

Adjuvantinė imunoterapija atezolizumabu po radikalaus chirurginio gydymo ir adjuvantinės chemoterapijos IB–IIIA stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergantiems pacientams. IMpower010 klinikinio tyrimo duomenys

ADJUVANT ATEZOLIZUMAB AFTER RADICAL RESECTION AND ADJUVANT CHEMOTHERAPY IN STAGE IB–IIIA NON-SMALL-CELL LUNG CANCER. IMPOWER010 CLINICAL TRIAL

JURGITA MATULIONĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Siekiant optimizuoti išgyvenamumo rezultatus po radikalaus operacijos ankstyvos stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV) sergantiems pacientams, reikalingos naujos adjuvantinio gydymo strategijos. IMpower010 klinikinis tyrimas parodė, kad atezolizumabas, skiriamas po radikalaus operacijos ir adjuvantinės chemoterapijos II–IIIA stadijos NSLPV sergantiems pacientams, prailgina išgyvenamumą be ligos progresavimo, palyginus su geriausiu palaikomoju gydymu. Žymesnė nauda pastebėta pacientų, kurių navikiniame audinyje programuotos ląstelių žūties baltymo ligando-1 (PD-L1) raiška ≥ 1 proc., pogrupyje. Nenustatyta naujų saugos signalų. Atezolizumabo skyrimas po adjuvantinės chemoterapijos ir radikalaus operacijos yra daug žadantis gydymo būdas ankstyvos stadijos NSLPV sergantiems pacientams.

Reikšminiai žodžiai: atezolizumabas, nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, adjuvantinis gydymas, programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas-1, PD-L1.

Summary. Novel adjuvant strategies are needed to optimise outcomes after complete surgical resection in patients with early-stage non-small-cell lung cancer (NSCLC). IMpower010 showed a disease-free survival benefit with atezolizumab versus best supportive care after adjuvant chemotherapy in patients with resected stage II–IIIA NSCLC, with pronounced benefit in the subgroup whose tumours expressed programmed death-ligand 1 (PD-L1) on 1% or more of tumour cells, and no new safety signals. Atezolizumab after adjuvant chemotherapy offers a promising treatment option for patients with resected early-stage NSCLC.

Keywords: atezolizumab, non-small cell lung cancer; adjuvant therapy, programmed cell death ligand 1, PD-L1.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1243>

IVADAS

Plaučių vėžys yra viena agresyviausių onkologinių ligų, sąlygojanti daugiau nei 25 proc. visų mirčių nuo vėžio atvejų [1]. Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (NSLPV) sudaro 80–85 proc. naujai diagnozuotų plaučių vėžio atvejų. Maždaug 50 proc. pacientų, kuriems diagnozuojamas NSLPV, nustatoma ankstyva (I ir II stadijos) arba lokaliai išplitusi (III stadijos) liga [2].

Žinoma, kad chirurginis gydymas suteikia plaučių vėžiu sergantiems pacientams geriausią ilgo išgyvenamumo galimybę [3]. Chirurginis gydymas skiriamas I ir II stadijos bei IIIA stadijos NSLPV sergantiems

pacientams. Po operacinio gydymo penkerių metų išgyvenamumas mažėja didėjant stadijai – nuo 92 proc., kai yra IA1 stadijos NSLPV, iki 36 proc., kai yra IIIA stadijos NSLPV [4]. Tai rodo, kad kai kuriems pacientams chirurginės plaučių vėžio rezekcijos metu organizme gali būti mikrometastazių. Vienas pagrindinių iššūkių – pagerinti ankstyvosios stadijos NSLPV sergančių pacientų išgyvenamumą [2]. Adjuvantinis gydymas atlieka svarbų vaidmenį šalinant mikrometastazes ir užkertant kelią plaučių vėžio atsinaujinimui. Šiuo metu adjuvantinė chemoterapija platinos pagrindu yra standartinis radikaliai išoperuoto IB (navikas

Farmakoterapija

≥ 4 cm) – IIIA stadijos NSLPV gydymas. Tyrimai parodė, kad po plaučių vėžio operacijos skiriama adjuvantinė chemoterapija cisplatinos pagrindu lemia tik 4–5 proc. geresnį penkerių metų išgyvenamumo rodiklį, palyginus tik su chirurginiu gydymu [3]. E1505 klinikinio tyrimo rezultatai parodė, kad bevacizumabo pridėjimas prie adjuvantinės chemoterapijos cisplatinos pagrindu nepagerino nei išgyvenamumo be ligos progresavimo, nei bendrojo išgyvenamumo [5]. ADAURA klinikinis tyrimas parodė adjuvantinio gydymo osimertinibu naudą išgyvenamumui be ligos progresavimo ankstyvos stadijos NSLPV sergantiems pacientams, kuriems nustatytos aktyvuojančios epidermio augimo veiksnio receptoriaus (EGFR) mutacijos [6]. Deja, daugumai ankstyvos stadijos NSLPV sergančių pacientų nenustatoma aktyvuojančių EGFR mutacijų, todėl išlieka naujų adjuvantinio gydymo strategijų poreikis.

