дослідження PACIFIC імуноterapia моноклональним антитілом дурвалумабом ввійшла до стандартів лікування пацієнтів з нерезектабельним НДРЛ IIIА стадії, у яких не досягнута відповідь на хіміопроменево лікування.

Окремо варто звернути увагу на наявність імуномодуючих ефектів променевої терапії. Зокрема, це зменшення об'єму пухлини, посилення експресії антигенів, таких як PD-L1, головний комплекс гістосумісності (МНС) та молекули міжклітинної адгезії (ICAM), на пухлинних клітинах, посилення секреції цитокінів тривоги, а саме інтерферону гамма, фактора некрозу пухлини альфа та інтерлейкіну-1b, залучення більшої кількості антигенспецифічних Т-лімфоцитів у клітину, покращення антигенпрезентуючої функції дендритних клітин, зменшення пулу

супресорних Т-клітин, підвищення активності пухлиноасоційованих макрофагів і відсутність загальної імуносупресивної відповіді.

Диференційований підхід до вибору варіанта системного лікування метастатичного НДРЛ забезпечується попередньо проведеним молекулярним тестуванням з метою виявлення тих чи інших мутацій та оцінкою PD-L1 статусу. Визначення PD-L1 статусу необхідне незалежно від гістологічного підтипу НДРЛ, імуноterapia в першій лінії у поєднанні з ХТ рекомендована навіть при негативному PD-L1 статусі за умови хорошого стану пацієнта за шкалою EGOC та відсутності протипоказань до її проведення. У разі помірної експресії PD-L1 ( $\geq 1-49\%$ ) перевагу надають комбінованим режимам (імуноterapia + ХТ), а при високопозитивному PD-L1 статусі пухлини передусім розглядають варіант імуноterapi в монорежимі.

У рекомендаціях NCCN наголошується на необхідності проводити широке молекулярне профілювання для виявлення таргетних мутацій і маркерів чутливості до імуноterapi, що особливо актуально для пацієнтів молодого віку. Алгоритм ведення пацієнтів із поширеним плоскоклітинним і непласкоклітинним НДРЛ передбачає тестування на визначення статусу PD-L1. Так, при непласкоклітинному НДРЛ та відсутності драйверних мутацій, а також при плоскоклітинному НДРЛ та PD-L1  $\geq 50\%$  як перша лінія лікування рекомендована монотерапія пембролізумабом, а при PD-L1  $\geq 1-49\%$  — пембролізумаб + ХТ. У разі виявлення драйверних мутацій при непласкоклітинному НДРЛ лікування розпочинають із призначення відповідних таргетних препаратів, а при їх недостатній ефективності як другу лінію лікування розглядають призначення імуноterapi залежно від PD-L1 статусу.

Показання до застосування інгібіторів PD-1 продовжують розширюватись. Сьогодні тривають дослідження III фази, такі як KEYNOTE-012, в якому вивчають призначення пембролізумабу (*Кітруда*® компанії MSD) з хіміопроменевою терапією та з наступним прийомом пембролізумабу з олапарином або без нього при НДРЛ III стадії. У дослідженні KEYNOTE-867 вивчають ефективність та безпеку стереотаксичної променевої терапії з пембролізумабом та без нього у дорослих пацієнтів з неоперабельним за медичними показаннями НДРЛ I або IIА стадії.

Таким чином, за результатами клінічних досліджень імуноterapia після провідне місце як перша лінія лікування метастатичного НДРЛ. Оскільки дослідження тривають, очікується подальше розширення показань до застосування імуноterapi для лікування ранніх стадій НДРЛ, в поєднанні з хіміопроменевою терапією при III стадії та з радіохірургією при I-IIА стадії.

Слід нагадати, що для встановлення когорт пацієнтів, які найкраще відповідатимуть на лікування, та для стратифікації ризиків імуноterapi важливим є визначення предиктивних біомаркерів.

Підготувала **Ольга Нестеровська**



## РЕЛІЗ



### Безкоштовне лікування раку можливе: розпочав роботу чат-бот «Лікуйся» для онкохворих

Рак — друга за частотою причина смертності у світі. Україна належить до країн із високим рівнем захворюваності на рак: згідно з даними Держстату, у 2020 р. близько 78 тисяч осіб померли, а 140 тисяч пацієнтів дізнаються про хворобу щороку. Найпоширенішим онкологічним захворюванням в Україні є рак грудної залози: кожна 8-ма жінка стикається із цим діагнозом. Попри це, за даними «ІНДЕКС ЗДОРОВ'Я. Україна — 2019», жінки частіше відмовляються від лікування через нестачу коштів, ніж чоловіки. Пацієнти, які дізнаються про діагноз, налякані та дезорієнтовані в інформації. У такій ситуації потрібен простий і чіткий інструмент, що допоможе з'ясувати, які послуги клініки оплачує Національна служба здоров'я України, а які повинен оплатити сам пацієнт.

