

Metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymas pembrolizumabu ir chemoterapija. Klinikinės praktikos tyrimo duomenys

PEMBROLIZUMAB-COMBINATION THERAPY FOR NON-SMALL CELL LUNG CANCER IN REAL-WORLD PRACTICE

NERINGA VAGULIENĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Pembrolizumabas yra programuotos ląstelės žūties baltymo 1 (angl. *programmed cell death protein-1*, PD-1) inhibitorius, patvirtintas metastazavusiam nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui (NSLPPV) gydyti kartu su chemoterapija, nepriklausomai nuo programuotos ląstelės žūties baltymo ligando 1 (angl. *programmed cell death protein ligand-1*, PD-L1) raiškos navikiniame audinyje. Klinikinės praktikos duomenimis, imunoterapija ir chemoterapija yra veiksminga neatsižvelgiant į PD-L1 raišką ir NSLPPV histologinį tipą.

Reikšminiai žodžiai: nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, chemoterapija ir imunoterapija, programuotos ląstelės žūties baltymo ligandas, klinikinės praktikos duomenys, pembrolizumabas.

Summary. Pembrolizumab is a programmed cell death protein 1 (PD-1) inhibitor approved for metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) combined with chemotherapy, regardless of tumor programmed cell death protein ligand-1 (PD-L1) production. In real-world clinical practice, patients can clinically benefit from immunochemotherapy regardless of the expression of PD-L1 and the histological type.

Keywords: non-small cell lung cancer; chemotherapy and immunotherapy, programmed cell death ligand 1, real-world data, pembrolizumab.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1430>

ĮVADAS

Pembrolizumabas – tai monokloninis imunoglobulino G4 antikūnas prieš programuotos ląstelės žūties baltymą 1 (angl. *programmed cell death protein-1*, PD-1), kuris kartu su chemoterapija, remiantis III fazės klinikinių tyrimų KEYNOTE-189 ir KEYNOTE-407 rezultatų duomenimis, tapo pirmosios eilės metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (NSLPPV) gydymo standartu, kai navikiniame audinyje nenustatoma epidermio augimo veiksnio receptoriaus (angl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) mutacija arba anaplastinės limfomos kinazės (angl. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK) geno translokacija ir programuotos ląstelės žūties ligando 1 (angl. *programmed cell death protein ligand-1*, PD-L1) raiška yra mažesnė nei 50 proc. [1, 2]. Atnaujinti šių klinikinių tyrimų duomenys patvirtino gydymo veiksmingumą, vertinant išgyvenamumą be ligos progresavimo ir bendrą išgyvenamumą, kai penkerių metų bendras išgyvenamumas siekė net 19 proc. [3, 4]. Nuo 20 iki 40 proc. išplitusiu NSLPPV sergančiųjų nustatoma žema PD-L1 raiška

(PD-L1 raiška < 1 proc.) [5]. Remiantis klinikinių tyrimų KEYNOTE-189 ir KEYNOTE-407 duomenimis, pembrolizumabas ir chemoterapija yra veiksmingas derinys, gydant metastazavusį NSLPPV, neatsižvelgiant į PD-L1 raišką, tačiau imunoterapijos kartu su chemoterapija veiksmingumas skyrėsi esant skirtingam NSLPPV histologiniam tipui, ypač nustačius plokščia-ląstelinę karcinomą [1, 2]. Pirminiais klinikinio tyrimo KEYNOTE-407 duomenimis (stebėsenos mediana – 7,8 mėn.), imunoterapijos ir chemoterapijos derinio nauda bendrojoje populiacijoje nustatyta taip pat esant žemai PD-L1 raiškai – bendro išgyvenamumo ir išgyvenamumo be ligos progresavimo rizikos santykis buvo atitinkamai 0,61 (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) – 0,38–0,98) ir 0,68 (95 proc. PI – 0,47–0,98). Atnaujinti šio tyrimo duomenys (stebėsenos mediana – 14,3 mėn.) parodė imunoterapijos ir chemoterapijos derinio naudą, palyginus su chemoterapija, esant žemai PD-L1 raiškai (išgyvenamumo be ligos progresavimo rizikos santykis (RS) – 0,61; 95 proc. PI – 0,44–0,85), nors bendro išgyvenamumo skirtumas buvo mažesnis

nei pirminėje duomenų analizėje (bendro išgyvenamumo RS – 0,70; 95 proc. PI – 0,41–1,17) [6].