Pastarasis dešimtmetis pasižymėjo didele pažanga metastazavusiu NSLPV sergančių pacientų gydymo srityje. Specifinių antikūnų prieš programuotos ląstelių žūties baltymą-1 (PD-1) ir jo ligandą (PD-L1) bei citotoksinį su T limfocitais susijusį baltymą-4 (CTLA4) sukūrimas sukėlė revoliuciją pažengusio NSLPV gydyme [7]. Imunoterapija, skiriama viena arba derinant su chemoterapiniais preparatais, žymiai pagerino pažengusiu NSLPV sergančių pacientų išgyvenamumą. Šiandien beveik visi pacientai, sergantys metastazavusiu NSLPV (išskyrus pacientus, kuriems navikiniame audinyje randama EGFR mutacijų arba anaplastinės limfomos kinazės (ALK) translokacijų), gauna PD-1 arba PD-L1 inhibitorius pirmos eilės gydymui. Atsižvelgiant į sėkmingus metastazavusio plaučių vėžio gydymo imunoterapija rezultatus, padidėjo susidomėjimas imunoterapijos nauda pacientams, sergantiems ankstyvos stadijos NSLPV [1]. Šiuo metu patvirtinti keli PD-L1 ir PD-1 inhibitoriai, skirti gydyti metastazavusiam NSLPV [8, 9], kurie veiksmingi ir gerai toleruojami, skiriant juos kaip monoterapiją arba derinant su chemoterapija. Kai kurie III fazės klinikiniai tyrimai nustatė ryšį tarp PD-L1 raiškos navikiniame audinyje ir imunoterapijos naudos didėjimo [10–13]. PD-L1 inhibitorius atezolizumabas parodė klinikinę naudą ir toleruojamą saugumą, sergant metastazavusiu NSLPV, bei buvo patvirtintas pirmos ir antros eilės arba vėlesnės eilės plaučių vėžiui gydyti [11, 13, 14]. Remiantis teigiamais ankstesnių tyrimų rezultatais, didėja susidomėjimas atezolizumabo nauda ankstyvos stadijos NSLPV sergantiems pacientams.

IMpower010 III fazės klinikinis tyrimas atliktas, siekiant įvertinti adjuvantinio gydymo atezolizumabu naudą, palyginus su geriausiu palaikomoju gydymu, po radikalaus chirurginio gydymo ir adjuvantinės chemoterapijos cisplatinos pagrindu IB–IIIA stadijos NSLPV sergantiems pacientams. Be IMpower010,

atliekami kiti III fazės klinikiniai tyrimai su IB–IIIA stadijos radikaliai išoperuotu NSLPV: ANVIL, AL-CHEMIST tyrimas (vienerių metų adjuvantinis gydymas nivolumabu ar stebėseną po standartinio gydymo adjuvantine chemoterapija arba spindulinės terapijos); PEARLS (vienerių metų adjuvantinis gydymas pembrolizumabu arba geriausias palaikomasis gydymas po standartinio adjuvantinio gydymo); Kanados vėžio tyrimų grupės tyrimas BR31 (gydymas durvalumabu, palyginus su placebo). IMpower010 duomenys yra pirmieji, gauti iš III fazės klinikinio tyrimų, tiriančių adjuvantinės imunoterapijos naudą radikaliai išoperuotu IB–IIIA stadijos NSLPV sergantiems pacientams [4].

KLINIKINIO TYRIMO DIZAINAS

IMpower010 yra atsitiktinių imčių, daugiacentris, atviras, 3 fazės klinikinis tyrimas, vertinęs adjuvantinio gydymo atezolizumabu, palyginus su geriausiu palaikomoju gydymu, naudą po radikalaus chirurginio gydymo ir adjuvantinės chemoterapijos cisplatinos pagrindu IB–IIIA stadijos NSLPV sergantiems pacientams. Tyrimas vyko 227 centruose 22 šalyse ir regionuose. Jį sudarė du etapai – atrankos ir randomizacijos. Į tyrimą įtraukti vyresni nei 18 metų, geros funkcinės būklės (ECOG – 0–1 balų) pacientai, sergantys IB (navikas ≥ 4 cm) – IIIA (T2–3 N0, T1–3 N1, T1–3 N2 ir T4 N0–1) stadijos NSLPV, kuriems anksčiau nebuvo skirtas sisteminis gydymas. Tyrime galėjo dalyvauti pacientai, kuriems nustatytos aktyvuojančios EGFR mutacijos arba ALK translokacijos. Pacientams 28–84 d. iki įtraukimo turėjo būti atlikta radikali NSLPV rezekcija (lobektomija, bilobektomija arba pneumonektomija). Taip pat visiems tiriamiesiems buvo reikalingas navikinis mėginys tyrimui. Įtraukimo fazė prasidėdavo praėjus 28–84 d. po radikalaus NSLPV operacijos. Pacientams buvo skirta viena iš keturių adjuvantinės chemoterapijos cisplatinos pagrindu schemų iki keturių 21 d. trukmės gydymo kursų: cisplatina ir vinorelbinas, docetakselis, gemcitabinas arba pemetreksedas (esant neplokščiųjų ląstelių NSLPV). Antrasis tyrimo etapas prasidėdavo baigus chemoterapiją cisplatinos pagrindu, nesant NSLPV atsinaujinimo. Praėjus 3–8 sav. po paskutinės adjuvantinės chemoterapijos dozės, pacientai atsitiktine tvarka (santykiu 1:1) buvo priskirti arba į atezolizumabo grupę, arba į geriausio palaikomojo gydymo grupę. Stratifikuota pagal lytį (moterys arba vyrai), naviko histologiją (plokščiųjų ląstelių arba neplokščiųjų ląstelių), ligos išplitimą (IB stadija, II stadija arba IIIA stadija) ir PD-L1 raišką navikiniame audinyje. Po randomizacijos buvo skiriamas atezolizumabas 1200 mg kas 21 d. iki 16 gydymo kursų (arba vienerius metus) arba geriausias palaikomasis gydymas. Geriausias palaikomasis gydymas apėmė pacientų stebėseną ir reguliarius radiologinius tyrimus, siekiant įvertinti

dėl galimo ligos atsinaujinimo. Perėjimas iš geriausio palaikomojo gydymo grupės į atezolizumabo grupę nebuvo leidžiamas. EGFR mutacijos ir ALK translokacijos vertintos vietiškai arba centralizuotai. Pacientams krūtinės ląstos ir viršutinės pilvo dalies kompiuterinė tomografija (KT) buvo atliekama tyrimo pradžioje ir pirmaisiais metais – kas 4 mėn., antraisiais – kas 6 mėn. Pacientams, kuriems liga nepasikartojė, buvo tęsiama stebėseną, pakaitomis atliekant krūtinės ląstos KT ir rentgenogramas kas 6 mėn. 3–5 metais, o vėliau kartą per metus atliekant rentgenogramą. Naviko mėginiuose PD-L1 raiška buvo analizuojama naudojant SP142 žymenį. Remiantis naujais PD-L1 diagnostiniais metodais, protokolai buvo iš dalies pakeistas – pirminis tyrimo tikslas vertintas pacientų populiacijoje, kurių navikiniame audinyje PD-L1 raiška buvo ≥ 1 proc. (PD-L1 raiška įvertinta, naudojant SP263 žymenį) [15].

