

# Klinikinio tyrimo KEYNOTE-189 penkerių metų duomenys: metastazavusio nesmulkiųjų neplokščiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymas pembrolizumabu derinyje su pemetreksedu ir platinos vaistiniais preparatais

5-YEAR OUTCOMES FROM KEYNOTE-189 STUDY: PEMBROLIZUMAB PLUS PEMETREXED AND PLATINUM IN METASTATIC NONSQUAMOUS NON-SMALL-CELL LUNG CANCER

NERINGA VAGULIENĖ  
LSMU MA Pulmonologijos klinika

**Santrauka.** Pembrolizumabas yra programuotos ląstelės žūties baltymo-1 (angl. *anti-programmed cell death protein-1*, PD-1) inhibitorius, patvirtintas metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui (NSLPV) gydyti tiek monoterapijai, kuomet navikiniame audinyje nustatyta didelė programuotos ląstelės žūties baltymo ligando-1 (angl. *anti-programmed cell death protein ligand-1*, PD-L1) raiška, tiek skiriant kartu su chemoterapija, nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos navikiniame audinyje. III fazės klinikinio tyrimo KEYNOTE-189 atnaujinti penkerių metų duomenys parodė, kad pembrolizumabas kartu su chemoterapija lemia ilgesnį sergančiųjų metastazavusiu NSLPV, kurių navikiniame audinyje nenustatyta EGFR mutacija arba ALK translokacija, bendrąjį išgyvenamumą ir išgyvenamumą be ligos progresavimo, palyginus su gydymu tik chemoterapija, ir yra pirmosios eilės gydymo standartas sergantiesiems metastazavusiu NSLPV, neatsižvelgiant į PD-L1 raišką navikiniame audinyje.

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

**Summary.** Pembrolizumab is the PD-1 inhibitor approved for metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) monotherapy for patients with tumors that produce high PD-L1 level or combined with chemotherapy, regardless of tumor PD-L1 expression. In phase 3 KEYNOTE-189 study, 5-year data update, pembrolizumab plus pemetrexed-platinum maintained OS and PFS benefits versus placebo plus pemetrexed-platinum, regardless of PD-L1 expression. These data continue to support pembrolizumab in combination with pemetrexed-platinum as a standard of care in previously untreated metastatic non-small-cell lung cancer without EGFR mutations or ALK translocations.

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

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1183>

## IVADAS

Pembrolizumabas yra monokloninis imunoglobulino G4 antikūnas prieš programuotos ląstelės žūties baltymą-1 (angl. *anti-programmed cell death protein-1*, PD-1), kuris patvirtintas metastazavusio nesmulkiųjų neplokščiųjų ląstelių plaučių vėžiui gydyti, kuomet navikiniame audinyje nenustatoma EGFR mutacija arba ALK translokacija, tiek monoterapijai, tiek skiriant kartu su chemoterapija.

III fazės klinikinis tyrimas KEYNOTE-189 parodė, kad sergantiesiems metastazavusiu nesmulkiųjų ne-

plokščiųjų ląstelių plaučių vėžiu, kurių navikiniame audinyje nenustatyta EGFR mutacija arba ALK translokacija, pembrolizumabas kartu su pemetreksedu ir platinos vaistiniais preparatais (karboplatina arba cisplatina) reikšmingai prailgina bendrąjį išgyvenamumą (mirties rizikos santykis – 0,49; 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) nuo 0,38 iki 0,64;  $p < 0,001$ ) ir gyvenimo trukmę be ligos progresavimo (gyvenimo trukmė be ligos progresavimo – 0,52; PI 0,43–0,64;  $p < 0,001$ ), palyginus su sergančiaisiais, kuriems skirtas gydymas placebo kartu su pemetreksedu ir platinos

# Farmakoterapija

deriniu. Šiame straipsnyje pateikiami klinikinio tyrimo KEYNOTE-189 penkerių metų analizės duomenys.

