

Išplitusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio, kuomet nustatyta neigiama PD-L1 raiška navikiniame audinyje, pirmaeilis gydymas pembrolizumabu kartu su chemoterapija

FIRST-LINE TREATMENT WITH PEMBROLIZUMAB PLUS CHEMOTHERAPY IN ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER WITHOUT TUMOR PD-L1 EXPRESSION

JURGITA MATULIONĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Navikai gamina baltymą, vadinamą programuotos ląstelių žūties baltymo ligandu (PD-L1), kuris sąveikauja su organizmo imuninėmis ląstelėmis ir užkerta kelią imuniniam atsakui prieš vėžį. Imuninės kontrolės taško inhibitoriai, tokie kaip pembrolizumabas, prisijungia prie programuotos ląstelės žūties baltymo (PD-1) receptoriaus ir blokuoja jo sąveiką su ligandais PD-L1 ir PD-L2 bei aktyvina imuninį atsaką. Pembrolizumabas yra pirmasis PD-1 inhibitorius, patvirtintas išplitusio arba metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (NSLPV) monoterapijai, kuomet navikiniame audinyje nustatyta didelė PD-L1 raiška. Pembrolizumabą skiriant kartu su chemoterapija, kuri gali stimuliuoti priešvėžinį imuninį atsaką, jo veiksmingumas nepriklauso nuo PD-L1 raiškos navikiniame audinyje. Tyrimai parodė, kad pembrolizumabas ir chemoterapija lemia geresnį sergančiųjų su išplitusiu arba metastazavusiu NSLPV atsaką ir išgyvenamumą, lyginant su gydymu vien chemoterapija, esant neigiamai PD-L1 raiškai, ir yra pirmosios eilės gydymo standartas sergantiesiems išplitusiu arba metastazavusiu NSLPV, neatsižvelgiant į PD-L1 raišką.

Reikšminiai žodžiai: pembrolizumabas, nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, imunoterapija, programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas.

Summary. Some tumors produce a protein called programmed death ligand 1 (PD-L1), which interacts with the body's immune cells and prevents an immune response against cancer. Immune checkpoint inhibitors such as pembrolizumab binds to the programmed cell death protein-1 (PD-1) receptor, blocks its interaction with ligands PD-L1 and PD-L2 and enables an immune response. Pembrolizumab is the first PD-1 inhibitor, approved for advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) monotherapy for patients with tumors that produce high PD-L1 level. However, when it is combined with chemotherapy, which can stimulate anticancer immune responses, pembrolizumab provides a benefit, regardless of tumor PD-L1 production. In clinical trials pembrolizumab plus chemotherapy demonstrated response and survival improvements in comparison with chemotherapy alone in PD-L1-negative advanced or metastatic NSCLC, and it is a standard-of-care first-line therapy for patients with advanced NSCLC, regardless of PD-L1 expression.

Keywords: pembrolizumab, non-small cell lung cancer; immunotherapy, programmed cell death ligand 1.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1027>

IVADAS

Programuotos ląstelių žūties baltymo 1 (PD-1) ir jo ligando (PD-L1) inhibitoriai yra naujas ir veiksmingas metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (NSLPV) gydymo būdas, kuomet navikiniame audinyje nenustatyta epidermio augimo veiksnio receptoriaus (EGFR) geno mutacijų arba anaplastinės limfomos kinazės (ALK) translokacijų. PD-1 inhibitoriaus pembrolizumabo veiksmingumas išplitusiu NSLPV sergantiesiems, kurių navikiniame audinyje nustatyta didelė

(≥ 50 proc.) PD-L1 raiška, įrodytas 1b fazės klinikinio tyrimo KEYNOTE-001 metu [1]. Remiantis III fazės klinikinių tyrimų KEYNOTE-024 ir KEYNOTE-042 rezultatais, pembrolizumabas tapo pirmos eilės gydymo standartu išplitusiu NSLPV sergantiesiems, kurių navikiniame audinyje nustatyta ≥ 50 proc. PD-L1 raiška [2], ir pacientams, kurių PD-L1 raiška ≥ 1 proc. [3], kai nenustatyta EGFR geno mutacijų arba ALK translokacijų. Deja, tik mažumai NSLPV sergančiųjų navikiniame audinyje nustatoma didelė PD-L1 raiška [4].

