

Sergančiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, kuriems nustatyta aukšta PD-L1 raiška, gydymas atezolizumabu

ATEZOLIZUMAB FOR THE TREATMENT OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER WITH HIGH PD-L1 EXPRESSION

NERINGA VAGULIENĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Atezolizumabas – tai programuotos ląstelių žūties baltymo ligando (PD-L1) inhibitorius, patvirtintas pirmos eilės lokaliai išplitusio arba metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (NSLPV) gydymui, kuomet navikiniame audinyje nustatyta aukšta PD-L1 raiška (≥ 50 proc.) ir nerandama epidermio augimo veiksnio receptoriaus (EGFR) geno mutacijos arba anaplastinės limfomos kinazės (ALK) translokacijos. Klinikinių tyrimų duomenimis, tokiems pacientams monoterapija atezolizumabu lemia reikšmingai ilgesnę bendrojo išgyvenamumo trukmę nei gydymas chemoterapija platinos pagrindu. Tai veiksmingas imunoterapinis vaistas išplitusiam arba metastazavusiam NSLPV gydyti, kai nustatoma aukšta PD-L1 raiška.

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

Summary. Atezolizumab is a programmed death protein ligand 1 (PD-1) inhibitor, approved for the first-line advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) monotherapy, when tumor expresses a high programmed death-ligand 1 (PD-L1) level (≥ 50 proc.), with no epidermal growth factor receptor (EGFR) or anaplastic lymphoma kinase (ALK) genomic tumor aberrations. Atezolizumab significantly prolonged overall survival compared with platinum-based chemotherapy for NSCLC patients with high PD-L1 expression. It is an effective immunotherapy drug for advanced or metastatic NSCLC treatment with high PD-L1 expression.

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

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.768>

IVADAS

Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (NSLPV) sudaro apie 85 proc. visų plaučių vėžio atvejų ir yra viena iš dažniausių mirties nuo vėžio priežasčių [1, 2]. Imunoterapija – tai naujas ir veiksmingas sisteminis plaučių vėžio gydymo metodas, kuris prailgina sergančiųjų išplitusiu NSLPV bendrąją gyvenimo trukmę, lemia ilgalaikį atsaką į taikomą gydymą ir yra gerai toleruojamas [3, 4]. Programuotos ląstelių žūties baltymo (PD-1) ir programuotos ląstelių žūties baltymo ligando (PDL-1) inhibitoriai, skiriami kaip monoterapija arba kartu su chemoterapija bei derinyje su angiogenezės inhibitoriumi bevacizumabu arba be jo, yra naujas išplitusio NSLPV gydymo standartas, kuomet navikiniame audinyje nerandama epidermio augimo veiksnio receptoriaus (EGFR) geno mutacijų arba anaplastinės limfomos kinazės (ALK) translokacijų [3]. PD-1 inhibitorius pembrolizumabas – pirmasis patvirtintas Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) ir Europos Sąjungoje kaip monoterapija pirmos eilės sergančiųjų lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu NSLPV gydyti, kai navikiniame audinyje nustatoma aukšta PD-L1 raiška (≥ 50 proc.) [4,

5]. Ši indikacija JAV buvo išplėsta ir patvirtinta sergantiesiems išplitusiu arba metastazavusiu NSLPV, kurių navikiniame audinyje nustatyta PD-L1 raiška >1 proc., tačiau visgi tyrimai parodė, kad didesnė klinikinė nauda yra tos grupės pacientams, kurių navikiniame audinyje nustatoma aukšta PD-L1 raiška (≥ 50 proc.) [6]. Kitas imunoterapinis vaistas, kuris taip pat patvirtintas kaip monoterapija pirmos eilės sergančiųjų lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu NSLPV gydyti, kai navikiniame audinyje nustatoma aukšta PD-L1 raiška (≥ 50 proc.), tai PD-L1 monokloninis antikūnis atezolizumabas. Antros fazės klinikiniai tyrimai BRICH ir POLAR bei trečios fazės klinikinis tyrimas OAK parodė, kad sergantiesiems lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu NSLPV, kurių navikiniame audinyje nustatyta aukšta PD-L1 raiška (≥ 50 proc.) ir liga progresuoja po skirtos chemoterapijos, monoterapija PD-L1 inhibitoriumi atezolizumabu lemia reikšmingai ilgesnę bendrojo išgyvenamumo trukmę, lyginant su docetakseliu [7–9]. Atezolizumabo vietą pirmos eilės gydyme sergantiesiems metastazavusiu NSLPV patvirtino IMpower110 klinikinis tyrimas.