Šiame straipsnyje apžvelgiami klinikinės praktikos tyrimo duomenys. Tyrimo metu vertinti sergančiųjų metastazavusiu NSLPV duomenys, taip pat navikiniame audinyje nustatyta žema PD-L1 raiška ir skirtas gydymas pembrolizumabu su chemoterapija, analizuoti klinikiniai ir laboratoriniai predikciniai veiksniai, palyginti su sergančiųjų NSLPV, kurių navikiniame audinyje nustatyta 1–49 proc. PD-L1 raiška, duomenimis [5].

TYRIMO PROCEDŪROS

Į klinikinės praktikos tyrimą įtraukti 339 pacientai, kuriems nuo 2021 m. sausio mėn. iki 2022 m. birželio mėn. skirtas gydymas pembrolizumabo ir chemoterapijos deriniu dešimtyje Lenkijos gydymo centrų. Įtraukimo į tyrimą kriterijai: prieš tai negydyti IV stadijos NSLPV sergantys pacientai, gera funkcinė būklė (0–1 balas pagal Rytų jungtinės onkologijos grupę (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG), turintys bent vieną išmatuojamą taikinį atsakui vertinti pagal RECISTv1.1 kriterijus, nesergantys autoimuninėmis ligomis ir navikiniame audinyje nenustatyta EGFR mutacija arba ALK geno translokacija. PD-L1 raiška vertinta navikinėse ląstelėse PD-L1 dažymo metodu (klonas 22C3 arba SP263). 173 (51 proc.) sergantiesiems NSLPV nustatyta mažesnė nei 1 proc. PD-L1 raiška. Pacientų demografinės ir klinikinės charakteristikos pateikiamos 1 lentelėje.

REZULTATAI

Sergančiųjų NSLPV, kuriems skirta imunoterapija su chemoterapija, stebėsenos trukmės mediana buvo 10,6 mėn. (95 proc. PI – 9,6–11,8) ir visų pacientų išgyvenamumas stebėtas mažiausiai 3 mėn. Objektvyvas atsako dažnis į gydymą nustatytas 40,6 proc. pacientų, nors ligos progresavimas nustatytas 12 proc. pacientų. 12 proc. pacientų pirmas radiologinis atsakas į gydymą neįvertintas. Skirtumo tarp grupių, atsižvelgiant į PD-L1 raišką navikiniame audinyje, nenustatyta ($p = 0,084$).

Bendroje populiacijoje išgyvenamumas be ligos progresavimo buvo 13,0 mėn. (95 proc. PI – 11,4–15) ir bendras išgyvenamumas – 16,8 mėn. (95 proc. PI – 13,3–20,3). Reikšmingų išgyvenamumo be ligos progresavimo ir bendro išgyvenamumo skirtumų sergančiųjų plokščiųjų ląstelių karcinoma ir neplokščiųjų ląstelių karcinoma nenustatyta: išgyvenamumas

1 lentelė. Pacientų charakteristikos

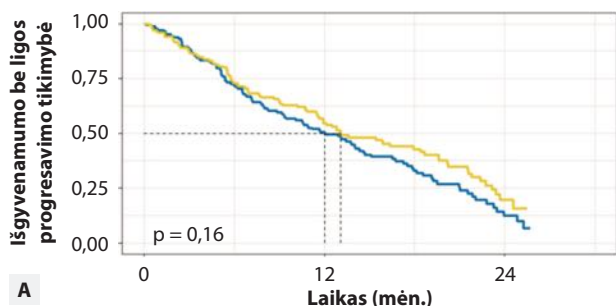
Požymiai	PD-L1 < 1 proc. (n = 173)	PD-L1 1–49 proc. (n = 166)	p reikšmė
Lytis: Vyras Moterys	114 (66 proc.) 59 (34 proc.)	100 (60 proc.) 66 (40 proc.)	0,28
Amžius: < 70 ≥ 70	123 (71 proc.) 50 (29 proc.)	117 (70 proc.) 49 (30 proc.)	0,90
Funkcinė būklė pagal ECOG: 0 balų 1 balas	19 (11 proc.) 154 (89 proc.)	16 (10 proc.) 150 (90 proc.)	0,68
Rūkymas: Rūkantieji arba neberūkantieji Nerūkantieji	156 (90 proc.) 17 (10 proc.)	146 (88 proc.) 20 (12 proc.)	0,51
Histologija: Neplokščiųjų ląstelių karcinoma Plokščiųjų ląstelių karcinoma	107 (62 proc.) 66 (38 proc.)	99 (60 proc.) 67 (40 proc.)	0,68
Metastazės smegenyse	16 (9,2 proc.)	17 (10 proc.)	0,76
Metastazės kauluose	40 (23 proc.)	45 (37 proc.)	0,40
Metastazės kepenyse	31 (18 proc.)	22 (13 proc.)	0,24
N/L >3	118 (68 proc.)	123 (74 proc.)	0,23
KMI < 20 > 25 20–25	13 (7,5 proc.) 92 (53 proc.) 68 (39 proc.)	16 (9,6 proc.) 72 (43 proc.) 78 (47 proc.)	0,19
Tolesnis sisteminis gydymas	57 (33 proc.)	42 (25 proc.)	0,12

