

Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymas esant neigiamai programuotos ląstelės žūties baltymo ligando raiškai

TREATMENT OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS WITH
NEGATIVE PROGRAMMED CELL DEATH LIGAND EXPRESSION

GEDIMINAS VASILIAUSKAS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Plaučių vėžys išlieka viena dažniausių ir daugiausia mirčių lemiančių onkologinių ligų pasaulyje. Pacientai, sergantys metastazavusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, kai programuotos ląstelės žūties baltymo ligando 1 raiška yra mažesnė nei 1 proc., sudaro reikšmingą, tačiau sunkiai gydomą pacientų grupę. Metaanalizių duomenimis, imunoterapijos ir platinos pagrindu skiriamos chemoterapijos derinys žymiai pagerina šių pacientų išgyvenamumą be ligos progresavimo, bendrą išgyvenamumą bei objektyvaus atsako dažnį, palyginti su vien tik chemoterapija.

Reikšminiai žodžiai: nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, programuotos ląstelių žūties ligandas 1, imunoterapija.

Summary. Lung cancer remains one of the most commonly diagnosed and fatal oncological diseases in the world. Patients with metastatic non-small cell lung cancer and programmed cell death ligand-1 expression less than 1% constitute a significant and difficult-to-treat population. According to meta-analyses, the combination of immunotherapy and platinum-based chemotherapy significantly improves progression-free survival, overall survival, and objective response rate in these patients compared with chemotherapy alone.

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

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1751>

IVADAS

Plaučių vėžys išlieka viena dažniausiai diagnozuojamų onkologinių ligų pasaulyje. Tarptautinės vėžio tyrimų agentūros (angl. *International Agency for Research on Cancer*) duomenimis, 2022 m. ši liga nustatyta daugiau nei 2,5 mln. pacientų (12,4 proc. visų naujų vėžio atvejų) ir nulėmė beveik 1,8 mln. mirčių (18,7 proc. visų mirčių nuo vėžio) [1].

Nuo pat pirmųjų klinikinių tyrimų su imunoterapijos vaistais pastebėta, kad gydymo veiksmingumas reikšmingai susijęs su programuotos ląstelės žūties baltymo ligando 1 (angl. *programmed cell death ligand 1*, PD-L1) raiška navikinėse ląstelėse [2, 3]. Apytikriai 23–39 proc. pacientų, sergančių metastazavusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, vertinant naviko proporcijos balais, PD-L1 raiška nustatoma mažiau nei 1 proc. navikinių ląstelių. Tokia raiška dažnai įvardijama kaip neigiama [3–5]. Nepaisant tarptautinių draugijų rekomendacijų, daliai šių pacientų pirmojo pasirinkimo gydymas – chemoterapija, o ne jos derinys su imunoterapija [5].

Gausėjant informacijos apie anksčiau minėtą pacientų populiaciją, atliktos metaanalizės suteikia svarbios informacijos apie tinkamiausią gydymo strategiją. Toliau pateikiama vienos plačiausių metaanalizių rezultatų apžvalga.

IMUNOTERAPIJOS IR CHEMOTERAPIJOS DERINIO VEIKSMINGUMAS

Gemelli ir kt. 2025 m. paskelbtoje metaanalizėje apibendrinti 43 klinikiniai tyrimai, kuriuose dalyvavo 7 039 pacientai, sergantys išplitusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, kai PD-L1 raiška navikiniam audiniui buvo mažiau nei 1 proc. [6]. Analizei atrinkti tyrimai iš „PubMed“, „Embase“ ir „Cochrane Library“ duomenų bazių. Publikacijose vertintas gydymas imunoterapija kaip monoterapija arba jos deriniai su kitais imunoterapijos vaistais ir (arba) chemoterapija. Pagrindiniai vertinamieji rodikliai buvo objektyvus atsako dažnis, išgyvenamumas be ligos progresavimo (pirminės vertinamosios baigtys) ir bendras išgyvenamumas (antrinė vertinamoji baigtis). Individualūs pacientų duomenys rekonstruoti iš paskelbtose studijose pateiktų Kaplan-Meier kreivių. Duomenys apibendrinti taikant atsitiktinių efektų modelį, o taip pat atlikta tinklinė metaanalizė (angl. *network meta-analysis*, NMA), leidusi netiesiogiai palyginti daugiau nei du gydymo režimus tarpusavyje.