Farmakoterapija

IMpower110 TYRIMAS

Trečios fazės atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo IMpower110 metu buvo vertinamas atezolizumabo, PD-L1 inhibitoriaus, veiksmingumas ir saugumas skiriant pirmos eilės gydymui monoterapija sergantiesiems metastazavusiu NSLPV, kurių navikiniame audinyje nustatyta PD-L1 raiška, ir lyginta su tais pacientais, kuriems buvo skirta chemoterapija platinos pagrindu [10]. Pagrindinis tyrimo tikslas buvo bendrasis išgyvenamumas, atsižvelgiant į PD-L1 raišką. 2015 m. liepos mėn. – 2018 m. vasario mėn. į šį klinikinį tyrimą įtraukti 572 sergantieji metastazavusiu NSLPV, kurių funkcinė būklė pagal ECOG (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) skalę 0–1 balai, prieš tai neskirtas gydymas chemoterapija: 285 skirtas gydymas atezolizumabu ir 287 skirtas gydymas chemoterapija platinos pagrindu (4–6 kursai). Tyrimo metu vertinimas atliktas atsižvelgiant į PD-L1 raišką: aukšta PD-L1 (≥ 50 proc. navikinių ląstelių arba ≥ 10 proc. naviką infiltruojančių imuninių ląstelių), vidutinė ir aukšta PD-L1 raiška (≥ 5 proc. navikinių ląstelių arba naviką infiltruojančių imuninių ląstelių) ir bet kokia PD-L1 raiška (≥ 1 proc. navikinių ląstelių arba naviką infiltruojančių imuninių ląstelių). 205 sergantiesiems metastazavusiu NSLPV, kurių navikiniame audinyje nerasta EGFR geno mutacijų arba ALK translokacijų, nustatyta aukšta PD-L1 raiška, iš jų 107 pacientams, skirtas gydymas atezolizumabu, 98 pacientams skirta chemoterapija platinos pagrindu. Sergantiesiems NSLPV, kurių navikiniame audinyje nustatyta aukšta PD-L1 raiška ir skirtas gydymas atezolizumabu, bendrojo išgyvenamumo trukmė buvo ilgesnė 7,1 mėn., lyginant su gydymu chemoterapija (20,2 mėn., paly-