Antros eilės gydymą gauna mažiau nei pusė išplitusiu NSLPPV sergančių asmenų dėl greito simptomų ir funkcinės būklės blogėjimo progresuojant ligai. Pirmos eilės kombinuotas gydymas kartu su chemoterapija skiriant PD-1 arba PD-L1 inhibitorius gali pagerinti atsaką į gydymą ir prailginti išgyvenamumą. Chemoterapiniai preparatai pasižymi imuninę sistemą moduluojamosiomis savybėmis, jie stimuliuoja imuninį atsaką, didina naviko imunogeniškumą [5, 6]. Chemoterapija, skiriama kartu su pembrolizumabu, padidina tikimybę, kad pembrolizumabas bus veiksmingas nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos navikiniame audinyje. 1/2 fazės klinikinio tyrimo KEYNOTE-021 metu G kohortoje nesmulkiųjų neplokščiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergantiesiems, kuriems aptikta EGFR geno mutacijų arba ALK translokacijų, nustatytas žymiai pagerėjęs bendrasis atsakas į gydymą (angl. *overall response rate*) skiriant pembrolizumabą su pemetreksedu ir karboplatina, lyginant su vien tik chemoterapija [7]. III fazės KEYNOTE-189 klinikinis tyrimas parodė, kad pembrolizumabas su pemetreksedu ir karboplatina arba cisplatina lėmė reikšmingai ilgesnę gyvenimo trukmę be ligos progresavimo ir bendrąjį išgyvenamumą [4]. Remdamasi šio tyrimo rezultatais, Europos vaistų agentūra (angl. *European Medicines Agency*, EMA) 2018 m. patvirtino pembrolizumabo derinio su pemetreksedu ir platinos vaistiniais preparatais skyrimo indikaciją pirmos eilės metastazavusio nesmulkiųjų neplokščiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymui, nesant nustatytų EGFR mutacijų arba ALK translokacijų. III fazės KEYNOTE-407 tyrimas parodė reikšmingai pagerėjusį bendrąjį išgyvenamumą ir išgyvenamumą be ligos progresavimo skiriant pembrolizumabą su karboplatina ir paklitakseliu arba nab-paklitakseliu IV stadijos plokščiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergantiesiems [8]. 2018 m. Jungtinių Amerikos Valstijų Maisto ir vaistų administracija (angl. *U.S. Food and Drug Administration*, FDA), o vėliau ir Europos vaistų agentūra patvirtino pembrolizumabo su karboplatina ir paklitakseliu arba nab-paklitakseliu skyrimą pirmaeiliam IV stadijos plokščiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančiųjų gydymui.

KEYNOTE-021 G kohortos, KEYNOTE-189 ir KEYNOTE-407 klinikinių tyrimų metu pembrolizumabo ir chemoterapijos platinos pagrindu derinys buvo gerai toleruojamas ir pagerino klinikinius rezultatus tiek pacientams, kurių navikiniame audinyje nustatyta PD-L1 raiška (≥ 1 proc.), tiek tiems, kuriems nenustatyta PD-L1 raiška (< 1 proc.) [8]. Pembrolizumabo ir chemoterapijos su platinos vaistiniais preparatais derinys dabar yra metastazavusio NSLPPV standartinis gydymo būdas, kuomet nenustatyta EGFR geno mutacijų arba ALK translokacijų, neatsižvelgiant į naviko histologiją arba PD-L1 raišką [9]. Siekiant įvertinti pembrolizumabo ir chemoterapijos derinio veiksmingumą ir

saugumą, palyginus su vien chemoterapija išplitusiu NSLPPV sergantiesiems, kuriems nustatyta neigiama PD-L1 raiška navikiniame audinyje, atlikta klinikinių tyrimų KEYNOTE-021 G kohortos, KEYNOTE-189 ir KEYNOTE-407 jungtinė duomenų analizė.