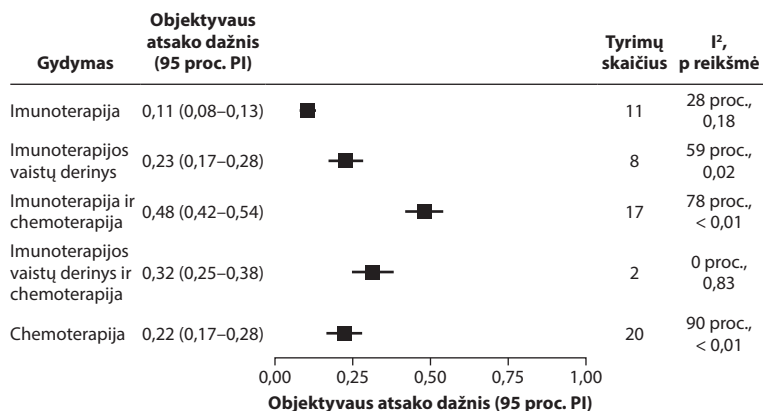
Tyrimo duomenimis, imuninės kontrolės taško inhibitorių monoterapija pasižymėjo žemu (11 proc.) objektyvaus atsako dažniu, nusileisdama tiek chemoterapijai platinos pagrindu (22 proc.), tiek dviejų imunoterapijos vaistų deriniui (23 proc.) (1 pav.).

Farmakoterapija

Imunoterapijos ir chemoterapijos derinys pasiekė net 48 proc. objektyvaus atsako dažnį. Į analizę taip pat įtraukti du kliniškai tyrimai, kuriuose vertintas dviejų imunoterapijos vaistų ir chemoterapijos derinys. Nors pasiektas objektyvaus atsako dažnis siekė 32 proc., jis reikšmingai nesiskyrė nuo gydymo chemoterapija arba dviejų imunoterapijos vaistų deriniu.

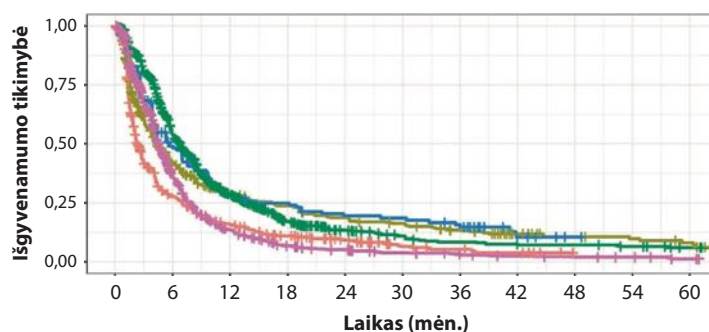
Gydant vienu imuninės kontrolės taško inhibitoriumi, išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana siekė 2,3 mėn. – žymiai trumpiau nei taikant chemoterapiją (4,5 mėn.) arba dviejų imunoterapijos vaistų derinį (4,3 mėn.) (2 pav.). Imunoterapijos ir chemoterapijos derinys užtikrino vidutinį 6,8 mėn. išgyvenamumą be ligos progresavimo, o dviejų imuninės kontrolės taško inhibitorių ir chemoterapijos derinys – 5,7 mėn. Šie gydymo būdai atitinkamai sumažino ligos progresavimo riziką 35 proc. ir 29 proc., palyginti su vien platinos pagrindu skiriama chemoterapija. Tinklinės metaanalizės duomenimis, geriausią gydymo veiksmingumą parodė pembrolizumabo ir chemoterapijos derinys, kuris lėmė 3,79 karto didesnę objektyvaus atsako dažnį ir 45 proc. ilgesnę išgyvenamumo be ligos progresavimo trukmę, palyginti su chemoterapija platinos pagrindu. Panašūs išgyvenamumo be ligos progresavimo rezultatai gauti taikant ir nivolumabo arba sugemalimabo derinius su chemoterapija.

Panašiai kaip išgyvenamumo be ligos progresavimo atveju, bendras išgyvenamumas buvo trumpiausias pacientų, kuriems skirtas gydymas vienu imuninės kontrolės taško inhibitoriumi, grupėje – 10,1 mėn., reikšmingai nesiskyrė nuo chemoterapijos grupės (10,2 mėn.) (3 pav.). Dviejų imunoterapijos vaistų derinio, dviejų inhibitorių ir chemoterapijos bei vieno inhibitoriaus ir chemoterapijos derinio grupėse bendras išgyvenamumas atitinkamai – 14,7, 17,6 ir 15,6 mėn. Abu imunoterapijos deriniai kartu su chemoterapija statistiškai reikšmingai sumažino mirties riziką, palyginti su gydymu vien chemoterapija platinos pagrindu: imunoterapijos ir chemoterapijos grupėje rizikos santykis (RS) buvo 0,73, o dviejų inhibitorių ir chemoterapijos grupėje – 0,76. Tarp visų režimų išsiskyrė pembrolizumabo ir chemoterapijos derinys, pasižymėjęs mažiausia mirties rizika (RS = 0,62), palyginti su chemoterapija.