## KLINIKINIS TYRIMAS KEYNOTE-189

Sergantieji metastazavusiu nesmulkiųjų neplokščiųjų ląstelių plaučių vėžiu buvo atsitiktinai suskirstyti į dvi grupes santykiu 2:1, kuriems palaikomajam gydymui skirtas pembrolizumabas 200 mg ir placebo kas tris savaites iki 35 kursų (apytiksliai iki dvejų metų). Pacientams taip pat buvo skirta chemoterapija – iš viso keturi kursai: pemetreksedu 500 mg/m<sup>2</sup> ir cisplatina 75 mg/m<sup>2</sup> arba karboplatina 5 AUC (angl. *area under the curve*, liet. plotas po kreive) vieną dieną kas tris savaites, po to tęsiant pemetreksedo vartojimą palaikomajam gydymui. Palaikomasis gydymas buvo skiriamas kas tris savaites iki 35 gydymo kursų arba iki radiologiškai patvirtinto ligos progresavimo, nepriimtino toksiškumo, gydytojo sprendimo nutraukti gydymą arba paciento atsisakymo dalyvauti tyrime. Pacientams, kuriems skirtas palaikomasis gydymas pemetreksedu ir placebo, radiologiškai patvirtinus ligos progresavimą, pagal solidinių navikų atsako į gydymą vertinimo kriterijus (angl. *response evaluation criteria in solid tumors*, RECIST; versiją 1.1), buvo leidžiama skirti pembrolizumabo monoterapiją (persidengiantis gydymas, angl. *crossover*), jei atitiko protokole nurodytus saugumo kriterijus. Tyrimo metu buvo galima skirti antrą palaikomojo gydymo kursą monoterapijos pembrolizumabu iki

17 kursų (apytiksliai iki vienerių metų), pasireiškus ligos progresavimui pacientams, kuriems po baigto 35 gydymo kursų pembrolizumabu bendras atsakas į gydymą buvo stabilus arba geresnis, arba esant tyrėjo patvirtintam visiškam atsakui po aštuonių gydymo kursų pembrolizumabu ir dviejų papildomų kursų po pradinio visiško atsako įvertinimo.

Pirminiai tyrimo tikslai buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (pagal RECIST 1.1) ir bendrasis išgyvenamumas. Antriniai tyrimo tikslai buvo objektyvus atsako dažnis (angl. *objective response rate*, ORR), atsako trukmė (angl. *duration of response*, DOR) (pagal RECIST 1.1) ir saugumas. Remiantis protokolu, buvo apibrėžtas antras išgyvenamumo be ligos progresavimo (angl. *progression free survival*, PFS) taškas (PFS-2), t. y. laikas nuo atsitiktinės atrankos iki ligos progresavimo (pagal RECIST 1.1), skiriant kitos eilės gydymą, arba mirtis nuo bet kokios priežasties.

1 lentelė. Pacientų charakteristikos

Požymiai	Pembolizumabas ir chemoterapija	Chemoterapija ir placebo	Pembrolizumabas (35 kursai)
Amžius, metais (mediana (min.–maks.))	65,0 (34–84)	63,5 (34–84)	66,0 (42–82)
Lytis: Vyrų Moterys	254 (62,0) 156 (38,0)	109 (52,9) 97 (47,1)	34 (59,6) 23 (40,4)
Funkcinė būklė pagal ECOG: 0 balų 1 balas 2 balai Nėra duomenų	185 (45,1) 221 (53,9) 1 (0,2) 3 (0,7)	79 (38,3) 126 (61,2) 0 1 (0,5)	35 (61,4) 22 (38,6) 0 0
Rūkymas: Rūkantieji arba neberūkantieji Nerūkantieji	362 (88,3) 48 (11,7)	181 (87,9) 25 (12,1)	52 (91,2) 5 (8,8)
Histologija: Adenokarcinoma Nepatikslintas NSLPPV Kita	394 (96,1) 10 (2,4) 6 (1,5)	199 (96,6) 4 (1,9) 3 (1,5)	57 (100,0) 0 0
Metastazės smegenyse	37 (17,8)	35 (17,0)	6 (10,5)
Metastazės kepenyse	66 (16,1)	50 (24,3)	8 (14,3)
PD-L1: < 1 proc. ≥ 1 proc. 1–49 proc. ≥ 50 proc. Nežinoma	127 (31,0) 260 (63,4) 128 (31,2) 132 (32,2) 23 (5,6)	63 (30,6) 128 (62,1) 58 (28,2) 70 (34,0) 15 (7,3)	6 (10,5) 48 (84,2) 17 (29,8) 31 (54,4) 3 (5,3)
Chemoterapija: Cisplatina Karboplatina	113 (27,6) 297 (72,4)	58 (28,2) 148 (71,8)	17 (29,8) 40 (70,2)
Prieš tai skirtas gydymas: Radioterapija Neoadjuvantinis gydymas Adjuvantinis gydymas	29 (7,1) 5 (1,2) 25 (6,1)	19 (9,2) 6 (2,9) 14 (6,8)	5 (8,8) 0 5 (8,8)

NSLPPV – nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys.