Pagrindinis pirminis tyrimo tikslas – išgyvenamumas be ligos progresavimo, vertintas II–IIIa stadijos NSLPV sergančių pacientų grupėje, kurių navikiniame audinyje PD-L1 raiška buvo ≥ 1 proc., visų II–IIIa stadijos NSLPV sergančių pacientų grupėje ir ketintų gydyti pacientų (angl. *intent-to-treat*, ITT) populiacijoje. Antriniai tyrimo tikslai – bendras išgyvenamumas ketintų gydyti pacientų populiacijoje; išgyvenamumas be ligos progresavimo II–IIIa stadijos NSLPV sergančių pacientų grupėje, kurių navikiniame audinyje PD-L1 raiška ≥ 50 proc.; trejų ir penkerių metų išgyvenamumas be ligos progresavimo II–IIIa stadijos NSLPV sergančių pacientų grupėje, kurių navikiniame audinyje PD-L1 raiška ≥ 1 proc.; visų II–IIIa stadijos NSLPV pacientų grupėje; ketintų gydyti pacientų grupėje.

Impower010 buvo sukurtas planuojant įtraukti 1 005 pacientus, siekiant įvertinti pagrindinį klinikinio tyrimo tikslą – išgyvenamumą be ligos progresavimo. Tyrimo atsitiktinė atranka buvo stratifikuota pagal PD-L1 raišką navikiniame audinyje (naudojant SP142 žymenį). 2020 m. vasario 11 d. (likus beveik metams iki tarpinės analizės atlikimo) atliktas protokolo pakeitimas – PD-L1 pogrupis, kuriam bus vertinamas išgyvenamumas be ligos progresavimo, pakeistas į II–IIIa stadijos NSLPV sergančių pacientų, kurių navikiniame audinyje PD-L1 raiška ≥ 1 proc. (įvertinta naudojant SP263 žymenį), pogrupį.

Išgyvenamumas be ligos progresavimo apibrėžtas kaip laikas nuo randomizacijos iki pirmo NSLPV atsinaujinimo, naujo pirminio NSLPV išsivystymo arba mirties nuo bet kokios priežasties (atsižvelgiant į tai, kas įvyko anksčiau). Tarpinė išgyvenamumo be ligos progresavimo analizė II–IIIa stadijos NSLPV sergančių pacientų pogrupyje, kurių navikiniame audinyje PD-L1 raiška ≥ 1 proc., suplanuota, nustačius apie 190 ligos progresavimo atvejų. Saugumas vertintas saugumo populiacijoje, kuri apibrėžiama kaip visi randomizuoti

pacientai, kuriems buvo skirtas atezolizumabas arba geriausias palaikomasis gydymas.

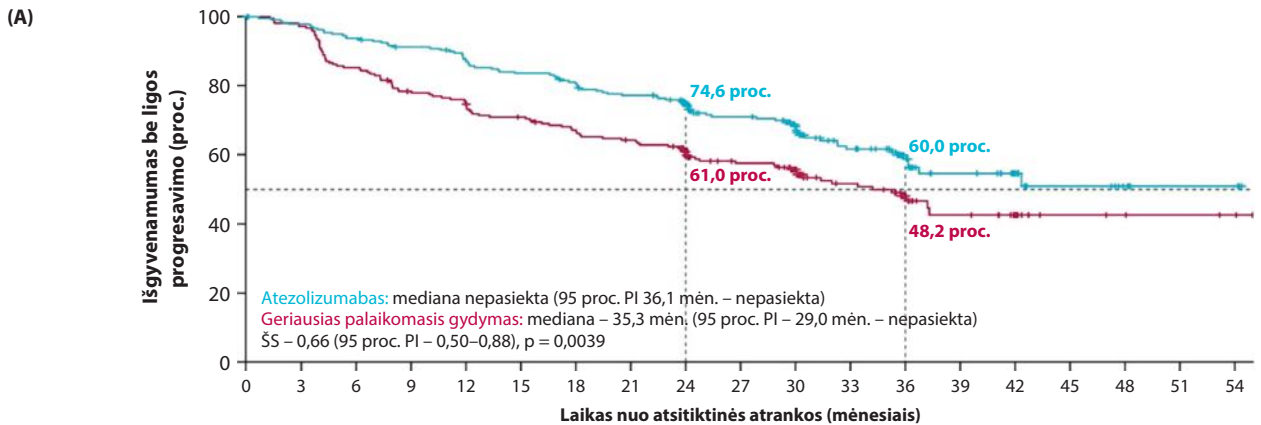
REZULTATAI

Nuo 2015 m. spalio 7 d. iki 2018 m. rugsėjo 19 d. po radikalaus plaučių vėžio rezekcijos į tyrimą įtraukta 1 280 pacientų, o 1 269 iš šių pacientų skirta adjuvantinė chemoterapija. Įtraukimo fazės metu 472 pacientams skirta cisplatina ir pemetreksedas, 406 – cisplatina ir vinorelbinas, 205 – cisplatina ir gemcitabinas, o 186 – cisplatina ir docetakselis (nuo vieno iki keturių kursų). Po randomizacijos 507 pacientams skirtas atezolizumabas, o 498 – geriausias palaikomasis gydymas, jie sudarė ketintų gydyti pacientų grupę; 882 randomizuotiems pacientams diagnozuotas II–IIIa stadijos NSLPV, o iš jų 476 pacientams navikiniame audinyje nustatyta PD-L1 raiška ≥ 1 proc. (pagal SP263). Šios pacientų grupės sudarė tris pagrindines veiksmingumo vertinimo populiacijas. Navikiniame audinyje PD-L1 raiška ištirta 979 pacientams (97 proc.).