ECOG – Rytų jungtinės onkologijos grupė; KMI – kūno masės indeksas; N/L – neutrofilų limfocitų santykis; PD-L1 – programuotos ląstelės žūties baltymo ligandas 1.

be ligos progresavimo, esant plokščiųjų ląstelių karcinomai, buvo 12,1 mėn. (95 proc. PI – 9,2–17,9) ir neplokščiųjų ląstelių karcinomai – 13 mėn. (95 proc. PI – 11,4–16,3) ($p = 0,58$); bendras išgyvenamumas, esant plokščiųjų ląstelių karcinomai, buvo 16,5 mėn. (95 proc. PI – 11,3, kita riba nepasiekta) ir neplokščiųjų ląstelių karcinomai – 17,3 mėn. (95 proc. PI – 12,8, kita riba nepasiekta) ($p = 0,68$). Pacientams, kurių navikiniame audinyje nustatyta mažesnė nei 1 proc. PD-L1 raiška, ir pacientams, kurių navikiniame audinyje nustatyta PD-L1 raiška siekia 1–49 proc., išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana atitinkamai buvo 12 mėn. (9,4–14,6) ir 13 mėn. (11,6–19,5) ($p = 0,16$); bendro išgyvenamumo mediana – 16,7 mėn. ir 16,5 mėn. ($p = 0,39$) (1 pav.). Reikšmingų bendro išgyvenamumo skirtumų pacientams, kurių navikiniame audinyje nustatyta mažesnė nei 1 proc. PD-L1 raiška, esant plokščiųjų ląstelių karcinomai ir neplokščiųjų ląstelių karcinomai, nenustatyta (15,0 mėn., palyginus su 17,4 mėn., $p = 0,59$) (2, 3 pav.).

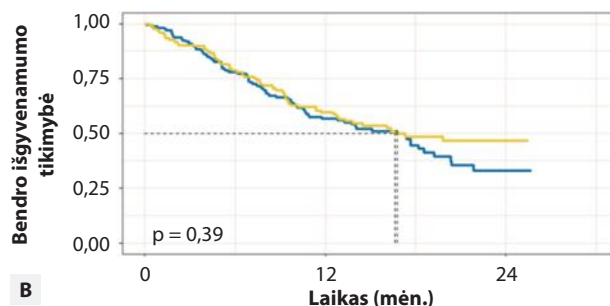
Daugiamatė analizė parodė, kad funkcinė būklė pagal ECOG 1 (RS – 2,2, 95 proc. PI – 1,1–4,6; $p = 0,02$), neutrofilų ir limfocitų santykis – didesnis nei 3 (RS – 2,3, 95 proc. PI – 1,3–4,2; $p = 0,04$), metastazės kepenyse (RS – 2,0, 95 proc. PI – 1,0–3,7; $p = 0,03$), metastazės kauluose (RS – 1,3, 95 proc. PI – 1,0–3,0; $p = 0,04$), daugiau nei 10 proc. svorio netekimas (RS –

Farmakoterapija



A

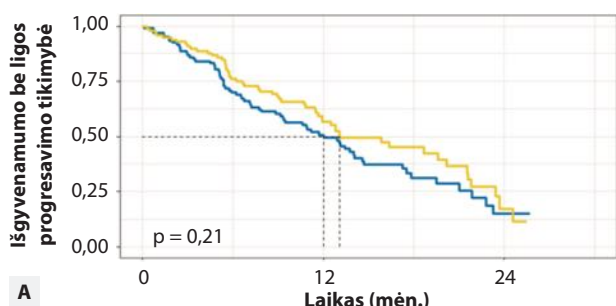
Tiriamieji, kuriems yra rizika			
PD-L1 < 1 proc.	173	69	7
PD-L1 1–49 proc.	166	72	5