KLINIKINIAI TYRIMAI: KEYNOTE-021 G kohorta, KEYNOTE-189 ir KEYNOTE-407

Sujungti ir išanalizuoti pacientų duomenys iš trijų tarptautinių, daugiacentrių, atsitiktinių imčių NSLPPV klinikinių tyrimų: 1/2 fazės KEYNOTE-021 klinikinio tyrimo G kohortos (IIIB–IV stadija, neplokščiųjų ląstelių) ir III fazės metastazavusio NSLPPV tyrimų: KEYNOTE-189 (neplokščiųjų ląstelių) ir KEYNOTE-407 (plokščiųjų ląstelių) [10]. Į šiuos klinikinius tyrimus įtraukti vyresni nei 18 metų, geros funkcinės būklės (ECOG 0–1 balų) pacientai, sergantys histologiškai arba citologiškai patvirtintu išplitusiu NSLPPV, turintys vieną arba daugiau matuojamų darinių, kuriuos būtų galima vertinti pagal RECIST 1.1 versiją (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*). Neįtraukimo kriterijai: anksčiau skirtas sisteminis NSLPPV gydymas, simptomais pasireiškiančios centrinės nervų sistemos (CNS) metastazės; aktyvi autoimuninė liga, kurios gydymui dvejų metų laikotarpiu skirti imunosupresiniai vaistai; aktyvi intersticinė plaučių liga arba skirtas gydymas sisteminiais gliukokortikoidais dėl pneumonito. Į KEYNOTE-021 tyrimo G kohortą ir KEYNOTE-189 tyrimą taip pat neįtraukti pacientai, kuriems nustatytos aktyvuojamosios EGFR geno mutacijos arba ALK translokacijos. Visuose tyrimuose reikėjo navikinio audinio biopsijos PD-L1 analizei.

KEYNOTE-021 G kohortos pacientai atsitiktine tvarka 1:1 buvo suskirstyti į pemetreksedo, karboplatinos ir pembrolizumabo arba tik pemetreksedo ir karboplatinos grupes. Pembrolizumabas skirtas kas tris savaites iki 35 kursų (dvejų metų). Po keturių chemoterapijos gydymo kursų buvo tęsiamas palaikomasis gydymas pemetreksedu [7]. Vykdamas atsitiktinę atranką stratifikuota pagal PD-L1 raišką (< 1 proc. arba ≥ 1 proc.). KEYNOTE-189 klinikinio tyrimo pacientai atsitiktine tvarka santykiu 2:1 suskirstyti į pembrolizumabo arba placebo grupes; gydymas skirtas kas tris savaites 35 ciklus. Abi gydymo grupės gavo keturis pemetreksedo su karboplatina arba cisplatina kursus, po kurių skirtas palaikomasis gydymas pemetreksedu. Vykdamas atsitiktinę atranką buvo skirstoma pagal PD-L1 raišką (< 1 proc. arba ≥ 1 proc.), platinos vaistinio preparato pasirinkimą (karboplatina arba cisplatina) ir rūkymo istoriją (rūkantis, anksčiau rūkęs ir niekada nerūkęs). Klinikinio tyrimo KEYNOTE-407 pacientai atrinkti atsitiktine tvarka ir santykiu 1:1 suskirstyti į pembrolizumabo arba placebo grupes (skiriant kas tris savaites 35 ciklus). Abiejų grupių tiriamiesiems skirti keturi karboplatinos ir paklitakselio arba nab-pakli-

Farmakoterapija

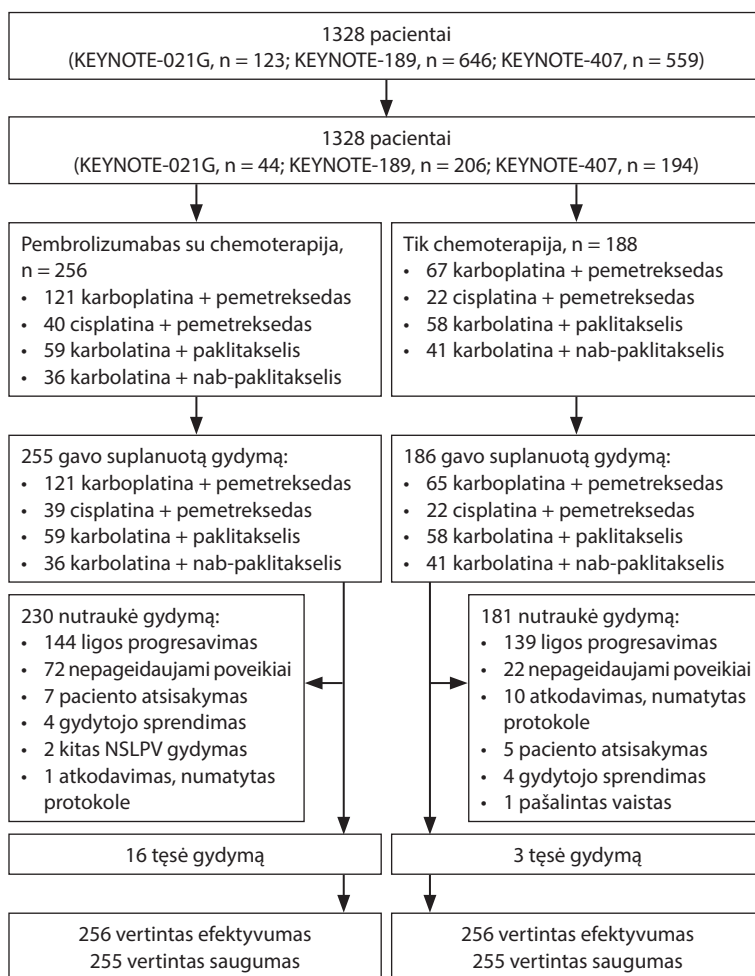
takselio gydymo kursai. Stratifikuota pagal PD-L1 raišką (< 1 proc. arba ≥ 1 proc.), taksano pasirinkimą (paklitakselis arba nab-paklitakselis) ir geografinį regioną (Rytų Azija arba likęs pasaulis). Visų šių klinikinių tyrimų metu pembrolizumabas (200 mg) buvo skiriamas kas tris savaites iki 35 gydymo ciklų (dvejų metų) arba iki ligos pablogėjimo, nepriimtino toksiškumo, gydytojo sprendimo nutraukti gydymą arba paciento atsisakymo dalyvauti tyrime. Radiologiškai patvirtinus ligos progresavimą KEYNOTE-189 ir KEYNOTE-407 klinikinių tyrimų pacientams, gydytiems tik chemoterapija, buvo leidžiama skirti pembrolizumabo monoterapiją (persidengiantis gydymas, angl. *crossover*), jei atitiko protokole nurodytus saugumo kriterijus.

