

ИММУНООНКОЛОГИЯ: БУДУЩЕЕ УЖЕ СЕГОДНЯ

19 ноября 2016 г. в столичном отеле «Премьер палас» состоялось чрезвычайно значимое для украинского онкологического сообщества событие — симпозиум «Иммуноонкология. Будущее уже сегодня. Современные тенденции в онкологии». В мероприятии, которое прошло при поддержке компании «MSD», приняли участие ведущие украинские и зарубежные ученые. В их докладах были освещены аспекты одного из самых перспективных направлений в современной онкологии — иммунотерапии. За последние несколько лет подходы к лечению рака претерпели революционные изменения, и в настоящее время проводятся дальнейшие исследования по применению иммуноонкологических препаратов, их дозированию и схемам лечения, а также возможности сочетания различных видов иммунотерапии между собой и другими методами лечения.



Открывая мероприятие, руководитель департамента рецептурных препаратов компании «MSD» **Маргарита Огнивенко** отметила, что иммуноонкология — это инновационный подход, который кардинальным образом изменил методику лечения онкологических заболеваний. Иммуноонкология — это новый шанс для пациентов с онкологическими заболеваниями на спасение и сохранение качества жизни. Это новая возможность переживать радостные и прекрасные моменты бытия еще долгие годы. Докладчик подчеркнула, что компания «MSD» сегодня проводит более 350 клинических исследований во всем мире в сфере иммуноонкологии, в частности препарата пембролизумаб, который в Украине зарегистрирован под торговым названием КИТРУДА (KEYTRUDA®). Переход к иммунотерапии рака — поворотный момент в истории терапии онкологических заболеваний, который является открытием новой эры лечения больных онкологического профиля.

«Сегодня исторический день для всей украинской онкологии. Весь прошлый век существовал основной подход к лечению рака — химиотерапия. В этом году исполняется 100 лет с момента применения немецкими войсками газа иприта, на основе которого позже синтезировали фосфамид, а затем — циклофосфамид. Наконец-то пришло осознание того, что бороться непосредственно с пластичной, постоянно изменяющейся раковой клеткой невозможно. Необходимо создать такие условия, чтобы иммунная система и микро-

*окружение опухоли вернули себе способность выявлять и уничтожать раковую клетку. То есть сегодня наша цель — не раковая клетка, а Т-лимфоцит, который будет ее убивать. Иммуноонкология — вот наше будущее!», — подчеркнул главный эксперт Министерства здравоохранения (МЗ) Украины по специальности «Онкология», заведующий кафедрой онкологии Запорожской медицинской академии последипломного образования МЗ Украины, доктор медицинских наук, профессор **Алексей Ковалев**.*

ИММУНОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ МЕЛАНОМЫ

К сожалению, злокачественные новообразования кожи с каждым годом поражают все больше людей во всем мире, и Украина — не исключение. Меланома — одна из самых коварных и агрессивных злокачественных опухолей кожи, для которой характерны высокая летальность, низкая выживаемость и негативный прогноз.

Пол Лориган (Paul Lorigan), профессор медицинской онкологии в Университете Манчестера (University of Manchester), Великобритания, почетный онколог-консультант Christie NHS Foundation Trust, отметил, что возможности человеческого организма невообразимы. В норме иммунная система сама распознает и уничтожает раковые клетки. К сожалению, по разнообразным причинам так происходит не всегда, и тогда образуется опухоль.

Иммунотерапия отличается от других методов лечения рака тем, что использует

собственные защитные силы организма для борьбы с опухолями.

Иммунные чекпойнты, контрольные точки иммунной системы, — это сигнальные молекулы, которые регулируют естественные защитные реакции организма и могут как активировать, так и подавлять иммунную систему. PD-1 рецептор — иммунный чекпойнт, который экспрессируется на поверхности Т-лимфоцита. Опухоль, экспрессируя рецепторы PD-L1 и PD-L2 на своей поверхности, связывается этими рецепторами с рецептором PD-1, тем самым нарушая активацию Т-лимфоцита, и избегает иммунного ответа. Препараты — ингибиторы PD-1 рецептора имеют больший потенциал для дальнейшего исследования, так как блокируют сразу два пути, связанных с онкологической клеткой.

Докладчик отметил, что препараты пембролизумаб и ипилимумаб проявили себя на практике очень положительно и открывают новые возможности в лечении онкологических пациентов.

В рандомизированном клиническом исследовании Ib фазы KEYNOTE-001 оценивали эффективность и безопасность пембролизумаба в дозе 2 мг/кг каждые 3 нед, 10 мг/кг каждые 2 нед или 10 мг/кг каждые 3 нед у 655 пациентов с диссеминированной меланомой кожи.