Į tyrimą buvo įtraukta 616 pacientų, kurie atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į dvi gydymo grupes: 1) chemoterapija, skiriant pemetreksedą su platinos vaistiniu preparatu ir pembrolizumabu (n = 410); 2) chemoterapija, skiriant pemetreksedą su platinos vaistiniu preparatu ir placebo (n = 206) (1 lentelė). Penkerių metų duomenų analizės metu (2022 m. kovo 8 d.) septyniems pacientams (visi pacientai buvo tiriamojoje grupėje, kurioje skirtas gydymas pemetreksedu su platinos vaistiniu preparatu ir pembrolizumabu) toliau skirtas palaikomasis gydymas pemetreksedu. Tarp pacientų, kuriems buvo skirtas gydymas pemetreksedu su platinos vaistiniu preparatu ir pembrolizumabu, 224 (54,6 proc.) vėliau skirtas priešvėžinis gydymas (103 buvo gydomi PD-1 arba programuotos ląstelės žūties baltymo ligando-1 (angl. *anti-programmed cell death protein ligand-1*, PD-L1) inhibitoriais). Tarp pacientų, kuriems skirtas gydy-

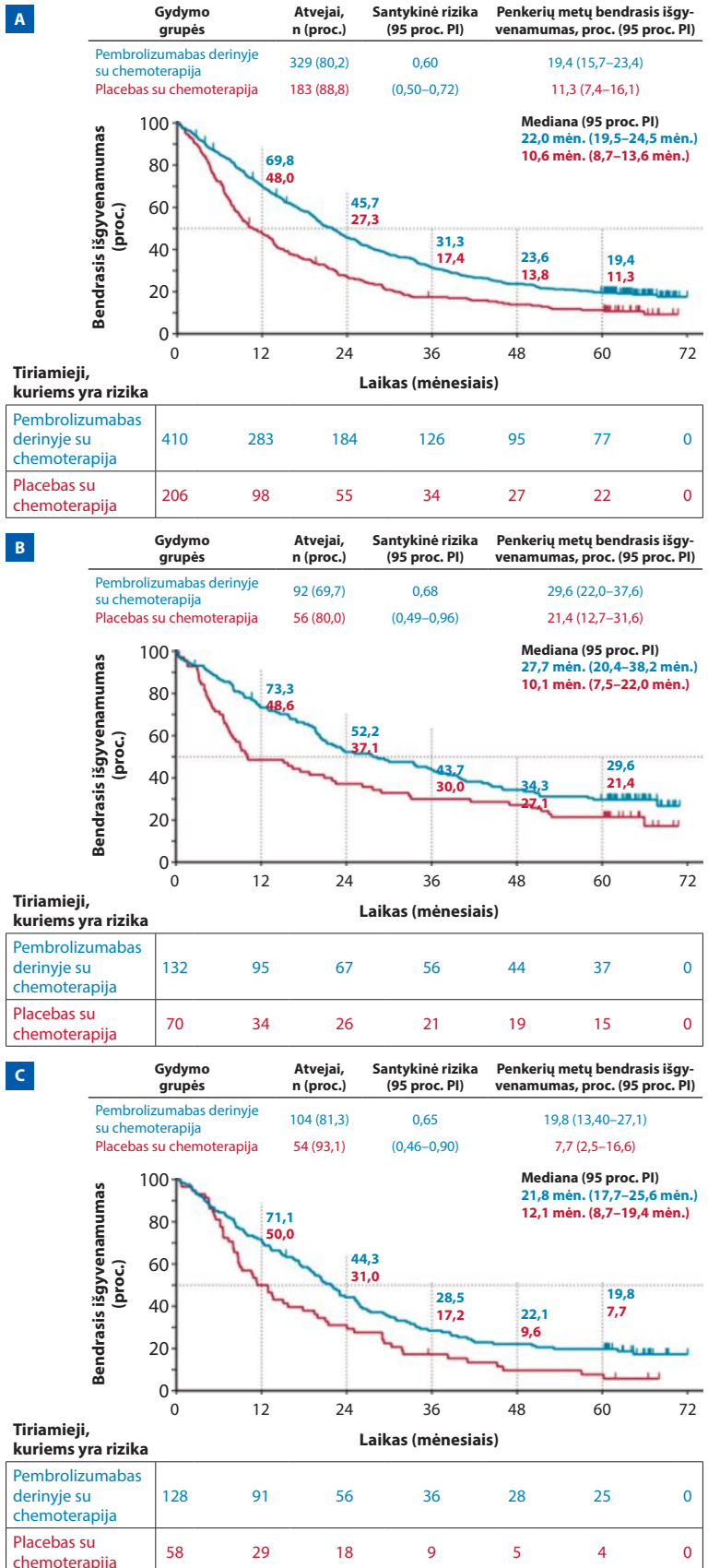
mas pemetreksedu su platinos vaistiniu preparatu ir placebo, 84 tyrimo metu buvo toliau skirta monoterapija pembrolizumabu bei trims pacientams vėliau, ne tyrimo metu, skirtas gydymas PD-1 arba PD-L1 inhibitoriais.