B

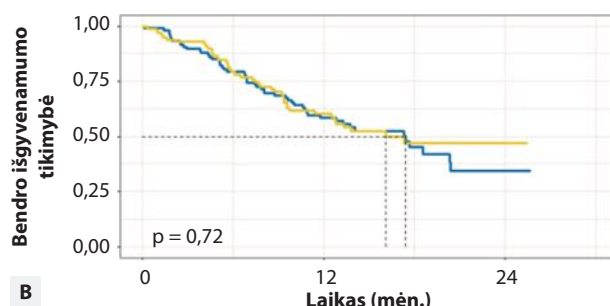
Tiriamieji, kuriems yra rizika			
PD-L1 < 1 proc.	173	73	6
PD-L1 1–49 proc.	166	75	5

1 pav. Išgyvenamumo be ligos progresavimo tikimybė (A) ir bendro išgyvenamumo tikimybė (B) visuose populiacijos pogrupiuose, esant PD-L1 < 1 proc., palyginus su PD-L1 1 – 49 proc. (pagal Knetki-Wroblewska et al, 2024)



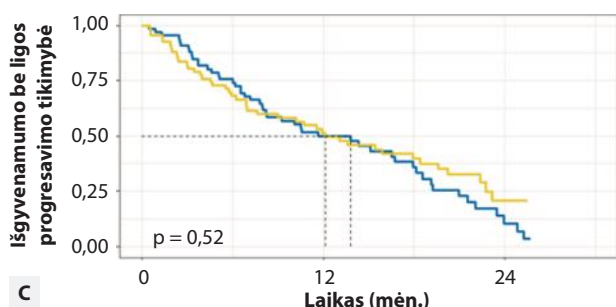
A

Tiriamieji, kuriems yra rizika			
PD-L1 < 1 proc.	107	43	4
PD-L1 1–49 proc.	99	43	3



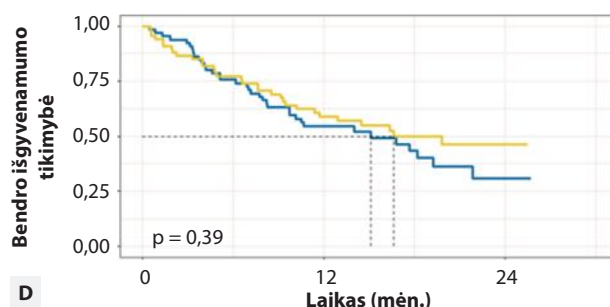
B

Tiriamieji, kuriems yra rizika			
PD-L1 < 1 proc.	107	47	4
PD-L1 1–49 proc.	99	43	3



C

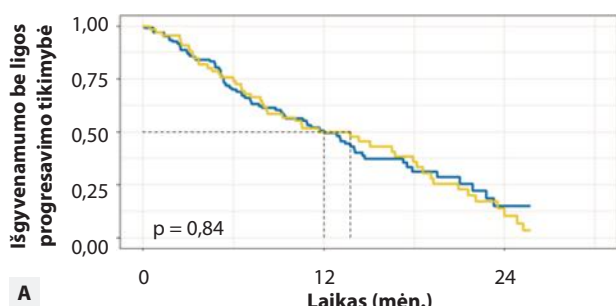
Tiriamieji, kuriems yra rizika			
PD-L1 < 1 proc.	66	26	3
PD-L1 1–49 proc.	67	29	2



D

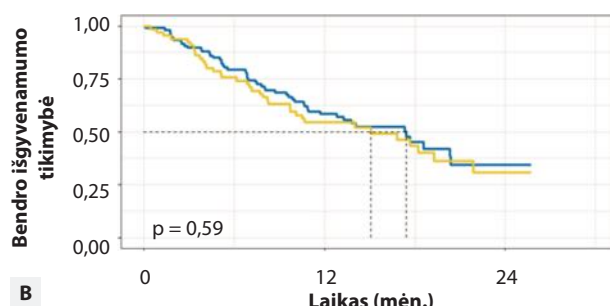
Tiriamieji, kuriems yra rizika			
PD-L1 < 1 proc.	66	26	2
PD-L1 1–49 proc.	67	32	2