Visiems pacientams PD-L1 raiška buvo vertinama centralizuotai formaliniu fiksuotuose naviko audiniuose iš naujai paimtų arba archyvinių mėginių. Radiologiniai tyrimai buvo atliekami 6 ir 12 savaitę (KEYNOTE-021 tyrimo G kohortoje ir KEYNOTE-407 papildomai 18 savaitę), po to kas 9 savaites per likusį pirmųjų metų laikotarpį KEYNOTE-021 G kohortoje, iki 48 savaitės KEYNOTE-189 ir iki 45 savaitės KEYNOTE-407. Vėliau radiologiniai tyrimai buvo atliekami kas 12 savaitę. Stebėjimo laikotarpiu KEYNOTE-021 tyrimo G kohortoje išgyvenamumas buvo vertinamas kas 8 savaites, KEYNOTE-189 ir KEYNOTE-407 tyrimuose – kas 12 savaitę.

KEYNOTE-021 tyrimo G kohortos pirminis tyrimo tikslas buvo objektyvus atsako dažnis, o pagrindinis antrinis tikslas – išgyvenamumas be ligos progresavimo. Bendrasis išgyvenamumas ir išgyvenamumas be ligos progresavimo buvo pirminiai KEYNOTE-189 ir KEYNOTE-407 tyrimų tikslai, o pagrindiniai antriniai: objektyvus atsako dažnis ir atsako trukmė. Visuose tyrimuose antras išgyvenamumo be ligos progresavimo (angl. *progression free survival 2*, PFS-2) taškas buvo apibrėžtas kaip laikas nuo atsitiktinės atrankos iki antro ligos progresavimo etapo, skiriant kitos eilės gydymą (taip pat ir dubliuojamą gydymą pembrolizumabu), arba mirties nuo bet kokios priežasties (atsižvelgiant į tai, kas įvyko anksčiau). Gydymo veiksmingumas buvo analizuojamas ketintų gydyti pacientų populiacijoje, o saugumas – vieną arba daugiau tiriamojo vaisto dozių gavusių pacientų populiacijoje.

REZULTATAI

Iš KEYNOTE-021 G kohortos, KEYNOTE-189 ir KEYNOTE-407 klinikinių tyrimų analizei atrinkti 444



1 pav. Tiriamieji

NSLPPV – nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys.

pacientai (33,4 proc.), kuriems nustatyta neigiama PD-L1 raiška navikiniame audinyje. Tiriamieji, kuriems nebuvo įvertinta PD-L1 raiška, į analizę neįtraukti. 256 pacientai gydyti pembrolizumabu ir chemoterapija, o 188 – vien chemoterapija (1 pav.). Vieną arba daugiau vaistų dozių gavo 255 tiriamieji pembrolizumabo su chemoterapija grupėje ir 186 vien chemoterapijos grupėje (1 pav.). Dažniausiai gydymas nutrauktas dėl ligos progresavimo ir nepageidaujamų poveikių. Tyrimo metu 57,4 proc. vien chemoterapijos grupės pacientų vėliau skirta monoterapija pembrolizumabu ir (arba) gavo anti-PD-L1 gydymą nesidubliuojančio gydymo metu.