## REZULTATAI

Stebėsenos trukmės mediana nuo atsitiktinio suskirstymo į gydymo grupes buvo 64,6 (nuo 60,1 iki 72,4) mėn. Ketintoje gydyti (angl. *in tent-to-treat*, ITT) populiacijoje rizikos santykis pacientams, kuriems skirta chemoterapija pemetreksedu su platinos vaistiniu preparatu ir pembrolizumabu, palyginus su pacientais, kuriems skirta chemoterapija pemetreksedu su platinos vaistiniu preparatu ir placebo, buvo 0,60 (95 proc. PI 0,50–0,72), vertinant bendrąjį išgyvenamumą, ir 0,50 (95 proc. PI 0,42–0,60), vertinant išgyvenamumą be ligos progresavimo (1A ir 1E pav.). Penkerių metų bendrasis išgyvenamumas buvo 19,4 proc., palyginus su 11,3 proc., ir penkerių metų išgyvenamumas be ligos progresavimo buvo 7,5 proc., palyginus su 0,6 proc. Objektyvaus atsako dažnis atitinkamai buvo 48,3 proc. (95 proc. PI 43,4–53,2) ir 19,9 proc. (95 proc. PI 14,7–26,0). Atsako trukmės mediana atitinkamai buvo 12,7 (95 proc. PI 1,11–68,31) ir 7,1 (95 proc. PI 2,4–31,5) mėn. (2 pav.). Panašios tendencijos pastebėtos ir atliekant PD-L1 pogrūpių analizę (1B-1D ir 1F-1H pav.). Pacientams, kuriems skirta chemoterapija pemetreksedu su platinos vaistiniu preparatu ir pembrolizumabu, išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana buvo 17,0 mėn. (95 proc. PI 15,0–19,2), palyginus su pacientais, kuriems skirta chemoterapija pemetreksedu su platinos vaistiniu preparatu ir placebo – 9,1 mėn. (95 proc. PI 7,6–10,8) (santykinė rizika (SR) 0,54; 95 proc. PI 0,45–0,65). Penkerių metų išgyvenamumo be ligos progresavimo taškas PFS-2 atitinkamai buvo 16,7 proc. (95 proc. PI 13,2–20,5), palyginus su 7,8 proc. (95 proc. PI 4,7–12,1) [1].

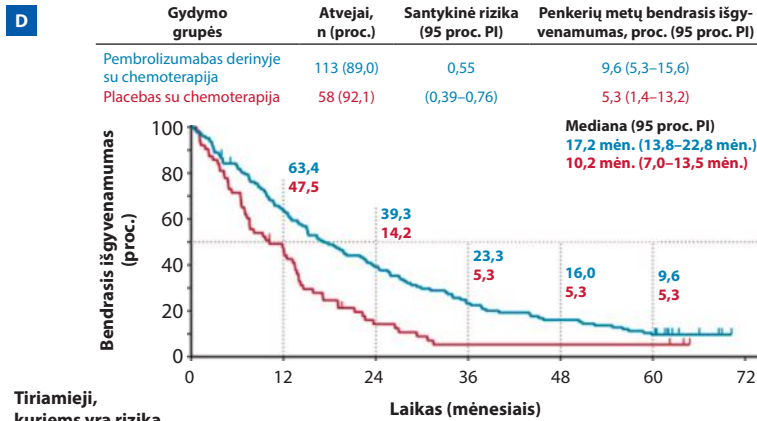
## SAUGUMAS

Nepageidaujami poveikiai pasireiškė 404 pacientams (99,8 proc.) pembrolizumabo su chemoterapija grupėje ir 200 (99,0 proc.) placebo su chemoterapija grupėje (2 ir 3 lentelės). Imuniniai nepa-



