

Metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio pirmos eilės gydymas nivolumabu ir ipilimumabu derinyje su dvejais chemoterapijos kursais

FIRST-LINE NIVOLUMAB PLUS IPILIMUMAB COMBINED WITH TWO CYCLES OF CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH NON-SMALL-CELL LUNG CANCER

JURGITA MATULIONĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Pastaraisiais metais imuninės kontrolės taško inhibitoriai, atkuriantys priešnavikinį imuninį atsaką, žymiai pakeitė išplitusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (NSLPV) gydymą. Imuninės kontrolės taško inhibitorius derinant su kitais gydymo būdais (chemoterapija, kitais kontrolinio taško inhibitoriais) pastebėtas žymiai pagerėjęs išgyvenamumas, nepriklausomai nuo programuotos ląstelių žūties ligando (PD-L1) raiškos navikiniame audinyje. Nivolumabo ir ipilimumabo derinys su dviem chemoterapijos kursais yra pirmasis Europos Sąjungoje patvirtintas dviguba imunoterapija pagrįstas gydymo būdas išplitusiu NSLPV sergantiems pacientams, kuriems nenustatyta aktyvuojančių epidermio augimo veiksnio receptoriaus (EGFR) geno mutacijų arba anaplastinės limfomos kinazės (ALK) translokacijų.

Reikšminiai žodžiai: ipilimumabas, nivolumabas, metastazavęs nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, imunoterapija.

Summary. The immune checkpoint inhibitors reinstating endogenous antitumor immunity have radically changed the therapy paradigm in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) over the past years. By combining immune checkpoint inhibitors with other treatment modalities (chemotherapy, other checkpoint inhibitors), observed responses and survival rates increased significantly, regardless of programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression. The combination of nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy is the first dual immunotherapy-based treatment option approved for adult patients with metastatic NSCLC whose tumors have no sensitizing epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation or anaplastic lymphoma kinase (ALK) translocation in the European Union.

Keywords: ipilimumab, nivolumab, metastatic non-small cell lung cancer; immunotherapy.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.973>

IVADAS

Plaučių vėžys – pagrindinė vyrų ir moterų su vėžiu susijusių mirčių priežastis, kasmet nusinešanti daugiau gyvybių nei krūtis, prostatos ir storosios žarnos vėžys kartu paėmus [1]. Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (NSLPV) sudaro apie 85–90 proc. visų plaučių vėžio atvejų. Daugumos plaučių vėžiu sergančių pacientų prognozė išlieka bloga, nes, pasireiškus simptomams, liga jau būna pažengus [2]. Pastaraisiais metais NSLPV sergančių pacientų galimybę gyventi ilgiau padidino gydymas imuninės sistemos kontrolės inhibitoriais. Nivolumabas – programuotos ląstelės žūties baltymo 1 (angl. *programmed cell death protein 1*, PD-1) antikūnas ir ipilimumabas – citotoksinio T limfocitų baltymo 4 (angl. *cytotoxic T-lymphocyte protein 4*, CTLA4) antikūnas yra imuninės kontrolės taško inhibitoriai, turintys skirtingus, bet vienas kitą papildančius veikimo mechanizmus [3]. Nivolumabas atkuria priešnavikinę T ląstelių funkciją, o ipilimumabas sukelia priešnavi-

kinį T ląstelių atsaką, skatina T ląstelių proliferaciją, atminties T ląstelių padidėjimą, modifikuoja T reguliatorines ląsteles [4]. Ankstesnių tyrimų duomenimis, kompleksinė imunoterapija nivolumabu ir ipilimumabu lėmė ilgesnį bendrąjį išgyvenamumą pacientams, sergantiems melanoma [5], inkstų ląstelių karcinoma [6], mezotelioma [7]. 3 fazės CheckMate 227 klinikinio tyrimo rezultatai parodė geresnį bendrąjį išgyvenamumą ir ilgalaikį atsaką skiriant nivolumabo ir ipilimumabo derinį, palyginus su chemoterapija išplitusio NSLPV gydymui, nepriklausomai nuo naviko histologijos arba programuotos ląstelių žūties baltymo ligando (angl. *programmed death-ligand 1*, PD-L1) raiškos [8].

Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) ir kitose šalyse nivolumabas kartu su ipilimumabu patvirtintas pirmaeiliam išplitusiu NSLPV sergančių pacientų gydymui, kai PD-L1 raiška yra bent 1 proc. ir nėra aktyvuojančių epidermio augimo veiksnio receptoriaus (angl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) geno

