

Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo pembrolizumabu veiksmingumo vertinimas. Vieno centro patirtis

EVALUATION OF THE EFFICACY OF PEMBROLIZUMAB TREATMENT IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER. A SINGLE-CENTRE EXPERIENCE

PIJUS RUOKIS, JURGITA MATULIONĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Plaučių vėžys išlieka pagrindine su vėžiu susijusios mirties priežastimi visame pasaulyje. Sergant išplitusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV), programuotos ląstelių žūties baltymo ligando (PD-L1) raiška yra svarbus prognostinis žymuo, lemiantis gydymo imunoterapija, pvz., pembrolizumabu, pasirinkimą. Klinikiniai tyrimai parodė, kad pembrolizumabo monoterapija pagerina išgyvenamumo rodiklius pacientams, kurių PD-L1 raiška navikiniame audinyje siekia arba viršija 50 proc., o derinys su chemoterapija platinos pagrindu pagerina gydymo rezultatus ir esant žemesnei PD-L1 raiškai (iki 50 proc.). Lietuvoje pembrolizumabas kaip pirmos eilės gydymo priemonė išplitusiam NSLPV gydyti taikomas nuo 2018 m., tačiau duomenų apie jo veiksmingumą klinikinėje praktikoje vis dar stinga. **Tyrimo tikslas.** Įvertinti NSLPV sergančių pacientų, gydytų vien pembrolizumabu arba jo ir chemoterapijos deriniu Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninėje Kauno klinikose, gydymo veiksmingumą. **Metodai.** Pacientų, kuriems 2020–2023 m. Kauno klinikose taikytas gydymas pembrolizumabu arba jo ir chemoterapijos deriniu, retrospektyvioji ligos istorijų duomenų analizė. **Rezultatai.** Pembrolizumabo monoterapijos grupėje pacientai buvo vyresni (amžiaus mediana – 70 (37–84) metų), palyginti su kompleksinio gydymo grupe (amžiaus mediana – 64 (37–82) metai) ($p = 0,019$). Tarp gydymo grupių nenustatyta reikšmingų skirtumų nei pagal išgyvenamumą be ligos progresavimo, nei pagal bendrą išgyvenamumą. Naviko histologinis tipas išgyvenamumo rezultatų reikšmingai neveikė. PD-L1 raiškos, siekiančios arba viršijančios 50 proc., grupėje išgyvenamumas be ligos progresavimo siekė 223 d. (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) – 176–272; $p = 0,647$), o bendras išgyvenamumas – 590 d. (95 proc. PI – 262–918; $p = 0,020$). Nustatyta, kad vyriškoji lytis ($p < 0,001$) ir metastazės limfmazgiuose ($p < 0,001$) yra neigiami bendro išgyvenamumo prognostiniai veiksniai. Kompleksinio gydymo grupėje reikšmingai dažniau pasireiškė nepageidaujamos reakcijos, susijusios su chemoterapijos skyrimu. **Išvados.** Gydymo veiksmingumas tirtoje populiacijoje nepriklausė nuo naviko histologinio tipo. Reikšmingai geresnis bendras išgyvenamumas nustatytas pacientams, kurių PD-L1 raiška siekė arba viršijo 50 proc. Lytis ir metastazės limfmazgiuose turėjo įtakos gydymo baigtims. Skiriant imunoterapijos ir chemoterapijos derinį, dažniau pasireiškė nepageidaujamos reakcijos, susijusios su chemoterapija.

Reikšminiai žodžiai: pembrolizumabas, imunoterapija, nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, PD-L1 raiška, išgyvenamumas. **Summary.** Lung cancer remains the leading cause of cancer-related death worldwide. In advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression serves as a key predictive biomarker, determining the use of immune checkpoint inhibitors like pembrolizumab. Clinical trials have shown that pembrolizumab monotherapy improves survival in patients with high PD-L1 expression ($\geq 50\%$), while adding pembrolizumab to platinum-based chemotherapy enhances outcomes across subgroups with lower PD-L1 expression ($< 50\%$). In Lithuania, pembrolizumab has been approved as a first-line treatment for advanced NSCLC since 2018, but real-world data on its effectiveness remain limited. **Aim of the study.** To evaluate and compare the treatment effectiveness of pembrolizumab monotherapy and pembrolizumab combined with chemotherapy in patients with NSCLC treated at the Hospital of the Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos. **Methods.** A retrospective analysis of medical records was conducted for patients treated at Kauno klinikos between 2020 and 2023 who received either pembrolizumab monotherapy or combination therapy with chemotherapy for advanced NSCLC. **Results.** Patients receiving pembrolizumab monotherapy were older (median age 70 [range 37–84]) than those receiving combination therapy (median age 64 [range 37–82]) ($p = 0,019$). The treatment groups had no statistically significant differences in progression-free survival (PFS) or overall survival (OS). Survival outcomes did not vary significantly according to tumor histological type. In the subgroup with PD-L1 expression $\geq 50\%$, median PFS was 233 days (95% CI: 176–272; $p = 0,647$), and median OS was 590 days (95% CI: 262–918; $p = 0,020$). Male sex ($p < 0,001$) and lymph node metastases ($p < 0,001$) were associated with poorer overall survival. Regarding treatment safety, adverse events related to chemotherapy were significantly more frequent in the combination therapy group. **Conclusions.** Treatment effectiveness was

Moksliniai darbai ir apžvalgos

comparable between pembrolizumab monotherapy and combination therapy, regardless of tumor histological type. Higher overall survival was observed in patients with high PD-L1 expression. Patient sex and disease spread significantly influenced treatment outcomes. Chemotherapy-related adverse events were more frequent among patients receiving combination therapy.