2 pav. Išgyvenamumo be ligos progresavimo ir bendro išgyvenamumo tikimybės, sergant neplokščiųjų ląstelių karcinoma (A, B) ir plokščiųjų ląstelių karcinoma (C, D) (pagal Knetki-Wroblewska et al, 2024)



A

Tiriamieji, kuriems yra rizika			
Neplokščiųjų ląstelių karcinoma	107	43	4
Plokščiųjų ląstelių karcinoma	66	26	3



B

Tiriamieji, kuriems yra rizika			
Neplokščiųjų ląstelių karcinoma	107	47	4
Plokščiųjų ląstelių karcinoma	66	26	2

3 pav. Išgyvenamumo be ligos progresavimo (A) ir bendro išgyvenamumo (B) tikimybės, sergant plokščiųjų ląstelių karcinoma, palyginus su neplokščiųjų ląstelių karcinoma, esant < 1 proc PD-L1 (pagal Knetki-Wroblewska et al, 2024)

PD-L1 – programuotos ląstelės žūties baltymo ligandas 1.

2 lentelė. Vienmatė ir daugiamatė bendro išgyvenamumo analizė bendroje populiacijoje

Veiksny	Charakteristika	Vienmatė analizė			Daugiamatė analizė		
		SR	95 proc. PI	p reikšmė	SR	95 proc. PI	p reikšmė
Lytis	Moterys	1,0	–	–			
	Vyrai	1,2	0,9–1,7	0,2867			
Amžius	< 70 metų	1,0	–	–			
	≥ 70 metų	1,3	1,0–1,9	0,0688			
Histologija	Neplokščiųjų ląstelių karcinoma	1,0	–	–			
	Plokščiųjų ląstelių karcinoma	1,1	0,8–1,5	0,6839			
PD-L1 raiška	< 1 proc.	1,0	–	–			
	1–49 proc.	0,9	0,6–1,2	0,3936			
ECOG	0	1,0	–	–	1,0	–	–
	1	2	1,1–3,5	0,0232	2,2	1,1–4,6	0,02
Objektyvus atsako dažnis	Visiškas atsakas arba atsakas iš dalies	0,4	0–2,6				
	Stabili ligos eiga	0,4	0,1–3,1				
	Prarastas	3,3	0,5–24,5				
	Ligos progresavimas	1,4	0,2–10,4	< 0,001			
Metastazės plaučiuose	Nėra	1,0	–	–			
	Yra	0,8	0,6–1,0	0,07			
Metastazės kepenyse	Nėra	1,0	–	–	1,0	–	–
	Yra	1,8	1,3–2,6	0,001	2,0	1,0–3,7	0,03
Metastazės kauluose	Nėra	1,0	–	–	1,0	–	–
	Yra	1,6	1,1–2,2	0,01	1,7	1,0–3,0	0,04
N/L > 3	Nėra	1,0	–	–	1,0	–	–
	Yra	1,7	1,2–2,4	0,006	2,3	1,3–4,2	0,04
Svorio netekimas	Nėra	1,0	–	–	1,0	–	–
	Yra	1,5	1,1–2,1	0,01	1,8	1,1–2,8	0,01
Taikinių suma > 110 mm	Nėra	1,0	–	–	1,0	–	–
	Yra	1,7	1,2–2,4	0,002	1,7	1,0–2,9	0,04

ECOG – Rytų jungtinė onkologijos grupė; N/L – neutrofilų limfocitų santykis; PD-L1 – programuotos ląstelės žūties baltymo ligandas 1; PI – pasikliautinis intervalas; SR – santykinė rizika.

1,8, 95 proc. PI – 1,1–2,8; p = 0,01) ir didesnė nei 110 mm išmatuojamų darinių suma (RS – 1,7, 95 proc. PI – 1,0–2,9, p = 0,049) bendram išgyvenamumui darė neigiamą įtaką. Vienmatės ir daugiamatės analizės rezultatai pateikiami 2 lentelėje.