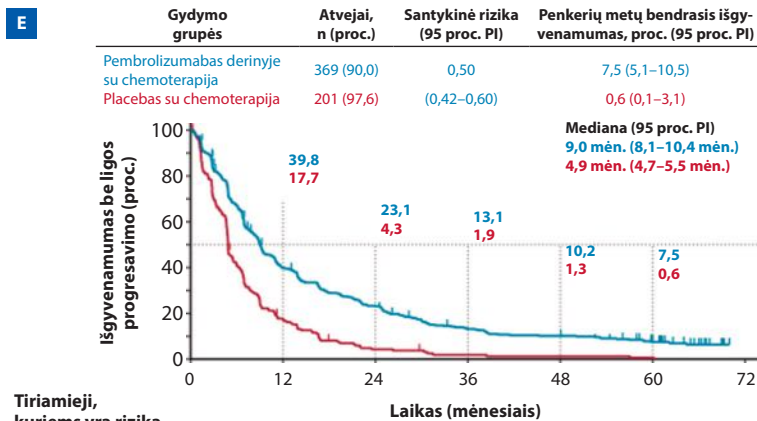
1 pav. (A–C) Bendrasis išgyvenamumas: (A) Ketintoje gydyti (angl. *in tent-to-treat*, ITT) populiacijoje; (B) PD-L1 ≥ 50 proc.; (C) PD-L1 1–49 proc.

PD-L1 (angl. *anti-programmed cell death protein ligand-1*) – programuotos ląstelės žūties baltymo ligandas-1; PI – pasikliautinis intervalas.



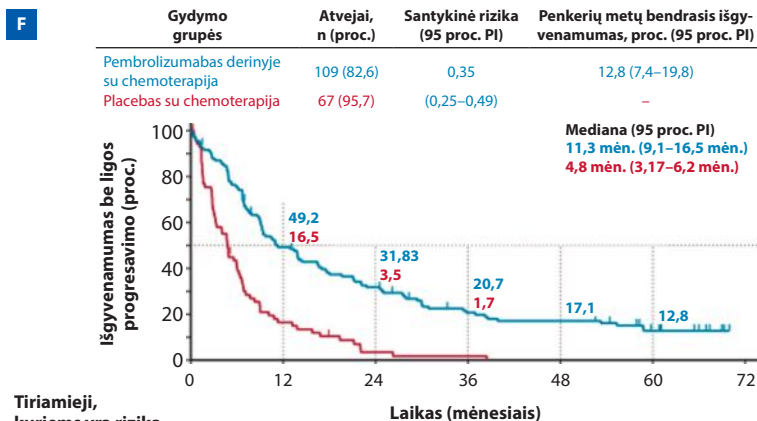
**Tiriamieji, kuriems yra rizika**

	0	12	24	36	48	60	72
Pembrolizumabas derinyje su chemoterapija	127	79	49	29	20	12	0
Placebas su chemoterapija	63	29	8	3	3	3	0



**Tiriamieji, kuriems yra rizika**

	0	12	24	36	48	60	72
Pembrolizumabas derinyje su chemoterapija	410	158	91	49	37	21	0
Placebas su chemoterapija	206	35	8	3	2	1	0



**Tiriamieji, kuriems yra rizika**

	0	12	24	36	48	60	72
Pembrolizumabas derinyje su chemoterapija	132	63	40	23	19	10	0
Placebas su chemoterapija	70	11	2	1	0	0	0

**1 pav. (D–F) Bendrasis išgyvenamumas: (D) PD-L1 < 1 proc.; išgyvenamumas be ligos progresavimo: (E) Ketintoje gydyti (angl. *in tent-to-treat*, ITT) populiacijoje; (F) PD-L1 ≥ 50 proc.**

PD-L1 (angl. *anti-programmed cell death protein ligand-1*) – programuotos ląstelės žūties baltymo ligandas-1; PI – pasikliautinis intervalas.

geidaujami poveikiai ir infuzinės reakcijos nustatytos atitinkamai – 113 (27,9 proc.) ir 27 (13,4 proc.) pacientams (4 lentelė).

## PACIENTAI, KURIEMS SKIRTI 35 GYDymo KURSAI PEMBROLIZUMABU

Iš tiriamosios grupės, kuriems skirtas gydymas chemoterapija pemetreksedu su platinos vaistiniu preparatu ir pembrolizumabu, 57 (13,9 proc.) baigtas 35 kursų gydymas pembrolizumabu (1 lentelė) ir vidutiniškai skirti 35 (nuo 2 iki 98) gydymo kursai pemetreksedu. Objektivaus atsako dažnis buvo 86,0 proc. (8 – visiškai atsakas, 41 – atsakas iš dalies) ir aštuoniems pacientams diagnozuota stabili liga. Atsako trukmės mediana – 57,7 mėn. (nuo 4,2 iki 68,31). Bendrasis išgyvenamumas po trejų metų, baigus 35 kursų gydymą (praėjus maždaug penkeriems metams nuo atsiktinės atrankos) – 71,9 proc. (95 proc. PI 58,3–81,8). Duomenų analizės metu 23 iš 57 pacientų (40,4 proc.) buvo gyvi, nepatvirtinus ligos progresavimo ir neskyrus tolesnio gydymo. Visiems pacientams pasireiškė bent vienas šalutinis poveikis (3–4 laipsnio 38 pacientams (66,7 proc.), 5 laipsnio šalutinis poveikis nenustatytas nei vienam pacientui. Imuniniai šalutiniai poveikiai ir infuzinės reakcijos nustatytos 23 pacientams (40,4 proc.; 3–4 laipsnio – septyniems pacientams (12,3 proc.).