Keywords: pembrolizumab, immunotherapy, non-small-cell lung cancer, PD-L1 expression, survival.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1705>

IVADAS

Plaučių vėžys išlieka pagrindine su vėžiu susijusios mirties priežastimi visame pasaulyje [1]. Sprendžiant plaučių vėžio sisteminio gydymo taktiką, vertinami prognostiniai veiksniai, tokie kaip naviko histologinis tipas, molekuliniai pokyčiai, paciento amžius, funkcinė būklė, gretutinės ligos. Vienas svarbiausių prognostinių veiksnių – programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas (angl. *programmed death-ligand 1*, PD-L1). PD-L1 raiškos nustatymas sergančiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV) navikiniame audinyje yra svarbus rodiklis vertinant galimą atsaką į gydymą imuninės sistemos kontrolės inhibitoriais [2, 3]. Šiuo metu PD-1 inhibitorius pembrolizumabas yra pirmos eilės gydymo standartas pacientams, sergantiems išplitusiu NSLPV, kai navikiniame audinyje nenustatyta epidermio augimo veiksnio receptoriaus (EGFR) geno mutacijų arba anaplastinės limfomos kinazės (ALK) translokacijų.

Remiantis ankstesnių klinikinių tyrimų duomenimis, pembrolizumabo monoterapija patvirtinta kaip pirmos eilės gydymo pasirinkimas esant didelei PD-L1 raiškai (50 proc. arba daugiau) navikiniame audinyje [4]. III fazės atsitiktinių imčių tyrime KEYNOTE-024 nustatyta, kad gydymas pembrolizumabo monoterapija reikšmingai prailgina tiek bendrą išgyvenamumą, tiek išgyvenamumą be ligos progresavimo, palyginti su standartine chemoterapija platinos pagrindu [5]. Panašūs rezultatai gauti ir III fazės tyrime KEYNOTE-042 – pacientų, kurių PD-L1 raiška navikiniame audinyje yra aukšta, grupėje skiriant pembrolizumabo monoterapiją taip pat stebėtas reikšmingai ilgesnis bendras išgyvenamumas ir išgyvenamumas be ligos progresavimo, palyginti su chemoterapija [6]. Vėlesniuose III fazės klinikiniuose tyrimuose vertintas pembrolizumabo ir chemoterapijos platinos pagrindu derinio veiksmingumas gydant NSLPV, palyginti su vien chemoterapija. Tyrimų rezultatai patvirtino šio derinio veiksmingumą išplitusiam NSLPV gydyti, nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos navikiniame audinyje. Reikšmingas išgyvenamumo be ligos progresavimo pagerėjimas buvo stebėtas visuose PD-L1 raiškos pogrupiuose (pacientų, kurių PD-L1 raiška navikiniame audinyje nesiekė 1 proc., buvo 1–49 proc. ir siekė arba viršijo 50 proc.) [7, 8].

Lietuvoje pembrolizumabas kaip pirmos eilės gydymo standartas (monoterapija arba derinys su chemoterapija) sergantiesiems išplitusiu NSLPV gydyti patvirtintas nuo 2018 m., tačiau iki šiol stinga vietinių

tyrimų, kuriuose būtų vertinamas šio gydymo veiksmingumas.

Tyrimo tikslas – įvertinti NSLPV sergančių pacientų, gydytų vien pembrolizumabu arba jo ir chemoterapijos deriniu Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninėje Kauno klinikoje, gydymo veiksmingumą.

TYRIMO METODAI

Tyrimui atlikti gautas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Bioetikos centro leidimas (Nr. 2025-BEC2-0135). Į retrospektyvųjį tyrimą įtraukti pacientai, kuriems nuo 2020 m. sausio 1 d. iki 2023 m. gruodžio 31 d. diagnozuotas išplitęs NSLPV ir skirtas gydymas pembrolizumabu arba pembrolizumabo ir chemoterapijos deriniu bent 12 sav. Gydymo veiksmingumo vertintas iki 2024 m. gruodžio 31 d. Buvo renkami pacientų demografiniai (lytis, amžius, rūkymo anamnezė) ir antropometriniai duomenys (kūno masės indeksas), vertintas naviko histologinis tipas, PD-L1 raiška navikiniame audinyje, metastazių buvimas ir jų vieta, pacientų funkcinė būklė, skirtas gydymo schema bei užfiksuotos nepageidaujamos reakcijos. Tyrimo dalyviai, atsižvelgiant į skirtą gydymą, suskirstyti į dvi grupes: pembrolizumabo monoterapijos ir pembrolizumabo bei chemoterapijos platinos pagrindu derinio.

Duomenų kaupimui naudota „Microsoft Excel“ programa, o statistinei analizei – „IBM SPSS Statistics v29.0“. Pirmiausia, atlikta kintamųjų aprašomoji analizė. Aprašant tolydžiuosius kintamuosius, kai skirstiniai netenkinio normalumo prielaidos (jai vertinti naudoti Kolmogorovo-Smirnovio arba Šapiro-Vilko testai), pateikiama mediana, mažiausia ir didžiausia vertė, o šią prielaidą tenkinusiems kintamiesiems – vidurkis bei standartinis nuokrypis. Neparametriniams duomenims lyginti tarp dviejų nepriklausomų imčių taikytas Mano-Vitnio U testas, o kai normalumo prielaida buvo tenkinama – nepriklausomų imčių Stjudento (t) testas. Kokybiniams kintamiesiems aprašyti naudoti santykiniai dažniai (proc.); reikšmingiems skirtumams tarp grupių nustatyti – chi kvadrato (χ^2) testas. Mirties ir ligos progresavimo rizikai vertinti taikyta Kokso regresija, pateikiant rizikos santykius (RS), 95 proc. pasikliautinuosius intervalus (PI) ir reikšmingumo lygmenį. Taip pat sudarytos ir Kaplano-Mejerio išgyvenamumo kreivės. Duomenų skirtumas laikytas statistiškai reikšmingu, kai patikimumo lygmuo (p) buvo mažiau nei 0,05.