Duomenų vertinimo metu (2021 m. sausio 21 d.) stebėsenos trukmės mediana buvo 32,8 mėn. (27,6–39,0) II–IIIa stadijos NSLPV sergančių pacientų, kurių navikiniame audinyje PD-L1 raiška ≥ 1 proc. (SP263), grupėje, 32,2 mėn. (27,4–38,3) – visų II–IIIa stadijos NSLPV pacientų grupėje ir 32,2 mėn. (27,5–38,4) – ketintų gydyti pacientų grupėje. Pacientų, sergančių II–IIIa stadijos NSLPV, kurių navikiniame audinyje PD-L1 raiška ≥ 1 proc., grupėje ligos progresavimas nustatytas 88 (35 proc.) iš 248 pacientų, gydytų atezolizumabu, ir 105 (46 proc.) iš 228 pacientų, kuriems skirtas geriausias palaikomasis gydymas (šansų santykis (ŠS) – 0,66; 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) – 0,50–0,88; $p = 0,0039$; 1A pav.). Visų II–IIIa stadijos NSLPV sergančių pacientų grupėje ligos progresavimas nustatytas 173 (39 proc.) iš 442 pacientų, gydytų atezolizumabu, ir 198 (45 proc.) iš 440 pacientų, gavusių geriausią palaikomąjį gydymą, o išgyvenamumo be ligos progresavimo ŠS buvo 0,79 (95 proc. PI – 0,64–0,96; $p = 0,020$; 1B pav.). Ketintų gydyti pacientų grupėje ligos progresavimas nustatytas 187 (37 proc.) iš 507 atezolizumabu gydytų pacientų ir 212 (43 proc.) iš 498 pacientų, kuriems buvo skirtas geriausias palaikomasis gydymas. Ketintų gydyti pacientų grupėje, kurią sudarė IB–IIIa stadijos NSLPV sergantys pacientai, išgyvenamumo be ligos progresavimo statistiškai reikšmingų skirtumų nebuvo nustatyta, ŠS buvo 0,81 (95 proc. PI – 0,67–0,99; $p = 0,040$; 1C pav.).

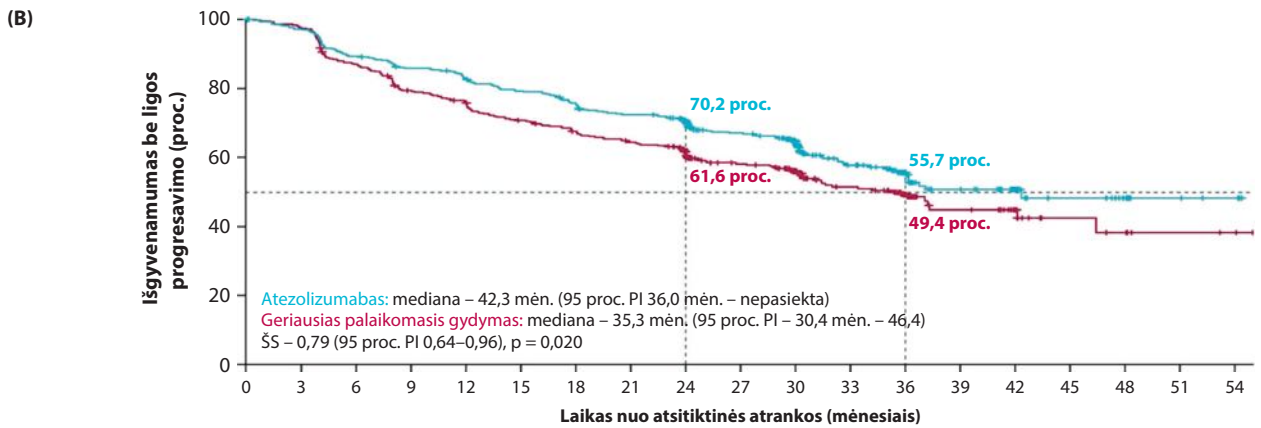
Pacientų, sergančių II–IIIa stadijos NSLPV, kurių navikiniame audinyje PD-L1 raiška ≥ 1 proc., pogrupyje trejus metus be ligos progresavimo išgyveno 60 proc. tiriamųjų, gydytų atezolizumabu, ir 48 proc. tiriamųjų, kuriems skirtas geriausias palaikomasis gydymas. Visų II–IIIa stadijos NSLPV populiacijoje trejų metų išgyvenamumas be ligos progresavimo