ginus su 13,1 mėn.; santykinė mirties rizika – 0,59; $p = 0,01$) (1 pav.) Šios grupės pacientams, kuriems nustatyta aukšta PD-L1 raiška, tyrėjo vertinimu atsakas į gydymą gautas 38,3 proc., kuriems skirtas gydymas atezolizumabu, ir 28,6 proc., kuriems skirta chemoterapija, bei tyrimo uždarymo metu, patvirtintas atsakas į gydymą tęsėsi 68,3 proc., kuriems skirtas gydymas atezolizumabu, ir 35,7 proc., kuriems skirtas gydymas chemoterapija. Tiriamojoje grupėje, kurią sudarė sergantieji NSLPV su vidutine arba aukšta PD-L1 raiška, bendrojo išgyvenamumo trukmės mediana buvo 18,2 mėn., skiriant gydymą atezolizumabu, 14,9 mėn., skiriant gydymą chemoterapija (santykinė mirties rizika – 0,72; 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 0,52–0,99; $p = 0,04$) (1 pav.). Šios grupės pacientams, kuriems nustatyta vidutinė arba aukšta PD-L1 raiška, tyrėjo vertinimu atsakas į gydymą gautas 30,7 proc., kuriems skirtas gydymas atezolizumabu, 32,1 proc., kuriems skirta chemoterapija bei patvirtintas atsakas į gydymą tęsėsi 70,6 proc., kuriems skirtas gydymas atezolizumabu, 34,6 proc., kuriems skirtas gydymas chemoterapija. Tiriamojoje grupėje, į kurią įtraukti sergantieji NSLPV su bet kokia PD-L1 raiška, bendrojo išgyvenamumo trukmės mediana buvo 17,5 mėn., skiriant gydymą atezolizumabu, 14,1 mėn., skiriant gydymą chemoterapija (santykinė mirties rizika – 0,83; 95 proc. PI 0,65–0,107) (1 pav.). Šios grupės pacientams, esant bet kokiai PD-L1 raiškai, tyrėjo vertinimu atsakas į gydymą gautas 29,2 proc., kuriems skirtas gydymas atezolizumabu, 31,8 proc., kuriems skirta chemoterapija, bei patvirtintas atsakas į gydymą tęsėsi 70,6 proc., kuriems skirtas gydymas atezolizumabu, 34,6 proc., kuriems skirtas gydymas chemoterapija.

Lentelė. Su gydymu susiję nepageidaujami poveikiai

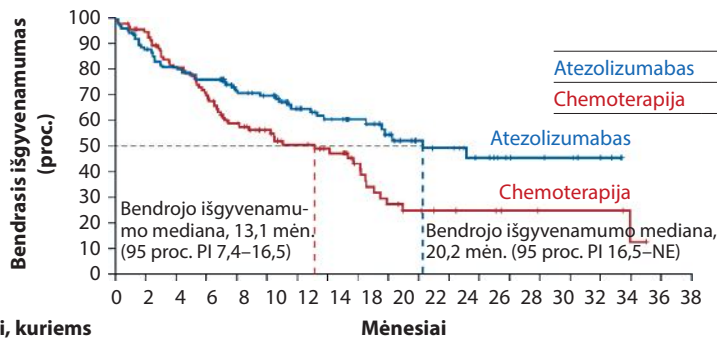
Nepageidaujami poveikiai	Atezolizumabas (n = 286)			Chemoterapija (n = 263)		
	Visi laipsniai, n (proc.)	3–4 laipsnis, n (proc.)	5 laipsnis n (proc.)	Visi laipsniai, n (proc.)	3–4 laipsnis, n (proc.)	5 laipsnis n (proc.)
Visi nepageidaujami poveikiai	285 (90,2)	86 (30,1)	11 (3,8)	249 (94,7)	138 (52,5)	11 (4,2)
Anemija	44 (15,4)	5 (1,7)	0	125 (47,5)	48 (18,3)	0
Apetito sumažėjimas	44 (15,4)	2 (0,7)	0	50 (19,0)	0	0
Pykinimas	39 (13,6)	1 (0,3)	0	89 (33,8)	5 (1,9)	0
Astenija	37 (12,9)	2 (0,7)	0	46 (17,5)	5 (1,9)	0
Nuovargis	37 (12,9)	2 (0,7)	0	46 (17,5)	5 (2,3)	0
Vidurių užkietėjimas	35 (12,2)	3 (1,0)	0	57 (21,7)	2 (0,8)	0
Hiponatremija	17 (5,9)	6 (2,1)	0	12 (4,6)	6 (2,3)	0
Pneumonija	14 (4,9)	7 (2,4)	0	17 (6,5)	9 (3,4)	1 (0,4)
Hiperkalemija	12 (4,2)	6 (2,1)	0	8 (3,0)	3 (1,1)	0
Trombocitopenija	7 (2,4)	1 (0,3)	0	44 (16,7)	19 (7,2)	0
Neutropenija	4 (1,4)	2 (0,7)	0	74 (28,1)	46 (17,5)	0
Febrili neutropenija	0	0	0	9 (3,4)	9 (3,4)	0
Mirtis	2 (0,7)	0	2 (0,7)	3 (1,1)	0	3 (1,1)