REZULTATAI

Į tyrimą įtraukti 124 asmenys: 57 pacientai (46 proc.), gydyti tik pembrolizumabu, ir 67 pacientai (64 proc.), kuriems skirtas imunoterapijos ir chemoterapijos derinys. Daugumą sudarė vyrai – 98 pacientai (79 proc.). Tiriamųjų demografiniai duomenys, naviko histologinis tipas ir skirtas gydymas pateikiami 1 lentelėje.

Lyginant abi gydymo grupes, reikšmingų skirtumų pagal lytį, funkcinę būklę vertinant Rytų jungtinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) skalę, rūkymo anamnezę, naviko histologinį tipą, neutrofilų ir limfocitų santykį (N/L), kūno masės indeksą (KMI) bei antros eilės gydymo taikymą nenustatyta ($p > 0,05$). Vertinant pacientų amžių, nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas – pembrolizumabo monoterapijos grupės pacientai buvo vyresni (amžiaus mediana – 70 metai), palyginti su kompleksinio gydymo grupe (amžiaus mediana – 64 metai) ($p = 0,019$).

Nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 30 pacientų (52,6 proc.) pembrolizumabo monoterapijos grupėje ir 43 pacientams (64,2 proc.), kuriems skirtas pembrolizumabo ir chemoterapijos derinys (2 lentelė). Sunkaus laipsnio (3–4 laipsnio) nepageidaujamų reakcijų dažnis siekė atitinkamai – 40,4 proc. ir 46,3 proc.

Lyginant gydymo grupes, statistiškai reikšmingai dažnesnės su chemoterapija susijusios nepageidaujamos reakcijos: anemija, neutropenija, pykinimas ir vėmimas. Bendras nedidelio arba vidutinio laipsnio nepageidaujamų reakcijų ir sunkaus laipsnio nepageidaujamų reakcijų dažnis tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė (2, 3 lentelės).

Bendroje tiriamųjų populiacijoje išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana buvo 224 d. (95 proc. PI – 176–272), bendro išgyvenamumo mediana – 404 d. (95 proc. PI – 250–557). Reikšmingų išgyvenamumo be ligos progresavimo ir bendro išgyvenamumo skirtumų tarp pacientų, gydytų pembrolizumabo monoterapija ir pembrolizumabo bei chemoterapijos deriniu, nenustatyta. Išgyvenamumas be ligos progresavimo pembrolizumabo grupėje buvo 221 d. (95 proc. PI – 133–309), o kompleksinio gydymo grupėje – 234 d.

(95 proc. PI – 171–296) ($p = 0,364$). Bendras išgyvenamumas pembrolizumabo grupėje siekė 590 d. (95 proc. PI – 192–966), o pembrolizumabo su chemoterapija

1 lentelė. Tiriamųjų demografiniai ir klinikiniai duomenys, taikytas gydymas

Kintamasis	Pembrolizumabas (n = 57)	Pembrolizumas ir chemoterapija (n = 67)	p reikšmė
Lytis, n (proc.): Moterys Vyrai	13 (22,8) 44 (77,2)	13 (19,4) 54 (80,6)	0,808
Amžius, metais; mediana (mažiausia reikšmė; didžiausia reikšmė)	70 (37; 84)	64 (37; 82)	0,019
Funkcinė būklė pagal ECOG, n (proc.): 0 1	18 (31,6) 24 (68,4)	24 (35,8) 43 (64,2)	0,759
Rūkymo anamnezė, n (proc.): Rūkantis arba rūkęs Nerūkęs	46 (80,7) 11 (19,3)	59 (88,1) 8 (11,9)	0,377
Histologinis tipas, n (proc.): Plokščiųjų ląstelių karcinoma Neplokščiųjų ląstelių karcinoma	25 (43,9) 32 (56,1)	20 (29,9) 47 (70,1)	0,153
N/L santykis > 3, n (proc.): Taip Ne	12 (21,1) 45 (79,9)	11 (16,4) 56 (83,6)	0,667
KMI, kg/m ² ; vidurkis (standartinis nuokrypis)	24,04 (4,721)	25,008 (4,011)	0,183
KMI kategorijos, n (proc.): < 20 20–25 > 25	13 (22,8) 24 (42,1) 20 (35,1)	7 (10,4) 31 (46,3) 29 (43,3)	0,169
Tolesnis sisteminis gydymas, n (proc.): Taip Ne Gydymas tęsiamas	22 (38,6) 23 (40,4) 12 (21,1)	29 (43,3) 32 (47,8) 6 (9,0)	0,905 0,057

ECOG – Rytų jungtinės onkologijos grupė; KMI – kūno masės indeksas (kg/m²); N/L – neutrofilų ir limfocitų santykis.