## APTARIMAS

Šiais metais paskelbtoje KEYNOTE-189 atnaujintų penkerių metų stebėsenos duomenų analizėje tyrėjai pateikia išvada, kad išlieka ir tęsiasi aiški sergančiųjų metastazavusių nesmulkiųjų neplokščiųjų ląstelių plaučių vėžiu, kuriems nenustatytos EGFR mutacijos ir ALK translokacijos, gydymo pembrolizumabu kartu su chemoterapija pemetreksedu ir platina nauda: ilgesnis bendrasis išgyvenamumas ir išgyvenamumas be ligos progresavimo, neatsižvelgiant į PD-L1 raišką navikiniame audinyje, palyginus su tais, kuriems skirtas gydymas placebo kartu su chemoterapija pemetreksedu ir platina, bei pasižymi geru saugumo profiliu (tyrimo duomenys atitinka ankstesnes analizes [1–3]).

ITT populiacijoje penkerių metų išgyvenamumas pembrolizumabo kartu su chemoterapija grupėje buvo apie 20 proc.,

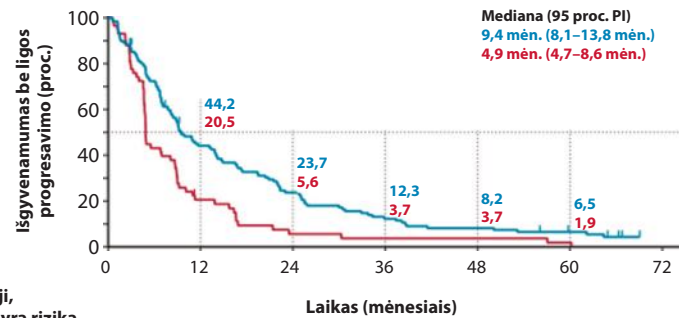
**2 lentelė. Pacientų, kuriems skirtas  $\geq 1$  gydymo kursas, nepageidaujami poveikiai**

Įvykis	Pembrolizumabas ir chemoterapija (n = 405)	Chemoterapija ir placebo (n = 202)
Visi nepageidaujami poveikiai	404 (99,8)	200 (99,0)
3–5 laipsnis	295 (72,8)	136 (67,3)
Mirtis	29 (7,2)	14 (6,9)
Gydymo nutraukimas	145 (35,8)	35 (17,3)
Su gydymu susiję nepageidaujami poveikiai	377 (93,1)	183 (90,6)
3–5 laipsnis	212 (52,3)	85(42,1)
Bet kurio gydomojo vaisto nutraukimas	111 (27,4)	20 (9,9)
Pembrolizumabo arba placebo nutraukimas	71 (17,5)	11 (5,4)
Pemetreksedo nutraukimas	96 (23,7)	17 (8,4)

o placebo kartu su chemoterapija grupėje – 11 proc. bei ypač geri penkerių metų išgyvenamumo rezultatai nustatyti pacientams, kurių navikiniame audinyje nustatyta PD-L1 raiška  $\geq 50$  proc. (29,6 proc., palyginus su 21,4 proc.). Panašūs penkerių metų išgyvenamumo rezultatai nustatyti klinikinio tyrimo KEYNOTE-024 metu, lyginant monoterapiją pembrolizumabu su chemoterapija (31,9 proc., palyginus su 16,3 proc.) [4]. Geresnis bendrasis išgyvenamumas nustatytas pembrolizumabo ir pemetreksedo kartu su platina grupėje, palyginus su placebo ir pemetreksedo kartu su platina grupe, nepaisant 57 proc. pacientų perėjimo iš placebo į pembrolizumabo grupę (persidengiantis gydymas, angl. *crossover*). Pembrolizumabas parodė ilgalaikį priešvėžinį poveikį pacientams, kuriems skirti 35 gydymo pembrolizumabu kursai, bei didesnę dalis pacientų (72 proc.) buvo gyvi, praėjus trejiems metams po gydymo pabaigos (maždaug penkeriems metams nuo atsitiktinio paskirstymo). Šie duomenys patvirtina gydymo pembrolizumabu ir pemetreksedu kartu su platinos vaistinėmis preparatais naudą ir atitinka klinikinio tyrimo KEYNOTE-024 metu gautus rezultatus pacientams, kuriems baigti 35 gydymo monoterapija pembrolizumabu kursai