NEPAGEIDAUJAMI POVEIKIAI: IMpower110 TYRIMO DUOMENYS

Trečios fazės atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo IMpower110 gydymo laikotarpiu nepageidajami poveikiai nustatyti 90,2 proc. pacientų, kuriems skirtas gydymas atezolizumabu, 94,7 proc. pacientų, kuriems skirta chemoterapija. 3 arba 4 laipsnio nepageidajami poveikiai nustatyti 30,1 proc. pacientų, kuriems skirtas

gydymas atezolizumabu, 52,5 proc. pacientų, kuriems skirtas gydymas chemoterapija (lentelė). Nepageidajami poveikiai, susiję su imuninės sistemos aktyvinimu, buvo apibrėžti, kuomet reikalingas gydymas sisteminiais gliukokortikoidais arba endokrininei patologijai gydyti skirtais vaistais, nustatyti 40,2 proc. pacientų, kuriems skirtas gydymas atezolizumabu, 16,7 proc. pacientų, kuriems skirta chemoterapija. 3 arba 4 laipsnio imu-

A Aukšta PD-L1 raiška



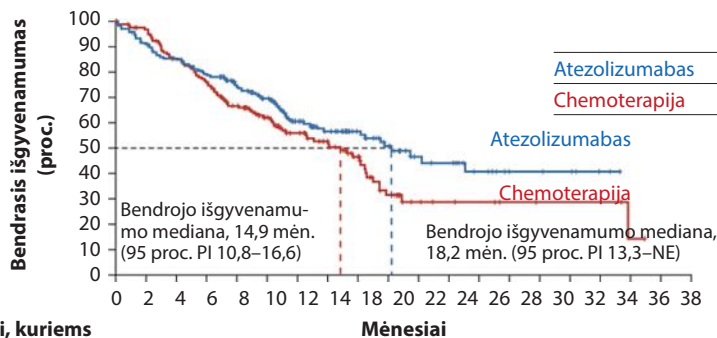
Tiriamųjų skaičius	6 mėn. bendrasis išgyvenamumas (95 proc. PI)	12 mėn. bendrasis išgyvenamumas (95 proc. PI)
Atezolizumabas	107	76,3 (68,2–84,4)
Chemoterapija	98	70,1 (60,8–79,4)

Santykinė mirties rizika, 0,59 (95 proc. PI 0,40–0,89), $p = 0,01$
Stebėjimo mediana, 15,7 mėn. (range, 0–35)

Tiriamieji, kuriems yra rizika

Atezolizumabas	107	94	85	80	66	61	48	40	34	25	18	16	11	7	6	5	2	0	0
Chemoterapija	98	89	75	65	50	40	33	28	19	12	9	7	6	4	3	3	3	1	0

B Aukšta ar vidutinė PD-L1 raiška



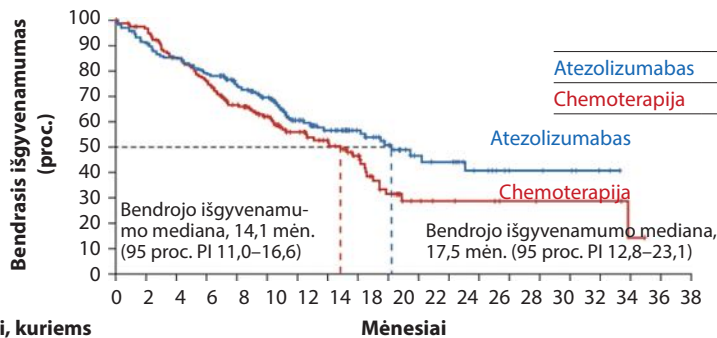
Tiriamųjų skaičius	6 mėn. bendrasis išgyvenamumas (95 proc. PI)	12 mėn. bendrasis išgyvenamumas (95 proc. PI)
Atezolizumabas	166	79,1 (73,1–85,5)
Chemoterapija	162	76,1 (69,3–82,8)