2 lentelė. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos

Įvykis	Pembrolizumabas (n = 57)	Pembrolizumas ir chemoterapija (n = 67)	p reikšmė
Su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos, n (proc.)	30 (52,6)	43 (64,2)	0,263
Sunkaus laipsnio su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos, n (proc.)	23 (40,4)	31 (46,3)	0,631
Anemija, n (proc.)	7 (12,3)	22 (32,8)	0,013
Neutropenija, n (proc.)	1 (1,8)	18 (26,9)	< 0,001
Pykinimas, n (proc.)	6 (10,5)	18 (26,9)	0,039
Vėmimas, n (proc.)	2 (3,5)	13 (19,4)	0,015
Viduriavimas, n (proc.)	3 (5,3)	6 (9,0)	0,505
Kepenų pažeidimas, n (proc.)	6 (10,5)	5 (7,5)	0,779
Kasos pažeidimas, n (proc.)	9 (15,8)	14 (20,9)	0,669
Inkstų pažeidimas, (proc.)	3 (5,3)	4 (6,0)	1,000
Odos toksiškumas, n (proc.)	5 (8,8)	3 (4,5)	0,468
Pneumonitas, n (proc.)	2 (3,5)	0 (0,0)	0,209
Hipotiroidizmas, n (proc.)	10 (17,5)	18 (26,9)	0,307

Moksliniai darbai ir apžvalgos

grupėje – 401 d. (95 proc. PI – 245–557) ($p = 0,272$) (1 pav.).

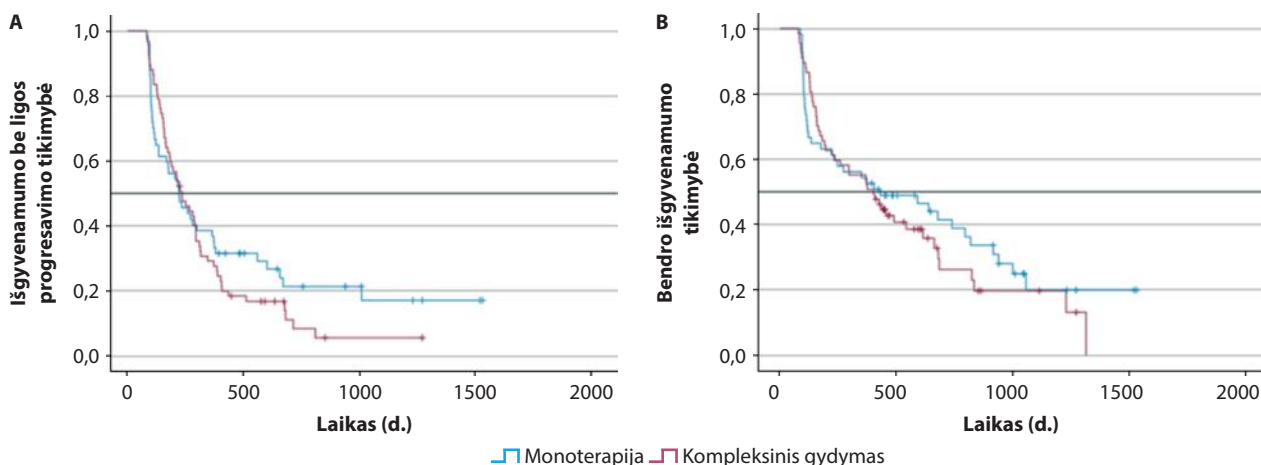
Lyginant išgyvenamumą pagal naviko histologinį tipą, statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatyta. Pembrolizumabo monoterapijos grupėje 25 pacientai sirgo neplokščiųjų ląstelių karcinoma, o 32 – plokščiųjų ląstelių karcinoma. Komplexinio gydymo grupėje plokščiųjų ląstelių karcinoma nustatyta 20 pacientų (30 proc.), o neplokščiųjų – 47 pacientams (70 proc.). Bendro išgyvenamumo mediana plokščiųjų ir neplokščiųjų ląstelių karcinoma sergančių pacientų, gydytų pembrolizumabo monoterapija, grupėse atitinkamai – 638 d. (95 proc. PI – 252–1023) ir 221 d. (95 proc. PI – 0–537) ($p = 0,677$) (2 pav. A). Komplexinio gydymo grupėje bendras išgyvenamumas atitinkamai – 425 d. (95 proc. PI – 231–619) ir 374 d. (95 proc. PI – 225–523) ($p = 0,444$) (2 pav. B).

Lyginant išgyvenamumą be ligos progresavimo pagal PD-L1 raišką navikiniame audinyje, statistiškai

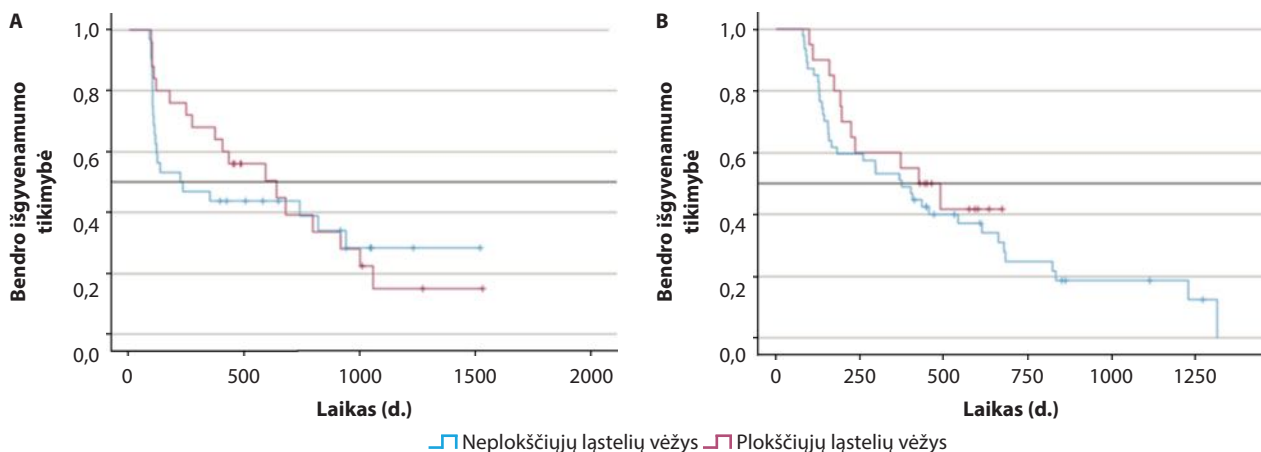
3 lentelė. Dažniausios sunkaus laipsnio nepageidaujamos reakcijos