Farmakoterapija



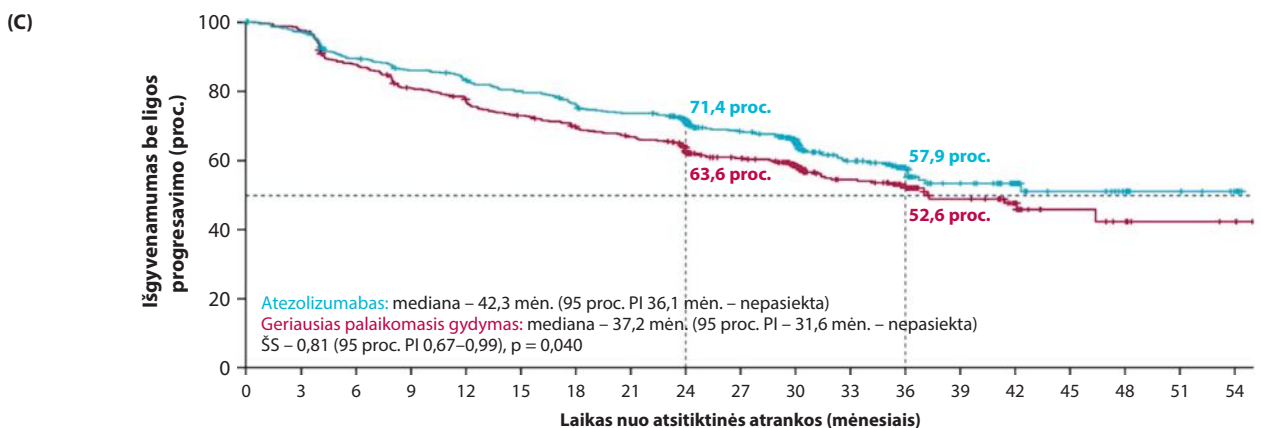
Tiriamieji, kuriems yra rizika

Atezolizumabas	248	235	225	217	206	198	190	181	159	134	111	76	54	31	22	12	8	3	3
	(0)	(8)	(8)	(10)	(11)	(11)	(12)	(13)	(29)	(47)	(65)	(91)	(111)	(130)	(139)	(148)	(152)	(157)	(157)
Geriausias palaikomasis gydymas	228	212	186	169	160	151	142	135	117	97	80	59	38	21	14	7	6	4	3
	(0)	(10)	(10)	(12)	(13)	(14)	(15)	(16)	(27)	(41)	(55)	(71)	(88)	(102)	(109)	(116)	(117)	(119)	(120)



Tiriamieji, kuriems yra rizika

Atezolizumabas	442	418	384	367	352	337	319	305	269	225	185	120	84	48	34	16	11	5	3
	(0)	(12)	(12)	(14)	(15)	(16)	(17)	(19)	(46)	(79)	(111)	(160)	(192)	(222)	(236)	(253)	(258)	(264)	(266)
Geriausias palaikomasis gydymas	440	412	366	331	314	292	277	263	230	182	146	102	71	35	22	10	8	4	3
	(0)	(17)	(19)	(22)	(24)	(25)	(27)	(28)	(50)	(86)	(116)	(150)	(177)	(209)	(222)	(233)	(234)	(238)	(239)



Tiriamieji, kuriems yra rizika

Atezolizumabas	507	478	437	418	403	387	367	353	306	257	212	139	97	53	38	19	14	8	4
	(0)	(15)	(18)	(20)	(21)	(22)	(23)	(25)	(62)	(99)	(135)	(192)	(230)	(268)	(283)	(301)	(306)	(312)	(316)
Geriausias palaikomasis gydymas	498	467	418	383	365	342	324	309	269	219	173	122	90	46	30	13	10	5	4
	(0)	(19)	(21)	(24)	(26)	(27)	(30)	(31)	(57)	(95)	(134)	(175)	(203)	(243)	(258)	(274)	(276)	(281)	(282)

1 pav. Išgyvenamumas be ligos progresavimo (atezolizumabo grupės, palyginus su geriausio palaikomojo gydymo grupe): (A) pacientų, sergančių II–IIIa stadijos NSCLP, kurių navikiniame audinyje PD-L1 raiška ≥ 1 proc. grupėje; (B) visų II–IIIa stadijos NSCLP sergančių pacientų grupėje; (C) ketintų gydyti (angl. *intent-to-treat*, ITT) pacientų grupėje

NSCLP – nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys; PD-L1 – programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas-1; PI – pasikliautinas intervalas; ŠS – šansų santykis.

buvo 56 proc. atezolizumabo grupėje ir 49 proc. geriausio palaikomojo gydymo grupėje, o ketintų gydyti pacientų pogrupyje – atitinkamai 58 proc. ir 53 proc. Tarpinės duomenų analizės metu penkerių metų išgyvenamumas be ligos progresavimo nebuvo įvertintas nė vienoje gydymo grupėje. Antrinis tyrimo tikslas – išgyvenamumas be ligos progresavimo II–IIIa stadijos NSLPV pacientams, kurių navikiniame audinyje PD-L1 raiška ≥ 50 proc., ŠS buvo 0,43 (95 proc. PI – 0,27–0,68). Atezolizumabo nauda išgyvenamumui be ligos progresavimo nustatyta daugumoje II–IIIa stadijos NSLPV sergančių pacientų, kurių navikiniame audinyje PD-L1 raiška ≥ 1 proc., pogrupių. Bendrasis išgyvenamumas nebuvo įvertintas, duomenų vertinimo metu tik 187 (19 proc.) iš 1 005 buvo mirę: 97 pacientai (19 proc.) atezolizumabo grupėje ir 90 pacientų (18 proc.) geriausio palaikomojo gydymo grupėje. ŠS buvo 1,07 (95 proc. PI – 0,80–1,42) ketintų gydyti pacientų populiacijoje, ŠS – 0,99 (95 proc. PI – 0,73–1,33) visų II–IIIa stadijos NSLPV pacientų populiacijoje ir ŠS – 0,77 (95 proc. PI – 0,51–1,17) II–IIIa stadijos NSLPV pacientų populiacijoje, kurių navikiniame audinyje PD-L1 raiška ≥ 1 proc.

Atsinaujinus plaučių vėžiui, 57 pacientams (11 proc.) atezolizumabo grupėje ir 82 pacientams (16 proc.) geriausio palaikomojo gydymo grupėje skirtas spindulinis gydymas (pagal tyrimo protokolą pooperacinis spindulinis gydymas nebuvo leidžiamas), 27 (5 proc.) atezolizumabo grupės pacientams ir 36 (7 proc.) geriausio palaikomojo gydymo grupės pacientams atlikta plaučių vėžio operacija, o 102 pacientams (20 proc.) atezolizumabo grupėje ir 131 pacientui (26 proc.) geriausio palaikomojo gydymo grupėje buvo skirtas sisteminis priešvėžinis gydymas.