Atliekant duomenų analizę, vidutinis stebėsenos laikotarpis buvo 28,0 mėn. (nuo 14,7 iki 55,4 mėn.). Tuo metu 311 iš 444 tiriamųjų (70 proc.) buvo mirę. Nustatytas reikšmingai prailgėjęs bendrasis išgyvenamumas (šansų santykis (ŠS) 0,63; 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 0,50–0,79) pembrolizumabo su chemoterapija grupėje, lyginant su vien chemoterapijos grupe. Vidutinis bendrasis išgyvenamumas pembrolizumabo su chemoterapija grupėje siekė 19,0 mėn. (95 proc. PI

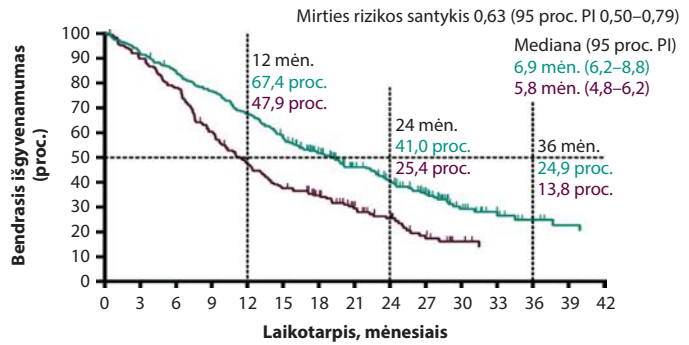
15,5–22,8 mėn.), vien chemoterapijos grupėje – tik 11,4 mėn. (95 proc. PI 9,4–13,5) (2 pav.). Po 12 ir 24 mėn. atitinkamai gyvi buvo 67,4 proc. ir 41,0 proc. pacientų pembrolizumabo su chemoterapija grupėje bei 47,9 proc. ir 25,4 proc. vien chemoterapijos grupėje. Visuose analizuotuose pogrupiuose statistiškai ilgesnis bendrasis išgyvenamumas stebėtas pembrolizumabo su chemoterapija grupėje, lyginant su vien chemoterapija.

Duomenų vertinimo metu ligos blogėjimo arba mirties atvejai nustatyti 386 iš 444 pacientų. Pembrolizumabas su chemoterapija reikšmingai prailgino išgyvenamumą be ligos progresavimo, kuris siekė 6,9 mėn. (95 proc. PI 6,2–8,8) pembrolizumabo su chemoterapija grupėje ir 5,8 mėn. (95 proc. PI 4,8–6,2) vien chemoterapijos grupėje (ŠS 0,68; 95 proc. PI 0,56–0,83) (3A pav.). Po 12 ir 24 mėn. išgyvenamumo be ligos progresavimo dažnis atitinkamai buvo 32,8 proc. ir 19,3 proc. pembrolizumabo su chemoterapija grupėje bei 17,1 proc. ir 8,5 proc. vien chemoterapijos grupėje. Pembrolizumabas su chemoterapija prailgino ir antrąjį išgyvenamumo be ligos progresavimo laikotarpį, palyginus su vien chemoterapijos grupe, atitinkamai 14,5 mėn. (95 proc. PI 12,6–15,9) ir 9,1 mėn. (95 proc. PI 7,6–10,2), ŠS buvo 0,57 (95 proc. PI 0,46–0,70) (3B pav.).

Objektyvaus atsako dažnis buvo didesnis gydant pembrolizumabu su chemoterapija (50,0 proc.; 95 proc. PI 43,7–56,3), nei skiriant vien chemoterapiją (29,8 proc.; 95 proc. PI 23,4–36,9). Vidutinė atsako trukmė pembrolizumabo su chemoterapija grupėje buvo 8,5 (1,1 + iki 46,0) mėn. ir 6,9 (1,4 + iki 30,1 +) mėn. vien chemoterapijos gydymo grupėje.