Įvykis	Pembrolizumabas (n = 57)	Pembrolizumabas ir chemoterapija (n = 67)	p reikšmė
Sunkaus laipsnio su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos, n (proc.)	23 (40,4)	31 (46,3)	0,631
Anemija, n (proc.)	7 (12,3)	20 (29,9)	0,032
Neutropenija, n (proc.)	0 (0,0)	14 (20,9)	< 0,001
Pykinimas, n (proc.)	4 (7,0)	14 (20,9)	0,054
Vėmimas, n (proc.)	2 (3,5)	11 (16,4)	0,041
Viduriavimas, n (proc.)	2 (3,5)	5 (7,5)	0,575
Kepenų pažeidimas, n (proc.)	6 (10,5)	5 (7,5)	0,779
Kasos pažeidimas, n (proc.)	6 (10,5)	10 (14,9)	0,646
Inkstų pažeidimas, n (proc.)	3 (5,3)	3 (5,3)	1,000
Odos toksiškumas, n (proc.)	3 (5,3)	2 (3,0)	0,854
Pneumonitas, n (proc.)	2 (3,5)	0 (0,0)	0,209
Hipotiroidizmas, n (proc.)	5 (8,8)	12 (17,9)	0,225

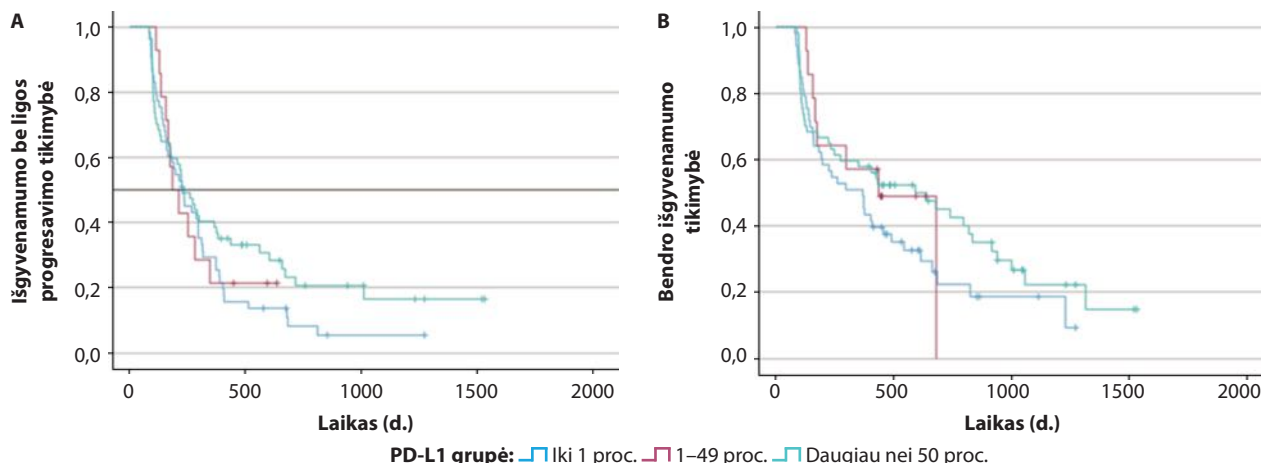
reikšmingų skirtumų nenustatyta. Vis dėlto bendras išgyvenamumas aukštos PD-L1 raiškos grupėje buvo statistiškai reikšmingai didesnis. Tiriamieji suskirstyti



1 pav. Išgyvenamumas be ligos progresavimo (A) ir bendras išgyvenamumas (B) pagal taikytą gydymo schemą



2 pav. Bendras išgyvenamumas taikant gydymą pembrolizumabo monoterapija (A) ir pembrolizumabo bei chemoterapijos deriniu (B), atsižvelgiant į naviko histologinį tipą



3 pav. Išgyvenamumas be ligos progresavimo (A) ir bendras išgyvenamumas (B), priklausomai nuo PD-L1 raiškos navikiniame audinyje

PD-L1 – programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas.

į tris pogrupius pagal PD-L1 raiškos lygį: 50 pacientų (40,3 proc.) navikiniame audinyje PD-L1 raiška nesiekė 1 proc.; 13 pacientų (10,5 proc.) – 1–49 proc.; 61 pacientui (49,2 proc.) – 50 proc. arba daugiau. Tarp pacientų, kurių PD-L1 raiška siekė arba viršijo 50 proc., dauguma ($n = 57$, 93,4 proc.) gydyti pembrolizumabo monoterapija, o likę keturi (6,6 proc.) – kompleksiniu gydymu. Išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana pacientų, kurių navikiniame audinyje PD-L1 raiška nesiekė 1 proc., buvo 225 d. (148–301; $p = 0,819$); 1–49 proc. PD-L1 raiškos pogrupyje – 183 d. (113–253; $p = 0,144$); 50 proc. arba didesnės PD-L1 raiškos pogrupyje – 233 d. (176–272; $p = 0,647$). Bendro išgyvenamumo mediana pogrupiuose, nenustačius PD-L1 raiškos, esant 1–49 proc. PD-L1 raiškai ir aukščiau PD-L1 raiškai atitinkamai – 367 d. (213–521; $p = 0,461$); 434 d. (255–613; $p = 0,118$); 590 d. (262–918; $p = 0,020$) (3 pav.).