Saugumas vertintas saugumo grupėje, kurią sudarė 990 pacientų: po 495 pacientus atezolizumabo ir geriausio palaikomojo gydymo grupėse. Gydymo atezolizumabu trukmės mediana buvo 10,4 (4,8–10,6) mėn. Atezolizumabo gydymo kursų mediana buvo 16 (7–16). 323 pacientai (65 proc.) gavo 16 atezolizumabo kursų. Bet kokio laipsnio nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 459 pacientams (93 proc.), kuriems skirtas atezolizumabas, ir 350 pacientų (71 proc.), kuriems skirtas geriausias palaikomasis gydymas; trečio arba ketvirtą laipsnio nepageidaujamos reakcijos pasireiškė atitinkamai 108 pacientams (22 proc.) ir 57 pacientams (12 proc.), o penkto laipsnio nepageidaujamos reakcijos nustatytos atitinkamai aštuoniems pacientams (2 proc.) ir trims pacientams (1 proc.). Sunkios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 87 pacientams (18 proc.) atezolizumabo grupėje ir 42 pacientams (8 proc.) geriausio palaikomojo gydymo grupėje. Atezolizumabo grupėje su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 335 (68 proc.) pacientams, o trečio arba ketvirtą sunkumo laipsnio – 53

pacientams (11 proc.), penkto laipsnio – 4 pacientams (1 proc.). Dažniausios su atezolizumabu susijusios nepageidaujamos reakcijos: hipotirozė – 53 pacientams (11 proc.), niežulys – 43 pacientams (9 proc.) ir bėrimas – 40 pacientų (8 proc.). Atezolizumabo skyrimas dėl nepageidaujamų reakcijų nutrauktas 90 pacientų (18 proc.). 256 pacientams (52 proc.) atezolizumabo grupėje ir 47 pacientams (9 proc.) geriausio palaikomojo gydymo grupėje pasireiškė su imunine sistema susijusių nepageidaujamų reakcijų: 3–4 sunkumo laipsnio 39 pacientams (8 proc.) atezolizumabo grupėje ir trims pacientams (1 proc.) geriausio palaikomojo gydymo grupėje. Penkto laipsnio – dviem pacientams (< 1 proc.) atezolizumabo grupėje.

Pirmoji iš anksto numatyta tarpinė bendrojo išgyvenamumo analizė atlikta nustačius 251 mirties atvejį ketintų gydyti pacientų grupėje. Rezultatai vertinti vidutiniškai 45,3 mėn. stebėsenos. 2022 m. balandžio 18 d. 127 iš 507 pacientų (25 proc.) atezolizumabo grupėje ir 124 iš 498 pacientų (24,9 proc.) geriausio palaikomojo gydymo grupėje buvo mirę. Ketintų gydyti pacientų grupėje bendrojo išgyvenamumo mediana nebuvo įvertinta; ŠS buvo 0,995 (95 proc. PI – 0,78–1,28). II–IIIa stadijos NSLPV sergančių pacientų grupėje (n = 882), bendrojo išgyvenamumo ŠS buvo 0,95 (95 proc. PI – 0,74–1,24); ŠS – 0,71 (95 proc. PI – 0,49–1,03) II–IIIa stadijos NSLPV sergančių pacientų grupėje, kai PD-L1 raiška ≥ 1 proc. (n = 476); ir ŠS – 0,43 (95 proc. PI – 0,24–0,78) II–IIIa stadijos NSLPV sergančių pacientų grupėje, kai PD-L1 raiška ≥ 50 proc. (n = 229). Su atezolizumabu susijusių nepageidaujamų reakcijų dažnis išliko kaip ankstesnės analizės: 3–4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos pasireiškė atitinkamai 53 (10,7 proc.), o penkto laipsnio – keturiems (0,8 proc.) iš 495 pacientų [16].

DISKUSIJA

IMpower010 tyrimo metu vertintas pagrindinis tikslas – išgyvenamumas be ligos progresavimo pacientams, vartojusiems adjuvantinį atezolizumabą, palyginus su geriausiu palaikomuoju gydymu II–IIIa stadijos NSLPV sergančių pacientų populiacijoje, kurių navikiniame audinyje nustatyta PD-L1 raiška ≥ 1 proc., ir visoje II–IIIa stadijos NSLPV pacientų populiacijoje. Atezolizumabas, palyginus su geriausiu palaikomuoju gydymu, sumažino NSLPV atsinaujinimo, naujo NSLPV išsivystymo arba mirties riziką 34 proc. II–IIIa stadijos NSLPV pacientams, kurių navikiniame audinyje PD-L1 raiška ≥ 1 proc., ir 21 proc. – visų II–IIIa stadijos NSLPV populiacijoje. IMpower010 yra pirmasis atsitiktinių imčių III fazės klinikinis tyrimas, parodęs reikšmingą adjuvantinio gydymo atezolizumabu naudą išgyvenamumui be ligos progresavimo po radikalaus chirurginio gydymo ir adjuvantinės chemoterapijos ankstyvos stadijos NSLPV pacientams.

Farmakoterapija

Didesnė atezolizumabo nauda išgyvenamumui be ligos progresavimo buvo pastebėta pacientams, kurių navikiniame audinyje nutatyta PD-L1 raiška, ypač II–IIIa stadijos NSLPV sergantiems pacientams, kurių navikiniame audinyje PD-L1 raiška ≥ 50 proc.