Пацієнтські організації запустили чат-бот «Лікуйся», який зорієнтує в безкоштовних медичних послугах усіх, хто зіткнувся з діагнозом рак грудної залози.



Telegram чат-бот «Лікуйся» представили у прес-центрі Українського кризового медіа-центру. Його мета — надати в доступній формі пацієнтам з онкологічними захворюваннями необхідну інформацію щодо лікування в межах Програми медичних гарантій. Реалізували проект ГО «Ліки Контроль» та ГО «Афіна. Жінки проти раку» за підтримки USAID/UK aid проекту «Прозорість та підзвітність у державному управлінні та послугах/TAPAS» і за сприяння Міністерства цифрової трансформації України.

«Наша організація «Ліки Контроль» вже не один рік працює над покращенням доступу до якісних, безпечних та ефективних лікарських засобів. Проте зараз ми бачимо також потребу в донесенні інформації про безкоштовні послуги та лікарські засоби для боротьби з раком, який щороку забирає десятки тисяч життів в Україні. Для якісного втілення чат-бота ми проаналізували великий масив даних: реєстри закладів охорони здоров'я, договори Національної служби здоров'я України із онколікарнями тощо. Проте наша головна мета — донести до хворих на рак, що не потрібно складати руки, бо є реальні та доступні можливості для лікування, — розповіла голова ГО «Ліки Контроль» **Наталія Гуран**.

Чат-бот «Лікуйся» — це інструмент у месенджері Telegram, який допоможе кожному, хто зіткнувся з діагнозом рак грудної залози, зорієнтуватися, в якому медичному закладі, які медичні послуги і в якому обсязі можна отримати безоплатно. Користувач чат-бота обирає послугу, після чого отримує покрокову інструкцію з необхідною інформацією.

«Багато пацієнтів не знають, які саме послуги в онкоцентрах є безкоштовними, і через це існують стереотипи, що лікування онкологічного захворювання дуже дороге. Тому велика частина хворих відмовляється від нього. Цей чат-бот допоможе людям розібратися, які послуги вони можуть отримати безкоштовно, і почати лікування. Чат-бот максимально легкий у використанні та доступний для усіх смартфонів і комп'ютерів. Звертаюся до пацієнтів та їх рідних: заходьте та перевіряйте необхідну інформацію!», — закликала співзасновниця ГО «Афіна. Жінки проти раку» **Вікторія Романюк**.

«Лікуйся» також допоможе відстояти право на безоплатну медичну допомогу, запобігти провамам корупції в медичних закладах, зокрема унеможливить нелегальну оплату послуг чи лікарських засобів, які вказані в переліку Національної служби здоров'я України як безоплатні.

«Коли людина дізнається про складний діагноз, вона почувається розгубленою. Чат-бот «Лікуйся» дозволяє пацієнту зорієнтуватися в системі охорони здоров'я. Лікування пацієнтів з онкологічними захворюваннями — в особливому фокусі уваги Національної служби здоров'я України. Трансформація системи охорони здоров'я покликана знизити катастрофічні витрати на лікування, які покладаються на пацієнтів. Тому у Програмі медичних гарантій на 2021 р. передбачена рання діагностика та лікування онкозахворювань — хіміо- та променева терапія. Впроваджені новий пакет лікування та супроводу пацієнтів з гематологічними й онкогематологічними захворюваннями. Але людині у складній ситуації може бути важко швидко зорієнтуватися, куди звертатися і на яку безоплатну медичну допомогу розраховувати. Прокласти маршрут до одужання дозволить новий сервіс для пацієнтів — чат-бот «Лікуйся». Платформою для його створення стали в тому числі і відкриті дані Національної служби здоров'я України», — повідомив директор Департаменту розвитку електронної системи охорони здоров'я Національної служби здоров'я України **Дмитро Черниш**.

Чат-бот «Лікуйся» не лише допоможе пацієнтам розпочати лікування онкологічних захворювань, але також зробить істотний внесок у підвищення прозорості дій українського уряду перед населенням.

«Наша місія — просувати політику прозорості та відкритості даних для населення. Проект «Лікуйся» є одним з тих, який робить інформацію у сфері медичних послуг та закупівель доступною для людей. І це надзвичайно важливо, особливо в боротьбі з раком. Адже від цієї інформації залежать тисячі людських життів», — наголосила керівниця напрямку відкритих даних USAID/UK aid проекту «Прозорість та підзвітність у державному управлінні та послугах/TAPAS» **Катерина Онліюгу**.

Ознайомитися з чат-ботом можна за посиланням: [https://t.me/likuyesia\\_bot](https://t.me/likuyesia_bot).

**Довідка ЗУ.** Безкоштовні медичні послуги, про які розповідає чат-бот, доступні в межах Програми медичних гарантій. Програма медичних гарантій — це програма, яка визначає перелік та обсяг медичних послуг і лікарських засобів, повну оплату яких пацієнтам гарантує держава коштом платників податків.