При этом ранее получали терапию ипилимумабом 342 пациента, у 313 больных не применяли лечения ипилимумабом (из них 149 ранее не получали

лечения вообще), и у 24% пациентов была выявлена мутация BRAF V600. Терапия ингибитором BRAF требовалась для леченных ранее ипилимумабом, но не требовалась для леченных ипилимумабом пациентов с меланомой и BRAF-мутацией.

Общая 2-летняя выживаемость у всех пациентов составила 50%, при этом при терапевтической схеме 2 мг/кг каждые 3 нед и 10 мг/кг каждые 3 нед — по 49%, а при терапии 10 мг/кг каждые 2 нед — 52%. Общая 3-летняя выживаемость у всех пациентов достигла 40%: при терапии 2 мг/кг каждые 3 нед — 38%, 10 мг/кг каждые 2 нед — 43% и 10 мг/кг каждые 3 нед — 39%.

У 95 (15%) пациентов отмечали полный ответ на терапию (пациенты были живы, и у них отсутствовало прогрессирование болезни). При этом из 61 пациента, которые прекратили лечение препаратом пембролизумаб и находились под наблюдением, только у 2 выявлено прогрессирование заболевания.

Согласно результатам рандомизированного клинического исследования III фазы KEYNOTE-006 при участии 834 пациентов, в котором изучали эффективность и профиль безопасности пембролизумаба по сравнению с ипилимумабом у больных с неоперабельной меланомой III или IV стадии, пембролизумаб обеспечивает лучшую общую выживаемость.

В исследовании KEYNOTE-006 пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в 3 группы: в 1-й (n=279) получали пембролизумаб (10 мг/кг внутривенно (в/в) каждые 2 нед в течение 24 нед), во 2-й (n=277) — пембролизумаб (10 мг/кг в/в каждые 3 нед на протяжении 24 нед) и в 3-й (n=278) — ипилимумаб (3 мг/кг в/в каждые 3 нед, 4 введения). В исследовании изучали общую выживаемость, выживаемость без прогрессирования и частоту объективного ответа.

Общая 2-летняя выживаемость в 1-й группе составила 55,1%, во 2-й — 55,3%, а в 3-й — 43,0%. Показатель 2-летней выживаемости без прогрессирования заболевания составил 31,2; 27,8 и 13,5% соответственно.

При этом частота объективного ответа при терапии пембролизумабом достигла 36,9% в 1-й группе и 36,1% — во 2-й, а при лечении ипилимумабом — 13,3%. Спектр нежелательных явлений III–V степени был ниже у больных, получавших пембролизумаб.

Альберто Фузи (Alberto Fusi), консультант медицинской онкологии Charité Comprehensive Cancer Centre, старший преподаватель кафедры медицинской онкологии Университета Charité, Германия, отметил, что несмотря на то, что противоопухолевый ответ на иммунотерапию может потребовать

больше времени по сравнению с ответом на применение цитотоксического препарата, продолжительная стабилизация заболевания при таком методе лечения больше. Перед регрессией заболевания возможно транзитное ухудшение его течения, так называемое псевдопрогрессирование. Особое внимание эксперт обратил на необходимость изменения критериев ответа на иммунотерапию, поскольку механизм действия иммуноонкологических препаратов кардинально отличается от такового цитотоксических препаратов. Рассматривая возможные преимущества сочетания иммунотерапии с другими видами лечения рака, А. Фузи подчеркнул, что при комбинации с химиотерапией могут наблюдаться высвобождение опухолевых антигенов, поляризация Т-клеточного иммунитета, активация клеток-киллеров и увеличение их количества.

При комбинировании иммунобиологических препаратов с таргетной терапией возможны повышение антигенности опухоли и стимуляция миграции Т-клеток в опухоль, однако при этом может значительно повыситься токсичность лечения. При комбинировании радиотерапии с иммунотерапией возможны увеличение высвобождения опухолевого антигена, стимуляция воспаления и миграция клеток иммунной системы в облученную опухоль, стимуляция активации механизмов иммуногенной смерти, однако появляется необходимость в применении стероидных препаратов. Сочетая один вид иммунотерапии с другим, можно добиться воздействия на иммунную систему на разных уровнях и на разных этапах иммунного ответа.

ИММУНОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ЛЕГКОГО

Динара Рыспаева, кандидат медицинских наук, докторант Национального института рака, Украина, освещая современные стандарты и потребности терапии больных раком легкого, отметила, что рак легкого является одним из наиболее распространенных видов заболеваний онкологического профиля и ведущей причиной смерти украинцев мужчин. В мире за 2014 г. зафиксировано 1,8 млн впервые диагностированных случаев рака легкого, в Украине этот показатель составляет 13 328 человек (10 866 мужчин и 2462 женщины). При этом смертность от данной патологии в 2014 г. составила в мире 1,5 млн случаев, а в Украине — 10 518. На момент установления диагноза у 40% пациентов отмечают IV стадию рака, и в 85% случаев это немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). 5-Летняя выживаемость при раке легкого в целом составляет 18%, а при метастатическом раке — 4%. В по-

следние годы наблюдается тенденция к индивидуализации противораковой терапии, и именно иммунологические препараты как нельзя лучше отвечают современным запросам.

Прорывные результаты исследований, которые изменили парадигму лечения при НМРЛ, в своем докладе осветила Майя Готфрид (Maya Gottfried), доктор медицинских наук, руководитель отделения онкопатологии легких Медицинского центра Meir, Израиль.

Согласно результатам рандомизированного клинического исследования III фазы KEYNOTE-024, в котором изучали эффективность и профиль безопасности пембролизумаба по сравнению с платиносодержащей схемой химиотерапии, монотерапия пембролизумабом способствовала снижению риска прогрессирования заболевания или смерти на 50% и снижению риска смерти на 40%.

В исследование были включены пациенты, опухоли которых экспрессировали высокий уровень PD-L1, не имели мутаций в генах EGFR или ALK, и которые ранее не получали лечения по поводу НМРЛ.

Пациенты были рандомизированы на 2 группы: пациенты 1-й группы (n=154) получали пембролизумаб в дозе 200 мг каждые 3 нед до 35 циклов; участникам 2-й группы (n=151) назначали, исходя из решения исследователя, 4–6 циклов платиносодержащей химиотерапии (карбоплатин или цисплатин в сочетании с пеметрекседом, карбоплатин или цисплатин в сочетании с гемцитабином либо карбоплатин плюс паклитаксел, поддерживающая терапия пеметрекседом была доступна для пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ). Пациенты, получавшие платиносодержащую химиотерапию, у которых отмечено прогрессирование заболевания, могли быть переведены в группу пембролизумаба.

При этом общая выживаемость по течению 6 мес наблюдения в группе пациентов, получавших пембролизумаб, составила 80,2% по сравнению с 72,4% в группе пациентов, которым назначалась химиотерапия. Частота объективного ответа у пациентов, получавших пембролизумаб, составила 44,8% по сравнению с 27,8% в группе применения химиотерапии. Медиана времени до наступления ответа составила 2,2 мес в обеих группах.

Результаты исследования KEYNOTE-024 показали, что пембролизумаб обладает потенциалом стать альтернативой платиносодержащим схемам химиотерапии у пациентов с раком легкого в поздних стадиях и высоким уровнем экспрессии PD-L1.

В то же время в другом исследовании KEYNOTE-021 с участием 123 пациентов с НМРЛ добавление пембролизумаба

к стандартной химиотерапии продемонстрировало повышение эффективности лечения по сравнению с монокимиотерапией.

KEYNOTE-021 — открытое многоцентровое исследование II фазы, в котором приняли участие 123 пациента с метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ независимо от статуса экспрессии PD-L1, без мутаций гена *EGFR* или транслокаций гена *ALK*.

Пациенты были рандомизированы в 2 группы: участники 1-й группы (n=60) получали пембролизумаб 200 мг в сочетании с карбоплатином 5 мг/мл/мин и пеметрекседом 500 мг/м² каждые 3 нед, участники 2-й группы (n=63) — только карбоплатин и пеметрексед. Пациенты из 2-й группы, у которых выявлено прогрессирование заболевания, могли быть переведены на монотерапию пембролизумабом.

В исследовании показано, что добавление пембролизумаба к химиотерапии (карбоплатин и пеметрексед) повышает частоту объективного ответа почти в 2 раза: 55% при добавлении пембролизумаба к химиотерапии по сравнению с 29% в группе химиотерапии. Продолжительность ответа хотя бы на протяжении 6 мес отмечали у 92% пациентов, отвечающих на лечение и получавших пембролизумаб сочетанно с химиотерапией, и у 81% участников, применявших только химиотерапию.

При этом благодаря добавлению пембролизумаба к стандартной химиотерапии на 47% снижался риск прогрессирования заболевания или смерти по сравнению с пациентами, получавшими только химиотерапию.