**G**

Gydymo grupės	Atvejai, n (proc.)	Santykinė rizika (95 proc. PI)	Penkerių metų bendrasis išgyvenamumas, proc. (95 proc. PI)
Pembrolizumabas derinyje su chemoterapija	118 (92,2)	0,57	6,5 (3,1–11,8)
Placebas su chemoterapija	57 (98,3)	(0,41–0,80)	1,9 (0,2–8,7)

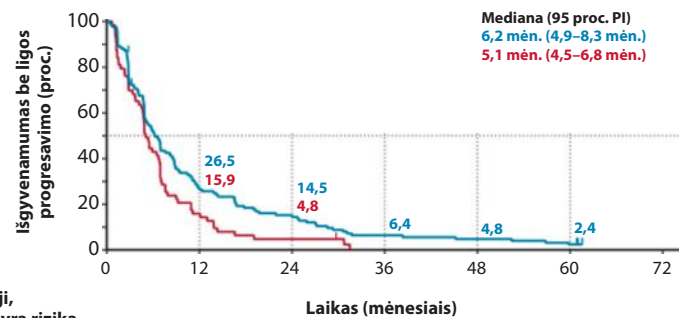


**Tiriamieji, kuriems yra rizika**

	0	12	24	36	48	60	72
Pembrolizumabas derinyje su chemoterapija	128	54	29	15	10	6	0
Placebas su chemoterapija	58	11	3	2	2	1	0

**H**

Gydymo grupės	Atvejai, n (proc.)	Santykinė rizika (95 proc. PI)	Penkerių metų bendrasis išgyvenamumas, proc. (95 proc. PI)
Pembrolizumabas derinyje su chemoterapija	122 (96,1)	0,67	2,4 (0,7–6,3)
Placebas su chemoterapija	62 (98,4)	(0,49–0,92)	–

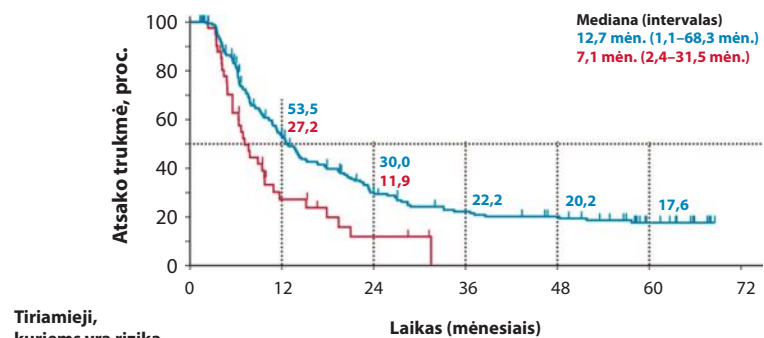


**Tiriamieji, kuriems yra rizika**

	0	12	24	36	48	60	72
Pembrolizumabas derinyje su chemoterapija	127	33	18	8	6	3	0
Placebas su chemoterapija	63	10	3	0	0	0	0

**1 pav. (G–H) Išgyvenamumas be ligos progresavimo: (G) PD-L1 1–49 proc.; (H) PD-L1 < 1 proc.**

PD-L1 (angl. *anti-programmed cell death protein ligand-1*) – programuotos ląstelės žūties baltymo ligandas-1; PI – pasikliautinis intervalas.



**Tiriamieji, kuriems yra rizika**

	0	12	24	36	48	60	72
Pembrolizumabas derinyje su chemoterapija	198	95	48	33	27	11	0
Placebas su chemoterapija	41	9	3	0	0	0	0