Santykinė mirties rizika, 0,72 (95 proc. PI 0,52–0,99), $p = 0,04$
Stebėjimo mediana, 15,2 mėn. (range, 0–35)

Tiriamieji, kuriems yra rizika

Atezolizumabas	166	151	139	128	108	92	66	54	42	30	19	17	11	7	6	5	2	0	0
Chemoterapija	162	150	131	117	95	75	57	46	32	17	9	7	6	4	3	3	3	1	0

C Bet kokia PD-L1 raiška



Tiriamųjų skaičius	6 mėn. bendrasis išgyvenamumas (95 proc. PI)	12 mėn. bendrasis išgyvenamumas (95 proc. PI)
Atezolizumabas	277	76,2 (71,1–81,3)
Chemoterapija	277	75,7 (70,5–80,9)

Santykinė mirties rizika, 0,83 (95 proc. PI 0,65–1,07)
Stebėjimo mediana, 13,4 mėn. (range, 0–35)

Tiriamieji, kuriems yra rizika

Atezolizumabas	277	252	226	204	170	134	93	74	58	37	22	17	11	7	6	5	2	0	0
Chemoterapija	277	254	223	199	153	108	79	63	43	24	10	7	6	4	3	3	3	1	0

1 pav. Bendrojo išgyvenamumo trukmė

(A) Kai nustatyta aukšta PD-L1 raiška; (B) Kai nustatyta aukšta ar vidutinė PD-L1 raiška; (C) Bet kokia PD-L1 raiška.

Farmakoterapija

ninės sistemos sukelti nepageidaujami poveikiai nustatyti atitinkamai – 6,6 proc. ir 1,5 proc. pacientų. 5 laipsnio nepageidaujamų poveikių, susijusių su imuninės sistemos aktyvinimu, nenustatyta [10].

IMUNOTERAPIJA PIRMOS EILĖS NSLPV GYDYME

2021 m. liepos mėn. Roy Herbst su bendraautoriais publikavo metaanalizę, kuri atlikta įtraukiant atsitiktinių imčių klinikinius tyrimus, duomenis, kuriuose sergantiesiems metastazavusiu NSLPV su navikiname audinyje nustatyta aukšta PD-L1 raiška (≥ 50 proc.), skirtas pirmos eilės gydymas imunoterapija ir lyginta su chemoterapija [11]. Į šią metaanalizę įtraukta 17 klinikinių tyrimų ir analizuota, atsižvelgiant į NSLPV histologiją trijose grupėse: plokščiųjų ląstelių karcinoma ir neplokščiųjų ląstelių karcinoma bendrai (mišri histologinė grupė); plokščiųjų ląstelių karcinoma bei neplokščiųjų ląstelių karcinoma. Šios metaanalizės duomenys parodė, kad mišrios histologijos grupėje, kurių navikiname audinyje nustatyta aukšta PD-L1 raiška (≥ 50 proc.), bendrojo išgyvenamumo trukmė buvo reikšmingai ilgesnė skiriant gydymą atezolizumabu (10,4 mėn.; 95 proc. PI 1,9–18,2), pembrolizumabu (7,2 mėn.; 95 proc. PI 2,2–12,3) ir cemiplimabu (13,0 mėn.; 95 proc. PI 4,2–21,0), palyginus su chemoterapija (2 pav.). Taip pat šios metaanalizės metu nustatyta, kad mišrios histologijos grupėje, skiriant imunoterapiją atezolizumabu arba pembrolizumabu, nustatoma reikšmingai mažiau su gydymu susijusių nepageidaujamų poveikių nei skiriant chemoterapiją.