SAUGUMAS

Su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 49 proc. pacientų, iš jų 11 proc. pasireiškė trečio arba aukštesnio laipsnio nepageidaujamos reakcijos. Dažniausias su chemoterapija susijusios

3 lentelė. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos

Įvykis	PD-L1 < 1 proc., n (proc.)	PD-L1 1–49 proc., n (proc.)	p reikšmė
Su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos	97 (56,0)	71 (43,0)	0,014
≥ 3 laipsnio su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos	23 (13,0)	16 (9,6)	0,29
Anemija	38 (22,0)	31 (19,0)	0,45
Neutropenija	22 (13,0)	12 (7,2)	0,093
Odos toksiškumas	9 (5,2)	7 (4,2)	0,67
Inkstų nepakankamumas	8 (4,6)	14 (8,4)	0,15
Pykinimas	7 (4,0)	10 (6,0)	0,40
Vėmimas	5 (2,9)	5 (3,0)	0,99
Pneumonitas	5 (2,9)	2 (1,2)	0,45
Viduriavimas	1 (0,6)	4 (2,4)	0,21
Hipotiroidizmas	15 (8,7)	16 (9,6)	0,76

PD-L1 – programuotos ląstelės žūties baltymo ligandas 1.

nepageidaujamos reakcijos – anemija ir neutropenija. Dažniausios bet kokio laipsnio imuninės nepageidaujamos reakcijos yra hipotiroidizmas ir pneumonitas. Nepageidaujamos reakcijos dažniau pasireiškė pacientams, kurių navikiniame audinyje nustatyta mažesnė nei 1 proc. PD-L1 raiška, o pasireiškus trečio arba aukštesnio laipsnio nepageidaujamos reakcijoms, skirtumo tarp grupių nenustatyta (3 lentelė).

APIBENDRINIMAS

Šiais metais publikuotame daugiacentriame klinikinės praktikos tyrime autoriai vertino sergančiųjų NSLPV, kurių navikiniame audinyje nustatyta mažesnė nei 50 proc. PD-L1 raiška ir skirtas gydymas imunoterapija su chemoterapija, duomenis, vertinant gydymo veiksmingumą ir saugumą tarp sergančiųjų NSLPV, kurių navikiniame audinyje nustatyta mažesnė nei 1 proc. PD-L1 raiška, lyginant su sergančiais NSLPV, kurių navikiniame audinyje nustatyta 1–49 proc. PD-L1 raiška, atsižvelgiant į histologinį NSLPV tipą [5]. Šio tyrimo metu nustatyta, kad gydymo veiksmingumas yra panašus tiek esant neplokščiųjų ląstelių karcinomai, tiek plokščiųjų ląstelių karcinomai, neatsižvelgiant į PD-L1 raišką. Taigi, gauti klinikinės praktikos tyrimo duomenys parodė panašius sergančiųjų NSLPV rezultatus, kuriems skirtas gydymas chemoterapija platinos preparatu ir pembrolizuma-

Farmakoterapija

bu, kaip ir klinikinių registruotų tyrimų, neatsižvelgiant į PD-L1 raišką ir histologinį NSLPV tipą, metu.

Pembrolizumabo ir chemoterapijos derinys yra šiuolaikinis metastazavusio NSLPV, nenustačius aktyvinančios EGFR mutacijos ir ALK geno translokacijos, pirmosios eilės gydymo standartas, lemiantis reikšmingai ilgesnį bendrąjį išgyvenamumą, išgyvenamumą be ligos progresavimo, nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos. Ši gydymo schema pasižymi palankiomis saugumo savybėmis ir yra pakankamai gerai toleruojama.

Straipsnio publikaciją remia sveikatos priežiūros bendrovė „MSD Lietuva“.

LT-KEY-00297.

LITERATŪRA

1. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in nonsmall cell metastatic lung cancer. N Eng J Med. 2018; 378(22):2078–92.
2. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2018; 379(21):2040–51.
3. 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.
4. 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.
5. Knetki-Wróblewska M, Dziadziuszko R, Jankowski T, Krawczyk P, Bryl M, Stencel K, et al. Pembrolizumab-combination therapy for NSCLC- effectiveness and predictive factors in real-world practice. Front Oncol. 2024;14:1341084.
6. Paz-AresL, VicenteD, TafreshiA, RobinsonA, SotoParraH, MazièresJ, et al. A randomized, placebo-controlled trial of pembrolizumab plus chemotherapy in patients with metastatic squamous NSCLC: protocol-specified final analysis of KEYNOTE-407. J Thorac Oncol. 2020; 15(10):1657–69.