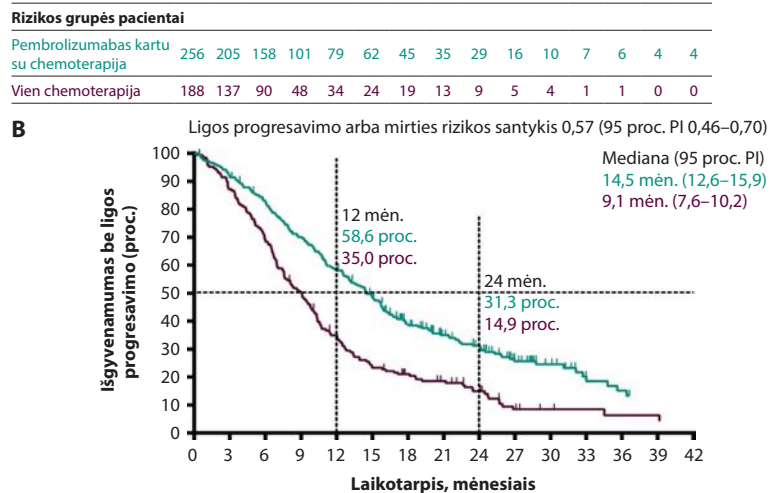
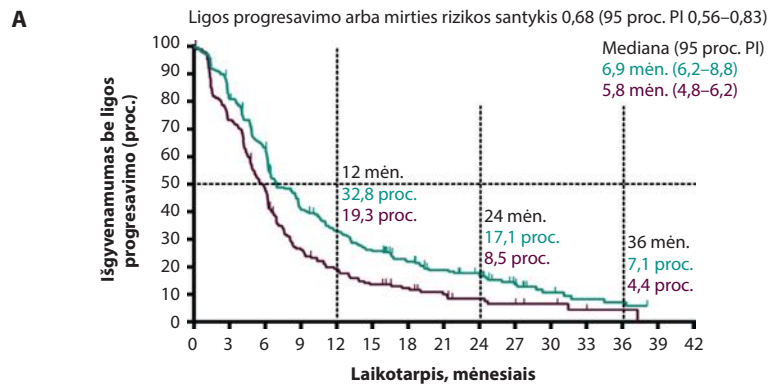
Patvirtinus ligos progresavimą, dubliuojamas gydymas pembrolizumabu skirtas 73 pacientams, kurie prieš tai gydyti tik chemoterapija. Šių pacientų bendrasis išgyvenamumas nuo pembrolizumabo skyrimo pradžios buvo 6,3 mėn. (95 proc. PI 4,8–7,7), o išgyvenamumas be ligos progresavimo 2,6 mėn. (95 proc. PI 2,0–2,8).

Pembrolizumabo ir chemoterapijos grupėje 16 pacientų (6,3 proc.) baigė dvejų metų gydymą. Jų objektyvaus atsako į gydymą dažnis siekė 87,5 proc. (95 proc. PI 61,7–98,4); dviems pacientams nustatytas visiškas atsakas, 12 – dalinis atsakas, dar



2 pav. Pacientų, kurių navikiniame audinyje nustatyta neigiama PD-L1 raiška (<1 proc.), bendrojo išgyvenamumo duomenys (pembrolizumabo derinio su chemoterapija grupės pacientų, palyginus su vien chemoterapijos grupe)

PD-L1 – programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas, PI – pasikliautinis intervalas.



3 pav. Pacientų, kurių navikiniame audinyje nustatyta neigiama PD-L1 raiška (<1 proc.), išgyvenamumo be ligos progresavimo duomenys: A) Išgyvenamumas be ligos progresavimo (pembrolizumabo ir chemoterapijos grupės pacientų, palyginus su tik chemoterapijos grupe); B) Antro etapo išgyvenamumo be ligos progresavimo duomenys (pembrolizumabo ir chemoterapijos grupės pacientų, palyginus su tik chemoterapijos grupe)

PD-L1 – programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas, PI – pasikliautinis intervalas.

Farmakoterapija

dviems – stabili liga. Vidutinė atsako trukmė buvo 46,0 (7,6–46,0) mėn., o išgyvenamumas be ligos progresavimo siekė 47,4 mėn. (95 proc. PI 15,9–47,4). Visi šios grupės pacientai buvo gyvi duomenų analizės metu.