Daugiamatės analizės duomenimis, vyriškoji lytis (RS – 2,73; 95 proc. PI – 1,51–4,96; $p \leq 0,001$) ir metastazės limfmazgiuose (RS – 2,38; 95 proc. PI – 1,51–3,74; $p \leq 0,001$) buvo reikšmingai susijusios su trumpesniu bendru pacientų išgyvenamumu. Vienmatės ir daugiamatės analizės rezultatai pateikiami 4 lentelėje.

REZULTATŲ APTARIMAS

Šiame retrospektyviajame tyrime analizuotas pembrolizumabo monoterapijos ir jo derinio su platinos pagrindu taikoma chemoterapija veiksmingumas pacientams, sergantiems išplitusiu NSLPV. Nustatyta, kad išgyvenamumas be ligos progresavimo reikšmingai nesiskyrė tarp monoterapijos ir kompleksinio gydymo grupių, tačiau bendras išgyvenamumas buvo reikšmingai ilgesnis pacientų, kurių navikiniame audinyje PD-L1 raiška siekė 50 proc. arba daugiau, pogrupyje. Šie rezultatai atitinka ankstesnių klinikinių ir realiosios praktikos tyrimų duomenis, kurie rodo, kad gydymo baigtį lemia PD-L1 raiška ir paciento klinikiniai savi-

tumai [2, 5, 10, 13–15].

Pacientai, gydyti pembrolizumabo monoterapija, buvo statistiškai reikšmingai vyresni nei kompleksinio gydymo grupėje (amžiaus mediana – 70 metų ir 64 metai (atitinkamai); $p = 0,019$). Panaši tendencija stebėta ir Norvegijos nacionalinės kohortos tyrime [12]. Tokie amžiaus skirtumai gali turėti įtakos išgyvenamumo rezultatams, todėl siekiant palyginti gydymo grupes būtina atsižvelgti į amžiaus skirtumus.

Analizuojant visą tiriamųjų populiaciją, reikšmingų bendro išgyvenamumo skirtumų tarp monoterapijos ir kompleksinio gydymo grupių nenustatyta. Šie rezultatai atitinka anksčiau publikuotus realiosios klinikinės praktikos tyrimų duomenis. Izano ir kt. tyrime bendras išgyvenamumas tarp dviejų gydymo režimų buvo panašus, ypač pacientų, kurių PD-L1 raiška siekė 50 proc. arba daugiau, pogrupyje [15]. Panašias išvadas pateikė Waterhouse ir kt. [13].

Šio tyrimo metu nustatyta, kad pacientų, priklausantių aukštos PD-L1 raiškos pogrupiui (PD-L1 siekė arba viršijo 50 proc.), bendras išgyvenamumas buvo reikšmingai didesnis. Gauti rezultatai atitinka III fazės klinikinio tyrimo KEYNOTE-024 išvadas: tyrimo metu nustatyta, kad pacientams, kurių PD-L1 raiška navikiniame audinyje buvo 50 proc. arba daugiau, gydymas pembrolizumabo monoterapija reikšmingai prailgino tiek išgyvenamumą be ligos progresavimo, tiek bendrą išgyvenamumą, palyginti su vien chemoterapija. KEYNOTE-024 tiriamųjų, kurių naviko PD-L1 raiška siekė arba viršijo 50 proc. ir kuriems skirtas gydymas pembrolizumabu, išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana buvo 231 d. (95 proc. PI – 183–306), o bendras išgyvenamumas – 789 d. (95 proc. PI – 549–1212) [2, 3, 8]. Tyrimo duomenys taip pat sutampa su realiosios klinikinės praktikos stebėsenos rezultatais. PEMBREIZH tyrime aukštos PD-L1 raiškos pacientų, gydytų pembrolizumabo monoterapija, išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana buvo

Moksliniai darbai ir apžvalgos

303 d. (95 proc. PI – 243–363), o bendras išgyvenamumas – 609 d. (95 proc. PI – 487–731) [4]. Panašūs rezultatai pateikiami Descourt ir kt. bei Velcheti ir kt. darbuose – bendras išgyvenamumas minėtoje pacientų grupėje atitinkamai – 549 d. [16] ir 676 d. [19]. Kai kuriuose tyrimuose aptariama ir kompleksinio gydymo galimybė pacientams, kurių PD-L1 raiška siekė arba viršijo 50 proc. KEYNOTE-189 ir KEYNOTE-407 tyrimų duomenimis, šio pogrupio pacientai geriau reagavo į imunoterapijos ir chemoterapijos derinį nei į vien chemoterapiją [6, 7, 9, 10]. Daugiacentrio Kato ir kt. tyrimo duomenimis, bendras išgyvenamumas kompleksinio gydymo grupėje buvo 735 d., o monoterapijos pembrolizumabu grupėje – 478 d., tačiau šis skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas [18].