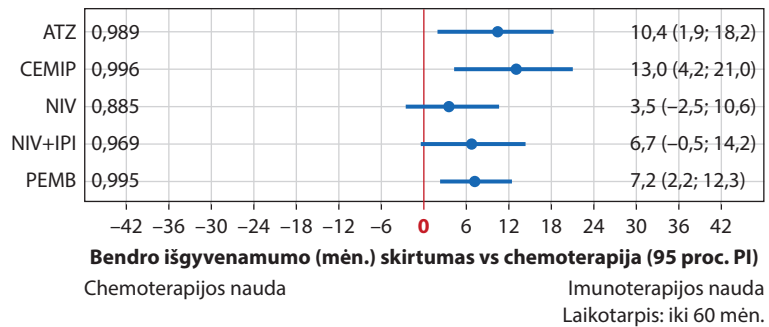
Ši metaanalizė parodė imunoterapinio vaistų pasirinkimo galimybes sergantiesiems lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu NSLPV, kurių navikiname audinyje nustatoma aukšta PD-L1 raiška (≥ 50 proc.).

APIBENDRINIMAS

Sergantiesiems metastazavusiu NSLPV, nustačius navikinę ląstelėse aukštą PD-L1 raišką (≥ 50 proc.) ir nenustačius EGFR mutacijos arba ALK geno translokacijos, pirmos eilės gydymui rekomenduojama imunoterapija PDL-1 inhibitoriumi atezolizumabu, kuris, lyginant su chemoterapija, lemia reikšmingai ilgesnę bendrąją gyvenimo trukmę ir yra gerai toleruojamas.

Remiantis IMpower110 tyrimo duomenimis, JAV Maisto ir vaistų administracija (angl. *U.S. Food and Drug Administration*, FDA) bei Europos vaistų agentūra (angl. *European Medicines Agency*, EMA) patvirtino monoterapiją PD-L1 inhibitoriumi atezolizumabu lokaliai išplitusio arba metastazavusio NSLPV pirmos eilės gydymui, esant aukštai PD-L1 raiškai (≥ 50 proc.) ir nesant nustatytų EGFR mutacijų arba ALK translokacijos. Tikimasi, jog pagal minėtą indikaciją vaistas

PD-L1 raiška ≥ 50 proc. – plokščiųjų ląstelių karcinoma ir neplokščiųjų ląstelių karcinoma



2 pav. Tikėtini bendro išgyvenamumo skirtumai skiriant chemoterapiją ir imunoterapiją 60 mėn. laikotarpiu

ATZ – atezolizumabas; CEMIP – cemiplimabas; NIV – nivolumabas; IPI – nivolumabas Ž ipilimumabas; PEMB – pembrolizumabas.

taps prieinamu sergantiesiems lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu NSLPV ir Lietuvoje.

M-LT-00000546

Straipsnio publikaciją remia farmacijos kompanija „Roche Lietuva“.

LITERATŪRA

1. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Available at: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx?cancer=lung (Accessed July 30, 2021).
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global Cancer Statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015; 65(2):87–108.
3. National Comprehensive Care Network. Non-Small Cell Lung Cancer. Version 5.2021. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (Accessed July 30, 2021).
4. 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;375:1823–33.
5. 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;37:537–46.
6. Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-smallcell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393:1819–30.
7. Peters S, Gettinger S, Johnson ML, Jänne PA, Garassino MC, Christoph D, et al. Phase II trial of atezolizumab as first-line or subsequent therapy for patients with programmed death-ligand 1-selected advanced non-small-cell lung cancer (BIRCH). *J Clin Oncol*. 2017;35:2781–9.
8. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanzet M, Vansteenkiste J, Mazieres J, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-smallcell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1837–46.
9. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-smallcell lung cancer (OAK): a phase 3, openlabel, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389:255–65.
10. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnengo 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.
11. Herbst R, Jassem J, Abogunrin S, James D, McCool R, Bellelli R, et al. A Network Meta-Analysis of Cancer Immunotherapies Versus Chemotherapy for First-Line Treatment of Patients With Non-Small Cell Lung Cancer and High Programmed Death-Ligand 1 Expression. *Front Oncol*. 2021;11:676732.