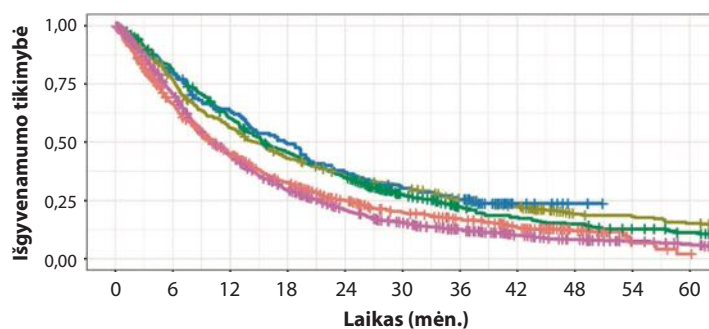
1 pav. Skirtingų gydymo metodų objektyvaus atsako dažnis, remiantis Gemelli ir kt. metaanalizės duomenimis

PI – pasikliautinas intervalas.



Skaičius, kuriam gresia pavojus											
Imunoterapija	735	188	100	61	38	17	12	8	0	0	0
Imunoterapijos vaistų derinys	669	230	134	108	84	71	52	35	27	24	18
Imunoterapija ir chemoterapija	1194	580	249	109	53	36	27	23	22	18	9
Imunoterapijos vaistų derinys ir chemoterapija	135	58	33	28	21	20	16	5	1	0	0
Chemoterapija	1636	502	166	70	47	30	19	13	10	8	3

2 pav. Pacientų išgyvenamumas be ligos progresavimo skirtingose gydymo grupėse, remiantis Gemelli ir kt. metaanalizės duomenimis



Skaičius, kuriam gresia pavojus											
Imunoterapija	903	575	372	258	176	126	100	64	30	5	1
Imunoterapijos vaistų derinys	489	364	264	201	161	135	104	86	41	38	32
Imunoterapija ir chemoterapija	502	398	292	218	167	93	56	44	37	27	20
Imunoterapijos vaistų derinys ir chemoterapija	135	107	84	65	49	39	33	8	2	0	0
Chemoterapija	1322	901	553	360	238	162	108	64	40	23	15

3 pav. Pacientų bendras išgyvenamumas skirtingose gydymo grupėse, remiantis Gemelli ir kt. metaanalizės duomenimis

Šie metaanalizės duomenys įtikinamai rodo, kad nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, kai PD-L1 raiška yra mažesnė nei 1 proc., gali būti veiksmingai gydomas imunoterapijos ir chemoterapijos deriniu, netgi esant imunoterapijai nejautriai, vadinamajai „šaltai“ naviko mikroaplinkai. Gydomą chemoterapija papildžius imuninės kontrolės taško inhibitoriais pasiekiami reikšmingai geresni objektyvaus atsako ir išgyvenamumo rodikliai, palyginti su kiekvienu iš šių metodų (taikant atskirai).

DISKUSIJA

Nors anksčiau minėta metaanalizė išsiskiria didžiausiu įtrauktų pacientų skaičiumi ir tinklinės metaanalizės atlikimu, įvertinusi visų pagrindinių gydymo metodų veiksmingumą pacientams, sergantiems metastazavusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, kai PD-L1 raiška navikiniame audinyje yra mažesnė nei 1 proc., kitų publikacijų rezultatai iš esmės patvirtina šias išvadas.

Gadgeel ir kt. atliko jungtinę KEYNOTE-189 ir KEYNOTE-407 trečios fazės klinikinių tyrimų analizę [7]. Į ją buvo įtraukti 442 pacientai, sergantys anksčiau negydyta metastazavusia plokščiųjų ir neplokščiųjų ląstelių plaučių karcinoma, kai PD-L1 raiška navikiniame audinyje buvo mažiau nei 1 proc. Per vidutinį 60,7 mėn. stebėsenos laikotarpį pembrolizumabo ir platinos pagrindu skiriamos chemoterapijos derinys pagerino tiek bendrą išgyvenamumą (RS = 0,64), tiek išgyvenamumą be ligos progresavimo (RS = 0,66), palyginti su gydymu tik chemoterapija. Penkerių metų išgyvenamumas kompleksinio gydymo grupėje siekė 12,5 proc., o chemoterapijos grupėje – 9,3 proc. Pastarąjį rezultatą tyrėjai susiejo su tuo, kad chemoterapijos grupės pacientai, pasireiškus ligos progresavimui, galėjo pereiti prie gydymo imunoterapija. Be to, atlikta ir su gydymu susijusių nepageidaujamų reakcijų analizė. Jos duomenimis, 3–5 laipsnio nepageidaujamos reakcijos nustatytos 59,1 proc. pacientų, gydytų pembrolizumabo ir chemoterapijos deriniu, ir 61,3 proc. pacientų, gydytų vien chemoterapija.