Gydymo laikotarpiu nepageidaujami poveikiai pasireiškė 99,2 proc. pacientų pembrolizumabo su chemoterapija grupėje ir 98,9 proc. tiriamųjų vien chemoterapijos grupėje. Dažniausi nepageidaujami poveikiai abiejuose grupėse buvo anemija ir pykinimas. Su gydymu susiję 3–5 laipsnio nepageidaujami poveikiai nustatyti 182 pacientams (71,4 proc.) ir 134 pacientams (72,0 proc.), atitinkamai pembrolizumabo su chemoterapija ir vien chemoterapijos grupėse. Nuo gydymo sukeltų nepageidaujamų poveikių mirė trylika (5,1 proc.) pembrolizumabu ir chemoterapija gydytų pacientų ir trys pacientai (1,6 proc.), kuriems skirta vien chemoterapija. Su imunine sistema susiję nepageidaujami poveikiai ir infuzinės reakcijos dažniau pasireiškė pembrolizumabo su chemoterapija grupėje nei vien chemoterapijos grupėje, atitinkamai 29,0 proc. ir 12,4 proc. pacientų. Dažniausi su imunine sistema susiję nepageidaujami poveikiai pembrolizumabo su chemoterapija grupėje buvo hipotirozė, pneumonitas ir hipertirozizmas. Dviems pacientams (0,8 proc.) pembrolizumabo ir chemoterapijos grupėje pasireiškė 5 laipsnio pneumonitas.

APTARIMAS

Jungtinė trijų klinikinių tyrimų analizė parodė reikšmingą klinikinę naudą ir saugumą skiriant pembrolizumabo ir chemoterapijos platinos pagrindu derinį pirmaeiliam NSLPV gydymui, esant neigiamai PD-L1 raiškai navikiniame audinyje. Pembrolizumabo su chemoterapija derinys ženkliai sumažino mirties riziką (ŠS 0,63) ir pagerino bendrąjį išgyvenamumą apie 8 mėn. (19,0 mėn., palyginus su 11,4 mėn.); taip pat pagerino išgyvenamumą be ligos progresavimo (ŠS 0,68), antrąjį išgyvenamumo be ligos progresavimo laikotarpį (ŠS 0,57) ir objektyvaus atsako dažnį (50,0 proc., palyginus su 29,8 proc.). Pembrolizumabo su chemoterapija grupės pacientams, baigusiems dvejų metų gydymą pembrolizumabu, nustatyta ilgalaikė gydymo nauda, visi pacientai buvo gyvi duomenų analizės metu. Šie rezultatai patvirtina pembrolizumabo su chemoterapija derinį kaip standartinį pirmos eilės gydymą išplitusiu NSLPV sergantiesiems, esant neigiamai PD-L1 raiškai navikiniame audinyje ir nenustačius EGFR mutacijų arba ALK geno translokacijų.

Tiek pirmos eilės [1, 2], tiek antros eilės [11] monoterapija pembrolizumabu prailgino bendrąjį išgyvenamumą tik pacientams, kurių navikiniame audinyje nustatyta PD-L1 raiška ≥ 1 proc., o pacientams, kuriems nustatyta didelė PD-L1 raiška (≥ 50 proc.), pembrolizumabo nauda buvo dar žymesnė [3, 11]. Anksčiau bevacizumabas ir necitumumabas

buvo vieninteliai biologinės terapijos vaistai, kurie skiriami kartu su chemoterapija platinos pagrindu prailgino bendrąjį išgyvenamumą (apie 2 mėn.) išplitusiu nesmulkiųjų neplokščiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergantiesiems (ŠS 0,79) [12] ir išplitusiu plokščiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergantiesiems (ŠS 0,84) [13]. Šios analizės rezultatai rodo pembrolizumabo su chemoterapija klinikinę naudą (prailgėjusį bendrąjį išgyvenamumą) NSLPV sergantiesiems, kuriems nustatyta neigiama PD-L1 raiška (populiacija, kuriai reikalingos geresnės gydymo galimybės). Šie rezultatai rodo sinergistinę imunoterapijos ir chemoterapijos poveikį NSLPV. Pembrolizumabas, skiriamas kartu su chemoterapiniais vaistais, gali būti veiksmingas nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos [5, 6]. Pembrolizumabas su chemoterapija platinos pagrindu neabejotinai yra gydymo standartas sergantiesiems išplitusiu arba metastazavusiu NSLPV, kuomet nustatyta neigiama PD-L1 raiška navikiniame audinyje.