Tyrimo nutraukimo iki randomizacijos dažnis buvo didesnis nei tikėtasi (apie 20 proc., palyginus maždaug su 10 proc.). Dažniausios priežastys buvo paciento atsakymas tęsti dalyvavimą tyrime (31 proc.) ir NSLPV atsinaujinimas (20 proc.), o tai gali būti susiję su adjuvantiniu gydymu ir ankstyva ligos stadija. Numatytas 16 ciklų gydymo atezolizumabu laikotarpis atitiko kituose tyrimuose naudotą adjuvantinio gydymo skyrimo laikotarpį [8], beveik du trečdaliai tiriamųjų (65 proc.) gavo visas 16 atezolizumabo dozių. Tyrimo metu nenustatyta jokių naujų saugumo požymių, o toksikiškumo rodikliai atitiko ankstesnių tyrimų, kurių metu skirta monoterapija atezolizumabu [13, 14]. Kaip ir buvo tikėtasi, su imunine sistema susijusios nepageidaujamos reakcijos dažniau pasireiškė pacientams, kuriems skirtas atezolizumabas. Dažniausios su imunine sistema susijusios nepageidaujamos reakcijos buvo kepenų fermentų padidėjimas, bėrimas ir hipotirozė. Dauguma su imunine sistema susijusių nepageidaujamų reakcijų buvo lengvos (pirmo arba antro laipsnio), kurias pavyko valdyti, nutraukus gydymą arba skiriant gydymą. Apie pusę pacientų gydymas buvo nutrauktas dėl pirmo arba antro laipsnio nepageidaujamų reakcijų. Tai gali reikšti, kad, esant ankstyvam NSLPV, tyrėjai gydymą nutraukdavo, pasireiškus lengvesniems šalutiniams poveikiams nei metastazavusiu NSLPV sergantiems pacientams. Atezolizumabo grupėje buvo pastebėtas didesnis toksiškumas nei geriausio palaikomojo gydymo grupėje, tačiau, vertinat bendrą gydymo atezolizumabu naudos ir rizikos santykį, didesnė nauda nustatyta skiriant atezolizumabą II–IIIa stadijos NSLPV pacientams, kai navikiniame audinyje PD-L1 raiška ≥ 1 proc.

2004 m. atliktas Tarptautinis plaučių vėžio adjuvantinio gydymo tyrimas, kurio metu nustatytas [17] adjuvantinės chemoterapijos veiksmingumas, gydant NSLPV, kai išgyvenamumo be ligos progresavimo ŠS buvo 0,83 (95 proc. PI – 0,74–0,94), o bendrojo išgyvenamumo ŠS – 0,86 (95 proc. PI – 0,76–0,98) [17, 18]. Rezultatus pavyko pagerinti tik po 15 metų, kai buvo atliktas ADAURA klinikinis tyrimas. Jo metu vertinta trejų metų adjuvantinio gydymo osimertinibu nauda NSLPV sergantiems pacientams, kuriems nustatytos EGFR mutacijos [6, 19]. Remiantis ADAURA tyrimo rezultatais, osimertinibas patvirtintas adjuvantiniam gydymui sergantiesiems NSLPV, kuriems nustatytos EGFR mutacijos [16]. IMpower010 tyrimo rezultatai įrodė adjuvantinio gydymo naudą radikaliai išoperuotu NSLPV sergantiems pacientams. Visi tyrimo dalyviai gavo chemoterapiją, kuri išlieka svarbia adjuvantinio

gydymo dalimi. IMpower010 pogrupių analizė parodė, kad II–IIIa stadijos NSLPV pacientams, kurių navikiniame audinyje PD-L1 raiška ≥ 1 proc., adjuvantinio gydymo atezolizumabu nauda išgyvenamumui be ligos progresavimo buvo panaši pacientams, kuriems nustatytos EGFR mutacijos, nenustatytos EGFR mutacijos arba jos neiširtos. Tačiau šių duomenų vertinimą riboja nedidelis pacientų, kuriems nustatytos EGFR mutacijos, skaičius ($n = 43$). Dauguma pacientų, kuriems neiširtos EGFR mutacijos (89 proc.) arba ALK translokacijos (81 proc.), sirgo plokščiųjų ląstelių NSLPV.

Atlikus papildomą 13 mėn. stebėseną, naujų saugumo signalų nepastebėta. Ketintų gydyti pacientų grupėje stebima teigiama bendrojo išgyvenamumo tendencija, palanki atezolizumabui, ypač II–IIIa stadijos NSLPV pacientų pogrupyje, kurių navikiniame audinyje PD-L1 raiška ≥ 50 proc. Kartu šie duomenys patvirtina teigiamą adjuvantinio gydymo atezolizumabu naudos ir rizikos santykį [16].

IMpower010 tyrimo rezultatai papildė anksčiau skelbtus duomenis apie adjuvantinės imunoterapijos naudą melanoma sergantiems pacientams [20]. Kitų atliekamų randomizuotų III fazės klinikinių tyrimų (PEARLS, BR31 [NCT02273375], ANVIL, ALCHEMIST, MERMAID-1, ir MERMAID-2) duomenys gali patikslinti adjuvantinio gydymo PD-L1 ir PD-1 inhibitoriais naudą ankstyvos stadijos radikaliai išoperuotu NSLPV sergantiems pacientams. Dar neišsiaiškinta, ar PD-L1 ir PD-1 inhibitoriai būtų saugesni ir veiksmingesni, prailginant išgyvenamumą, skyrus juos neoadjuvantiniam gydymui (nepašalintas navikas ir limfmazgiai gali būti svarbūs PD-1 kelio sukeliama T ląstelių aktyvavimui) [21]. Daug žadantį ankstyvos stadijos NSLPV neoadjuvantinio gydymo PD-L1 ir PD-1 inhibitoriais veiksmingumą bei saugumą parodė II fazės klinikiniai tyrimai, šiuo metu atliekami keli III fazės klinikiniai tyrimai, vertinantys neoadjuvantinės imunoterapijos naudą ankstyvos stadijos NSLPV sergantiems pacientams [21].