Perruzzo ir kt. atliko 1 548 pacientų, sergančių išplitusiu PD-L1 neigiamu plokščiųjų ląstelių plaučių vėžiu, iš 11 trečios fazės tyrimų analizę [8]. Iš jų 810 pacientų skirta chemoterapija kartu su imuninės kontrolės taško inhibitoriumi prieš PD-1 arba PD-L1 ašį, o 738 pacientams – chemoterapija su placebo arba be jo. Rezultatai parodė, kad chemoterapijos ir imunoterapijos derinys buvo susijęs su 1,36 karto didesniu bendro atsako dažniu, ilgesniu išgyvenamumu be ligos progresavimo (RS = 0,58) ir geresniu bendru išgyvenamumu (RS = 0,81), palyginti su vien chemoterapija.

Šias metaanalizių išvadas patvirtina ir tarptautinės klinikinės gairės. Europos medicinos onkologijos draugijos (angl. *European Society for Medical Oncology*, ESMO) klinikinės praktikos gairėse pirmojo pasirinkimo gydymo strategija, kai nėra kliniškai

reikšmingų mutacijų, grindžiama PD-L1 raiška ir naviko histologiniu tipu [9]. Esant metastazavusiam nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui, kai PD-L1 raiška nesiekia 50 proc., ESMO rekomenduoja platinos pagrindu skiriamą chemoterapijos ir imunoterapijos derinį kaip standartinę pirmojo pasirinkimo gydymo strategiją. Vis dėlto išlieka neatsakytas klausimas, ar dvigubos imunoterapijos ir chemoterapijos derinys būtų pranašesnis už vieno imunoterapijos vaisto derinį su chemoterapija, nes pastarasis gali būti susijęs su mažesniu nepageidaujamų reakcijų dažniu ir mažesniu gydymo sukkelto mirtingumo rodikliu [10].

APIBENDRINIMAS

Imunoterapijos ir chemoterapijos derinys nuosekliai rodo kliniškai reikšmingą ir ilgalaikį priešnavikinį aktyvumą, palyginti su chemoterapija. Gauti duomenys patvirtina, kad imunoterapijos ir chemoterapijos derinys turėtų būti laikomas standartine pirmojo pasirinkimo gydymo strategija pacientams, sergantiems metastazavusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, kai PD-L1 raiška mažesnė nei 1 proc.

08/2025 LT-KEY-00440

LITERATŪRA

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. 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. Shen X, Zhao B. Efficacy of PD-1 or PD-L1 inhibitors and PD-L1 expression status in cancer: meta-analysis. *BMJ*. 2018; 362:k3529.
3. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(21):2018–28.
4. Skov BG, Rørvig SB, Jensen THL, Skov T. The prevalence of programmed death ligand-1 (PD-L1) expression in non-small cell lung cancer in an unselected, consecutive population. *Mod Pathol*. 2020;33(1):109–17.
5. Bailey H, Lee A, Eccles L, Yuan Y, Burlison H, Forshaw C, et al. Treatment patterns and outcomes of patients with metastatic non-small cell lung cancer in five European countries: a real-world evidence survey. *BMC Cancer*. 2023;23(1):603.
6. Gemelli M, Cortinovis D, Carola G, Moretti L, Piazza F, Calza S, et al. Efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) in PD-L1 negative non-small cell lung cancer (NSCLC) – a meta-analysis based on reconstructed individual participant data. *Lung Cancer*. 2025; 205:108621.
7. Gadgeel SM, Rodríguez-Abreu D, Halmos B, Garassino MC, Kurata T, Cheng Y, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for metastatic NSCLC with programmed cell death ligand 1 tumor proportion score less than 1%: pooled analysis of outcomes after five years of follow-up. *J Thorac Oncol*. 2024;19(8):1228–41.
8. Peruzzo N, Lenz G, Akhiwu T, Bilalaga M, Gaddipati GN, Müller NLF, et al. Chemotherapy plus anti-PD-1 or anti-PD-L1 in advanced PD-L1-negative squamous cell lung carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Lung Cancer*. 2025;S1525-7304(25)00076-2.
9. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023;34(4):358–76.
10. Owen DH, Halmos B, Puri S, Qin A, Ismaila N, Abu Rous F, et al. Therapy for stage IV non-small cell lung cancer without driver alterations: ASCO living guideline, version 2025.1. *J Clin Oncol*. 2025;43(24):e45–58.