Pembrolizumabas su chemoterapija pagerino ne tik bendrąjį išgyvenamumą, išgyvenamumą be ligos progresavimo, objektyvaus atsako dažnį, bet ir antrąjį išgyvenamumo be ligos progresavimo laikotarpį, lyginant su vien chemoterapija. Tai rodo, kad pirmos eilės gydymo pembrolizumabu su chemoterapijos nauda išlieka skiriant antros eilės gydymą. Bendrasis išgyvenamumas ir išgyvenamumas be ligos progresavimo skiriant monoterapiją pembrolizumabu po chemoterapinio gydymo (dubliuojamo gydymo metu) prailgėjo atitinkamai 6 mėn. ir 3 mėn. Antrasis išgyvenamumo be ligos progresavimo laikotarpis (ŠS 0,57) buvo trumpesnis nei išgyvenamumo be ligos progresavimo (0,68), nepaisant to, kad didelė dalis (57,4 proc.) vien chemoterapijos pacientų vėliau gavo anti-PD-L1 gydymą [10]. Šie duomenys patvirtina poreikį pembrolizumabą kartu su chemoterapija skirti pirmaeiliam gydymui, siekiant ankstyvos ligos kontrolės ir ilgalaikės klinikinės naudos.

Ši trijų klinikinių tyrimų bendra analizė yra didžiausias imunoterapijos su chemoterapija gydymo rezultatų įvertinimas išplitusiu NSLPV sergantiesiems, kuriems nustatyta neigiama PD-L1 raiška navikiniame audinyje. Bendra retrospektyvinė duomenų analizė buvo galima, nes kiekviename iš šių tyrimų (KEYNOTE-021 G kohorta, KEYNOTE-189 ir KEYNOTE-407) PD-L1 buvo perspektyviai įvertintas stratifikacijos veiksnys.

APIBENDRINIMAS

Apibendrinant galima pasakyti, kad trijų klinikinių tyrimų bendra analizė parodė reikšmingai geresnį išplitusiu NSLPV sergančiųjų, kurių navikiniame audinyje nustatyta neigiama PD-L1 raiška, bendrąjį išgyvenamumą, išgyvenamumą be ligos progresavimo ir objektyvaus atsako dažnį, gydymui skiriant pembrolizumabą su chemoterapija, palyginus su vien chemo-

terapija. Ši gydymo schema pasižymi geru saugumo profiliu. Pembrolizumabas ir chemoterapija platinos pagrindu yra pirmos eilės gydymo standartas tiek plokščiųjų, tiek neplokščiųjų ląstelių metastazavusių plaučių vėžiu sergantiesiems, netgi nustačius neigiamą PD-L1 raišką. Šių metų rugsėjį Paryžiuje vykusiame Europos onkologų draugijos kongrese (angl. *European Society of Medical Oncology*, ESMO) paskelbti atnaujinti penkerių metų stebėsenos duomenys, kurie parodė išliekančią gydymo pembrolizumabu su chemoterapija naudą sergantiesiems išplitusiu NSLPV, nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos. Šio derinio nauda stebėta net esant dideliame gydymo šakų persidėgimo dažniui. Pacientams, gavusiems 35 pembrolizumabo gydymo kursus, nustatytas besitęsiantis atsakas – didžioji dalis jų buvo gyvi praėjus trejiems metams nuo pembrolizumabo skyrimo pradžios. Ilgalaiškės stebėsenos duomenys patvirtina pembrolizumabo ir chemoterapijos derinį kaip pirmos eilės gydymo standartą išplitusiu NSLPV sergantiesiems.

LT-KEY-00194

LITERATŪRA

1. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leigh N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015; 372:2018–28.
2. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Czoszi T, Fulop A, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1 positive non-small cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375:1823–33.
3. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1 expressing, locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019; 393:1819–30.
4. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378:2078–92.
5. Kersten K, Salvagno C, de Visser KE. Exploiting the immunomodulatory properties of chemotherapeutic drugs to improve the success of cancer immunotherapy. *Front Immunol*. 2015; 6:516.
6. Galluzzi L, Zitvogel L, Kroemer G. Immunological mechanisms underneath the efficacy of cancer therapy. *Cancer Immunol Res*. 2016; 4:895–902.
7. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol*. 2016; 17:1497–508.
8. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gumus M, Mazieres J, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379:2040–51.
9. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019; 30:863–70.
10. Borghaei H, Langer CJ, Paz-Ares L, Rodriguez-Abreu D, Halmos B, Garassino MC, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with advanced non-small cell lung cancer without tumor Pd-L1 expression: a pooled analysis of 3 randomized controlled trials. *Cancer*. 2020; 126:4867–77.
11. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 387:1540–50.
12. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355:2542–50.
13. Thatcher N, Hirsch FR, Luft AV, Szczesna A, Ciuleanu TE, Dediu M, et al. Nectin-4 inhibitor plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16:763–74.