М. Готфрид привела пример реального результата применения препарата пембролизумаб в лечении по поводу НМРЛ. У женщины в возрасте 67 лет с индексом курящего человека 40 пачко-

лет диагностирован НМРЛ IIIA стадии в марте 2015 г. По состоянию на сентябрь 2016 г. проведено в общей сложности 7 циклов лечения пембролизумабом, при этом терапию 2 раза приостанавливали из-за сильно выраженного побочного эффекта. Результаты последней позитронно-эмиссионной томографии с компьютерной томографией указывают на полный ответ, признаки активного заболевания отсутствуют. При этом пациентка является полностью активной.

Важным элементом в выборе иммунотерапии является уровень экспрессии PD-L1 клетками опухоли, о чем подробно в своем докладе рассказала Елена Кошик, руководитель отделения патоморфологии «CSD Health Care», Киев, Украина. Существует четкая и доказанная корреляция между уровнем экспрессии PD-L1 и последующей эффективностью выбранной иммунотерапии. Данные результаты свидетельствуют о положительной динамике лечения больных раком, а также об эффективности применения пембролизумаба при НМРЛ.

ИТОГИ

Международные и отечественные эксперты отметили, что на сегодня иммунотерапия опухолей является наиболее перспективным методом и имеет потенциал изменить парадигму лечения пациентов онкологического профиля, превращая рак из смертельного в хроническое заболевание.

Спасение жизни пациента стало целью многих лет исследований, и появление поистине революционно нового подхода, имя которому иммуноонкология, делает это будущее реальностью уже сегодня.

О ПРЕПАРАТЕ KEYTRUDA® (ПЕМБРОЛИЗУМАБ)*

Пембролизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное

антитело, которое связывается с рецептором программируемой смерти клеточ-1 (Programmed cell death 1 — PD-1) и блокирует его взаимодействие с лигандами PD-L1 и PD-L2, экспрессирующимися на опухолевых клетках. Рецептор PD-1 экспрессируется на поверхности Т-клеток. Его связывание с лигандами PD-L1 и PD-L2 ингибирует пролиферацию Т-клеток и продукцию цитокинов.

Действие препарата направлено на блокирование сигнального пути, который опухолевые клетки используют для уклонения от иммунного ответа. В результате действия пембролизумаба Т-клетка может эффективно найти и уничтожить опухолевую клетку. Пембролизумаб включает собственный иммунитет для защиты организма от рака. Рекомендованная доза пембролизумаба составляет 2 мг/кг массы тела, вводимых в/в инфузионно в течение 30 мин 1 раз в 3 нед. Препарат показан для лечения локально прогрессирующего или метастатического НМРЛ у взрослых, у которых опухоли экспрессируют PD-L1 и которые получали ранее или получают в настоящее время платиносодержащую химиотерапию.

Кроме того, препарат показан для лечения меланомы (нерезектабельной или метастатической).

Также компания «MSD» занимается изучением потенциала иммуноонкологии в рамках одной из наиболее масштабных программ развития онкологической помощи. Программа клинического исследования пембролизумаба включает множество клинических исследований при более чем 30 типах опухолей, в том числе более 100 исследований, в которых пембролизумаб сочетается с другими методами противоопухолевого лечения.

**В Украине пембролизумаб зарегистрирован под торговым названием КИТРУДА.*

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников. Эта информация предоставлена как информационная поддержка специалистам. Взгляды, изложенные в материале, отображают точку зрения редакции и могут не совпадать с точкой зрения компании «MSD». **КИТРУДА. Состав.** Пембролизумаб. **Лекарственная форма.** Концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Фармакотерапевтическая группа.** Противоопухолевые средства, моноклональные антитела. **Код АТХ** L01X C18. **Показания.** Меланома. Препарат Китруда в виде монотерапии показан для лечения меланомы (нерезектабельной или метастатической) у взрослых пациентов. Мелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). Препарат Китруда показан для лечения локально прогрессирующего или метастатического НМРЛ у взрослых, у которых опухоли экспрессируют PD-L1 и которые получили ранее как минимум один курс химиотерапии. Пациенты с *EGFR* (рецептор эпидермального фактора роста) или *ALK* (киназа анапластической лимфомы) положительными мутациями опухоли также должны получить плановую терапию при этих мутациях перед началом лечения препаратом Китруда. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к пембролизумабу или любому вспомогательному веществу. **Побочные реакции.** Усталость, сыпь, зуд, диарея, тошнота и артралгия. P.c. UA/15484/01/01 от 21.09.2016 по 21.09.2021 г. Раздел «Побочные реакции» приведен в сокращенном виде. **С полной информацией о лекарственном средстве можно ознакомиться в инструкции по применению.**