Pacientai, kurių PD-L1 raiška nesiekė 50 proc., gydyti imunoterapijos ir chemoterapijos deriniu. KEYNOTE-189 ir KEYNOTE-407 tyrimų rezultatai parodė reikšmingą išgyvenamumo be ligos progresavimo ir bendro išgyvenamumo pagerėjimą taikant kompleksinį gydymą, palyginti su vien chemoterapija gydytais pacientais [6, 7, 9, 10]. Šiuos duomenis patvirtina ir realiosios klinikinės praktikos tyrimai. Hektoen ir kt. nustatė, kad pacientų, kurių PD-L1 raiška nesiekė 1 proc., bendras išgyvenamumas taikant kompleksinį gydymą siekė 351 d., o 1–49 proc. PD-L1 raiškos pogrupyje – 375 d. Daugiacentrio Kato ir kt. tyrimo duomenimis, PD-L1 raiškai nesiekiant 50 proc., bendras išgyvenamumas taikant kompleksinį gydymą buvo 418 d., o taikant pembrolizumabo monoterapiją – 244 d. [18]. Waterhouse ir kt. [13], Cramer-van der Welle ir kt. [14], Izano ir kt. [15] taip pat nustatė, kad kompleksinis gydymas žemesnės PD-L1 raiškos pogrupiuose yra veiksmingesnis nei vien monoterapija.

Lyginant NSLPV histologinius tipus, reikšmingų išgyvenamumo skirtumų tarp plokščiųjų ir neplokščiųjų ląstelių pogrupių nenustatyta. Šie rezultatai atitinka KEYNOTE-042 tyrimo rezultatus, rodančius, kad imunoterapija pembrolizumabu padidino pacientų išgyvenamumą tiek plokščiųjų, tiek neplokščiųjų ląstelių NSLPV pogrupiuose, kai PD-L1

4 lentelė. Vienmatė ir daugiamatė bendro išgyvenamumo analizė tirtose populiacijose

Veiksny, charakteristika	Vienmatė analizė			Daugiamatė analizė		
	RS	95 proc. PI	p reikšmė	RS	95 proc. PI	p reikšmė
Lytis						
Moterys	1,00	–	–	–	–	–
Vyrai	2,13	1,2–3,8	0,010	2,73	1,51–4,96	< 0,001
Amžius	1,01	0,98–1,03	0,659	–	–	–
Histologija						
Neplokščiųjų ląstelių karcinoma	1,00	–	–	–	–	–
Plokščiųjų ląstelių karcinoma	0,79	0,50–1,23	0,298	–	–	–
PD-L1 raiška						
< 1 proc.	1,00	–	–	–	–	–
1–49 proc.	0,74	0,35–1,59	0,447	–	–	–
> 50 proc.	0,69	0,44–1,09	0,112	–	–	–
ECOG						
0	1,00	–	–	–	–	–
1	1,51	0,95–2,40	0,084	–	–	–
Metastazės plaučiuose						
Nėra	1,00	–	–	–	–	–
Yra	1,71	1,12–2,62	0,013	–	–	–
Metastazės pleuroje						
Nėra	1,00	–	–	–	–	–
Yra	1,59	1,02–2,48	0,090	–	–	–
Metastazės limfmazgiuose						
Nėra	1,00	–	–	–	–	–
Yra	1,95	1,25–3,03	0,003	2,38	1,51–3,74	< 0,001
Metastazės inkstuose						
Nėra	1,00	0,40–2,14	0,860	–	–	–
Yra	0,93	–	–	–	–	–
Metastazės antinksčiuose						
Nėra	1,00	0,85–3,04	0,143	–	–	–
Yra	1,61	–	–	–	–	–
Metastazės smegenyse						
Nėra	1,00	0,41–1,32	0,297	–	–	–
Yra	0,73	–	–	–	–	–
Metastazės kauluose						
Nėra	1,00	0,65–1,69	0,860	–	–	–
Yra	1,04	–	–	–	–	–
Metastazės kasoje						
Nėra	1,00	0,46–3,46	0,650	–	–	–
Yra	1,26	–	–	–	–	–
Metastazės kepenyse						
Nėra	1,00	0,73–2,16	0,419	–	–	–
Yra	1,25	–	–	–	–	–
Metastazės odoje						
Nėra	1,00	0,91–3,50	0,089	–	–	–
Yra	1,79	–	–	–	–	–
N/L santykis > 3						
Nėra	1,00	0,50–1,53	0,642	–	–	–
Yra	0,88	–	–	–	–	–
KMI	0,98	0,94–1,03	0,402	–	–	–

ECOG – Rytų jungtinės onkologijos grupė; KMI – kūno masės indeksas (kg/m²); N/L – neutrofilų ir limfocitų santykis; PD-L1 – programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas; PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis.

raiška siekė arba viršijo 1 proc. [5] KEYNOTE-189 klinikiniame tyrime stebėtas reikšmingai didesnis neplokščiųjų ląstelių NSLPV sergančių pacientų, gydytų chemoterapijos ir imunoterapijos deriniu, bendras išgyvenamumas, palyginti su vien chemoterapija gydytais pacientais (bendro išgyvenamumo mediana atitinkamai – 660 d. ir 321 d.) [6]. Panašūs rezultatai gauti ir KEYNOTE-407 klinikiniame tyrime – plokščiųjų ląstelių NSLPV pogrupyje bendras išgyvenamumas taip pat reikšmingai padidėjo taikant kompleksinį gydymą, palyginti su vien chemoterapija (bendro išgyvenamumo mediana atitinkamai – 447 d. ir 339 d.) [7, 10]. Šie duomenys leidžia daryti prielaidą, kad naviko histologinis tipas neturėtų būti laikomas lemiamu veiksnio renkantis pirmos eilės gydymo schemą.