IMpower010 tyrimo pranašumai: apima didelės imties pacientų populiaciją, standartizuota adjuvantinė chemoterapija ir standartizuoti tyrimo tikslai, galintys parodyti skirtumus tarp gydymo grupių. Tyrimo apribojimai galimi dėl to, kad tyrimas buvo atviras ir nebuvo placebo grupės. Atvira tyrimo koncepcija buvo pasirinkta dėl pacientų saugumo, atsižvelgiant į to meto gydymo ir priežiūros standartą. Klinikinis tyrimas vykdytas vadovaujantis Geros klinikinės praktikos, Nacionalinės vėžio draugijos (angl. *National Comprehensive Cancer Network*, NCCN) [22] ir Europos Medicinos onkologų sąjungos (angl. *European Society of Medical Oncology*, ESMO) [22] gairėmis, siekiant užtikrinti standartizuotą pacientų priežiūrą ir sumažinti galimą atviro klinikinio tyrimo šališkumą. Placebo grupė nebuvo įtraukta į tyrimą, kad pacientams, po

radikalios operacijos ir adjuvantinės chemoterapijos nereikėtų vienerius metus 3 sav. intervalais atvykti intraveniniam placebo skyrimui. Manoma, kad adjuvantinė chemoterapija gali sustiprinti atsaką į gydymą adjuvantine imunoterapija [4]. IMpower010 nederino adjuvantinės imunoterapijos su chemoterapija, todėl nežinoma, ar atezolizumabo ir chemoterapijos derinys galėjo dar labiau padidinti klinikinį veiksmingumą.

Apibendrinant, galima teigti, kad adjuvantinis gydymas atezolizumabu, palyginus su geriausiu palaikomuoju gydymu, lemia reikšmingai geresnę išgyvenamumą be ligos progresavimo II–IIIa stadijos NSLPV populiacijoje, kai navikiniame audinyje PD-L1 raiška ≥ 1 proc. bei visiems II–IIIa stadijos NSLPV sergantiems pacientams. Šios tyrimo išvados ir saugumo profilis, atitinkantis ankstesnių klinikinių tyrimų duomenis, bei jokių naujų saugumo signalų nebuvimas rodo, kad atezolizumabas po adjuvantinės chemoterapijos ir radikalios operacijos yra daug žadantis gydymo būdas, prailginantis išgyvenamumą be ligos progresavimo II–IIIa stadijos NSLPV sergantiems pacientams, kurių navikiniame audinyje PD-L1 raiška 1 proc. arba daugiau naviko ląstelių ir ypač tiems, kuriems PD-L1 raiška navikiniame audinyje yra ≥ 50 proc.

M-LT-00001068

LITERATŪRA

1. Lu T, Yang X, Huang Y, Zhao M, Li M, Ma K, et al. Trends in the incidence, treatment, and survival of patients with lung cancer in the last four decades. *Cancer Manag Res.* 2019;11:943-53.
2. Tang WF, Ye HY, Tang X, Su JW, Xu KM, Zhong WZ, et al. Adjuvant immunotherapy in early-stage resectable non-small cell lung cancer: A new milestone. *Front Oncol.* 2023;13:1063183.
3. Bendzsak AM, Waddell TK, Urbach DR, Darling GE. Surgery and surgical consult rates for early stage lung cancer in Ontario: a population-based study. *Ann Thorac Surg.* 2017;103(3):906-10.
4. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csósz T, Vynnychenko I, Goloborodko O, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;398(10308):1344-57.
5. Wakelee HA, Dahlberg SE, Keller SM, Tester WJ, Gandara DR, Graziano SL, et al. Adjuvant chemotherapy with or without bevacizumab in patients with resected non-small-cell lung cancer (E1505): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(12):1610-23.
6. Wu YL, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(18):1711-23.
7. Peters S, Reck M, Smit EF, Mok T, Hellmann MD. How to make the best use of immunotherapy as first-line treatment of advanced/metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2019;30(6):884-96.
8. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(20):1919-29.
9. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Fairweather C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(4):iv192-237.
10. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-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(10027):1540-50.
11. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;389(10066):255-65.
12. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, Creelan B, Horn L, Steins M, et al. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2017;376(25):2415-26.
13. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, et al. Atezolizumab for first-line treatment of PD-L1-selected patients with NSCLC. *N Engl J Med.* 2020;383(14):1328-39.
14. Ardizzoni A, Azevedo S, Rubio-Viqueira B, Rodríguez-Abreu D, Alatorre-Alexander J, Smit HJM, et al. Primary results from TAIL: a global single-arm safety study of atezolizumab monotherapy in a diverse population of patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer. *J Immunother Cancer.* 2021;9(3):e001865.
15. Rebelatto MC, Midha A, Mistry A, Sabalos C, Schechter N, Li X, et al. Development of a programmed cell death ligand-1 immunohistochemical assay validated for analysis of non-small cell lung cancer and head and neck squamous cell carcinoma. *Diagn Pathol.* 2016;11(1):95.
16. Felip E, Altorki N, Zhou C, Vallieres E, Martínez-Martí A, Rittmeyer A, et al. Overall survival with adjuvant atezolizumab after chemotherapy in resected stage II-IIIa non-small cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Ann Oncol.* 2023;S0923-7534(23)00764-0.
17. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(4):351-60.
18. Arriagada R, Dunant A, Pignon JP, Bergman B, Chabowski M, Grunenwald D, et al. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(1):35-42.
19. Herbst RS, Wu YL, John T, Grohe C, Majem M, Wang J, et al. Adjuvant osimertinib for resected EGFR-mutated stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer: updated results from the phase III randomized ADAURA trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(10):1830-40.
20. Longo C, Pampena R, Lallas A, Kyrgidis A, Stratigos A, Peris K, et al. Adjuvant therapy for cutaneous melanoma: a systematic review and network meta-analysis of new therapies. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2020;34(5):956-66.
21. Vansteenkiste J, Wauters E, Reymen B, Ackermann CJ, Peters S, De Ruysscher D. Current status of immune checkpoint inhibition in early-stage NSCLC. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1244-53.
22. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(4):iv1-21.