**2 pav. Atsako trukmė ketintoje gydyti (angl. *in tent-to-treat*, ITT) populiacijoje**

# Farmakoterapija

**3 lentelė. Pacientų, kuriems skirtas  $\geq 1$  gydymo kursas, nepageidaujami poveikiai**

Įvykis	Pembrolizumabas ir chemoterapija (n = 405)		Chemoterapija ir placebo (n = 202)	
	Visi laipsniai	3–5 laipsnis	Visi laipsniai	3–5 laipsnis
Pykinimas	235 (58,0)	14 (3,5)	108 (53,5)	8 (4,0)
Anemija	196 (48,4)	77 (19,0)	98 (48,5)	36 (17,8)
Nuovargis	174 (43,0)	31 (7,7)	80 (39,6)	7 (3,5)
Vidurių užkietėjimas	144 (35,6)	4 (1,0)	67 (33,2)	1 (0,5)
Viduriavimas	131 (32,3)	21 (5,2)	44 (21,8)	6 (3,0)
Sumažėjęs apetitas	122 (30,1)	5 (1,2)	64 (31,7)	2 (1,0)
Neutropenija	114 (28,1)	68 (16,8)	50 (24,8)	24 (11,9)
Vėmimas	109 (26,9)	16 (4,0)	48 (23,8)	6 (3,0)
Kosulys	104 (25,7)	0	62 (30,7)	0
Dusulys	103 (25,4)	17 (4,2)	54 (26,7)	8 (4,0)
Periferinės edemos	103 (25,4)	2 (0,5)	35 (17,3)	0
Astenija	90 (22,2)	27 (6,7)	47 (23,3)	7 (3,5)
Pireksija	89 (22,0)	1 (0,2)	34 (16,8)	1 (0,5)
Išbėrimas	89 (22,0)	8 (2,0)	27 (13,4)	3 (1,5)
Trombocitopenija	77 (19,0)	35 (8,6)	30 (14,9)	15 (7,4)
Padidėjęs ašarojimas	75 (18,5)	0	22 (10,9)	0
Artralgija	71 (17,5)	5 (1,2)	28 (13,9)	1 (0,5)
Nugaros skausmas	71 (17,5)	7 (1,7)	27 (13,4)	4 (2,0)
Galvos svaigimas	62 (15,3)	3 (0,7)	23 (11,4)	0

**4 lentelė. Pacientų, kuriems skirtas  $\geq 1$  gydymo kursas, nepageidaujami poveikiai, susiję su imuninėmis reakcijomis**

Įvykis	Pembrolizumabas ir chemoterapija (n = 405)		Chemoterapija ir placebo (n = 202)	
	Visi laipsniai	3–5 laipsnis	Visi laipsniai	3–5 laipsnis
Miozitas	3 (0,7)	0	0	0
Pankreatitas	4 (1,0)	3 (0,7)	0	0
Antinksčių nepakankamumas	2 (0,5)	1 (0,2)	1 (0,5)	1 (0,5)
Encefalitas	2 (0,5)	2 (0,5)	0	0
1 tipo cukrinis diabetas	2 (0,5)	2 (0,5)	0	0
Vaskulitas	2 (0,5)	1 (0,2)	0	0
Sklerozinis cholangitas	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0
Miokarditas	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0
Tiroiditas	1 (0,2)	0	0	0
Guillain-Barre sindromas	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0

[4–5], bei klinikinio tyrimo KEYNOTE-407 rezultatus, kuriame pembrolizumabas buvo skiriamas kartu su karboplatina ir paklitakseliu / nab-paklitakseliu sergantiesiems anksčiau negydytu metastazavusiu plokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu [6].

## APIBENDRINIMAS

Nesmulkiųjų neplokščiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymas pembrolizumabu kartu su pemetreksedu ir platinos preparatais lemia reikšmingai ilgesnį bendrąjį išgyvenamumą, išgyvenamumą be ligos progresavimo, nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos, lyginant tik su chemoterapija. Ši gydymo schema yra saugi, gerai toleruojama ir yra šiuolaikinis metastazavusio neplokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio, nenustačius aktyvinančios EGFR mutacijos ir ALK translokacijos, pirmos eilės gydymo standartas

*Straipsnio publikaciją remia sveikatos priežiūros bendrovė „MSD Lietuva“.*

## LITERATŪRA

1. Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, Felip E, Esteban E, Dómine M, et al. Pembrolizumab plus pemetrexed and platinum in nonsquamous non-small-cell lung cancer: 5-year outcomes from the phase 3 KEYNOTE-189 study. *J Clin Oncol.* 2023;41(11):1992-8.
2. Rodríguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair MJ, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, et al. Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189. *Ann Oncol.* 2021;32(7):881-95.
3. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Dómine M, et al. Updated analysis from KEYNOTE-189: pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum for previously untreated metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(14):1505-17.
4. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Five-year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score  $\geq 50$ . *J Clin Oncol.* 2021;39(21):2339-49.
5. De Castro G Jr, Kudaba I, Wu YL, Lopes G, Kowalski DM, Turna HZ, et al. Five-year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy as first-line therapy in patients with non-small-cell lung cancer and programmed death ligand-1 tumor proportion score  $\geq 1\%$  in the KEYNOTE-042 study. *J Clin Oncol.* 2023;41(11):1986-91.
6. Novello S, Kowalski DM, Luft A, Gümüş M, Vicente D, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in squamous non-small-cell lung cancer: 5-year update of the phase III KEYNOTE-407 study. *J Clin Oncol.* 2023;41(11):1999-2006.