Atliktame tyrime nepageidaujamos reakcijos į gydymą buvo dažnesnės pacientams, gydytiems imunoterapijos ir chemoterapijos deriniu, tačiau sunkaus laipsnio nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo panašus abiejose gydymo grupėse. Dažniausiai pasireiškusios reakcijos – anemija, neutropenija, pykinimas ir vėmimas. Šie duomenys atitinka KEYNOTE-189 ir KEYNOTE-407 tyrimų rezultatus, rodančius, kad nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo didesnis taikant kompleksinį gydymą imunoterapija ir chemoterapija.

Atlikto tyrimo metu nustatyta, kad vyriškoji lytis ir metastazės limfmazgiuose yra reikšmingi veiksniai, bloginantys bendrą išgyvenamumą. Šie rezultatai atitinka ankstesnių realiosios klinikinės praktikos tyrimų duomenis. Vienas pavyzdžių – Norvegijos nacionalinės kohortos tyrimas, kuriame nustatyta, kad bendrą išgyvenamumą neigiamai veikė metastazės limfmazgiuose ir plaučiuose, o moteriškoji lytis buvo siejama su palankesne ligos prognoze [12]. Panašias tendencijas nustatė Waterhouse ir kt. – jų tyrime vyriškoji lytis, blogesnė funkcinė būklė pagal (ECOG > 1) bei metastazės įvairiuose organuose buvo susiję su reikšmingai trumpesniu bendru išgyvenamumu [13]. Kituose užsienio tyrimuose išryškėjo ir papildomi rizikos veiksniai: Cramer-van der Welle ir kt. nustatė, kad kepenų metastazės ir rūkymo anamnezė blogina išgyvenamumo rodiklius [14]. PEMBREIZH klinikinio tyrimo duomenimis, naviko išplitimas į galvos smegenis bei neutrofilų ir limfocitų santykis, viršijantis 3, taip pat buvo susiję su blogesnėmis ligos baigtimis [4].

IŠVADOS

Atlikto tyrimo metu nustatyta, kad tirtoje populiacijoje gydymo veiksmingumas buvo panašus tiek taikant imunoterapiją, tiek imunoterapijos ir chemoterapijos derinį, nepriklausomai nuo naviko histologinio tipo. Bendras išgyvenamumas buvo reikšmingai didesnis pacientų, kurių PD-L1 raiška siekė arba viršijo 50 proc., pogrupyje. Vyriškoji lytis ir naviko išplitimas į limf-

mazgius siejami su blogesnėmis gydymo baigtimis. Taip pat nustatyta, kad pacientams, gydytiems imunoterapijos ir chemoterapijos deriniu, dažniau pasireiškė su chemoterapija susijusios nepageidaujamos reakcijos.

Gauta 2025 05 02

Priimta 2025 05 10

LITERATŪRA

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Soerjomataram I. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024; 74(3):229–63.
2. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(19):1823–33.
3. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater. *J Clin Oncol.* 2019; 37(7):537–46.
4. Amrane K, Geier M, Corre R, Léna H, Léveillé G, Gadby F, et al. First-line pembrolizumab for non-small cell lung cancer patients with PD-L1 ≥ 50% in a multicenter real-life cohort: the PEMBREIZH study. *Cancer Med.* 2020; 9:2309–16.
5. 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.
6. 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; 38:1505–17.
7. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, Soto Parra H, Mazières J, et al. A randomized, placebo-controlled trial of pembrolizumab plus chemotherapy in patient with metastatic squamous NSCLC: protocol-specified final analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol.* 2020; 15:1657–69.
8. 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 ≥ 50%. *J Clin Oncol.* 2021; 39(21): 39(21):2339–49.
9. Gandhi L, Rodríguez-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 [Internet].* 2018; 378(22):2078–92.
10. 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.
11. 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.
12. Hektoen HH, Tsuruda KM, Fjellbirkeland L, Nilssen Y, Brustugun OT, Andreassen BK. Real-world evidence for pembrolizumab in non-small cell lung cancer: a nationwide cohort study. *Br J Cancer.* 2025; 132(1):93–102.
13. Waterhouse D, Lam J, Betts KA, Yin L, Gao S, Yuan Y, et al. Real-world outcomes of immunotherapy-based regimens in first-line advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2021; 156:41–9.
14. Cramer-van der Welle CM, Verschuere MV, Tonn M, Peters BJM, Schramel F, Klungel OH, et al. Real-world outcomes versus clinical trial results of immunotherapy in stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) in the Netherlands. *Sci Rep.* 2021; 11:6306.
15. Izano MA, Sweetnam C, Zhang C, Weese JL, Reding D, Treisman J, et al. Brief report on use of pembrolizumab with or

Moksliniai darbai ir apžvalgos

- without chemotherapy for advanced lung cancer: a real-world analysis. *Clin Lung Cancer*. 2023; 24:362–5.
16. **Descourt R, Greillier L, Perol M, Ricordel C, Auliac JB, Falchero L, et al.** First-line single-agent pembrolizumab for PD-L1-positive (tumor proportion score $\geq 50\%$) advanced non-small cell lung cancer in the real world: impact in brain metastasis: a national French multicentric cohort (ESCKEYP GFPC study). *Cancer Immunol Immunother*. 2023; 72:91–9.
17. **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.
18. **Kato R, Hayashi H, Chiba Y, Sakamori Y, Fujimoto D, Miura S, et al.** Pembrolizumab monotherapy versus pembrolizumab plus chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer: a multicenter retrospective trial. *Thorac Cancer*. 2022; 13(1):42–9.
19. **Velcheti V, Hu X, Yang L, Pietanza MC, Burke T.** Long-term real-world outcomes of first-line pembrolizumab monotherapy for metastatic non-small cell lung cancer with $\geq 50\%$ expression of programmed cell death-ligand 1. *Front Oncol*. 2022; 12:834761.