Farmakoterapija

mutacijų arba anaplastinės limfomos kinazės (angl. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK) translokacijų [3]. Ankstesniuose NSLPV tyrimuose, kuriuose buvo vertintas imunoterapijos (vieno arba dviejų vaistų) veiksmingumas pirmos eilės gydymui, pastebėta, kad kai kuriems pacientams pirmomis imunoterapijos savaitėmis išlieka ligos kontrolės poreikis [9-11]. Manoma, kad imunoterapijos veiksmingumas gali padidėti kartu skiriant chemoterapiją, kuri užtikrina ankstyvą ligos kontrolę. Chemoterapijos sąlygota ląstelių žūtis suaktyvina įgimtą imuninį atsaką, be to, chemoterapija gali tiesiogiai blokuoti imunosupresinius kelius naviko mikroaplinkoje [12]. CheckMate 9LA klinikinis tyrimas buvo skirtas nivolumabo ir ipilimumabo derinio su ribotu chemoterapijos kursu (2 ciklais) veiksmingumui ir saugumui iširti. Siekiant padidinti imunoterapijos klinikinę naudą ir pasiekti greitesnę ligos kontrolę, skirta chemoterapija pradiniam etape. Pasirinkti du chemoterapijos kursai norint sumažinti nepageidaujamą poveikį, susijusį su ilgesniu chemoterapijos skyrimu (4 kursais).

Remiantis 3 fazės CheckMate 9LA klinikinio tyrimo rezultatais, 2020 m. lapkričio 9 d. Europos Komisija užregistravo nivolumabą ir ipilimumabą derinyje su chemoterapija platinos pagrindu (2 kursais) pirmaeiliam gydymui metastazavusiu NSLPV sergantiems pacientams, nesant aktyvinančių EGFR mutacijų arba ALK translokacijų. 2020 m. gegužę JAV Maisto ir vaistų administracija (angl. *Food and Drug Administration*, FDA) patvirtino šį gydymo režimą kaip pirmos eilės gydymą pacientams, sergantiems metastazavusiu arba atsinaujinančiu NSLPV, nesant aktyvinančių EGFR mutacijų arba ALK translokacijų.

CheckMate 9LA KLINIKINIS TYRIMAS

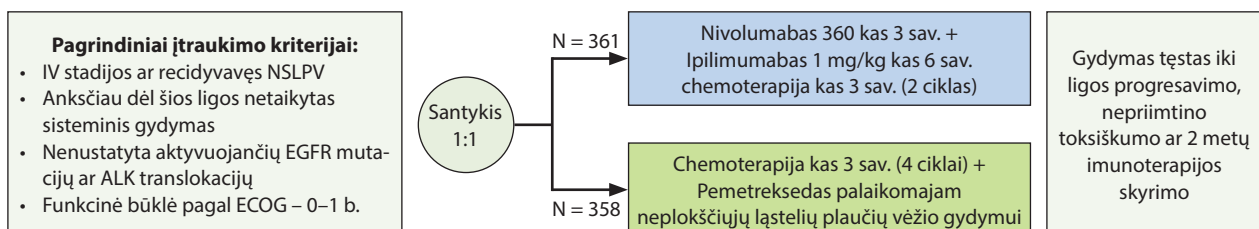
CheckMate 9LA – tai daugiacentris, atviras, atsitiktinių imčių, III fazės klinikinis tyrimas, kuriame vertintas nivolumabo ir ipilimumabo derinio su dviem chemoterapijos kursais ir vien chemoterapijos (keturi kursai) veiksmingumas, skiriant juos pirmaeiliam išplitusiu NSLPV sergančių pacientų gydymui. Tyrimo dalyvavo geros funkcinės būklės, vyresni nei 18 metų pacientai, sergantys histologiškai patvirtintu metasta-

zavusiu arba atsinaujinusi NSLPV, kuriems anksčiau nebuvo taikytas sisteminis gydymas. Nuo 2017 m. rugpjūčio mėn. iki 2019 m. sausio mėn. į tyrimą įtraukta 719 pacientų, kurie atsitiktinės atrankos būdu (santykiu 1:1) buvo suskirstyti į dvi tyrimo grupes: 1) nivolumabo ir ipilimumabo derinio su chemoterapija; 2) vien chemoterapijos (1 pav.). Abiejų grupių pradinės charakteristikos buvo gerai subalansuotos (1 lentelė). Pacientai stratifikuoti pagal lytį (vyrai, palyginus su moterimis), naviko histologiją (plokščiųjų ląstelių, palyginus su neplokščiųjų ląstelių), PD-L1 raišką (< 1 proc., palyginus su ≥ 1 proc.). Asmenys, kuriems nebuvo galima įvertinti PD-L1 raiškos navikiniame audinyje (10 proc. visų pacientų), priskirti į grupę, kur PD-L1 raiška < 1 proc.

Tiriamosios grupės pacientams (n = 361) skirtas nivolumabas 360 mg kas tris savaites, ipilimumabas 1 mg/kg kas šešias savaites ir chemoterapija platinos pagrindu (du kursai kas tris savaites), kontrolinės grupės (n = 358) – tik chemoterapija (keturi ciklai kas tris savaites) [3]. Gydymą gavo 99 proc. tiriamosios grupės ir 97 proc. kontrolinės grupės pacientų. Abiejose grupėse chemoterapija parinkta atsižvelgiant į naviko histologiją. Gydymas nivolumabu ir ipilimumabu tęstas iki ligos progresavimo, nepriimtino toksiškumo arba iki maksimalaus dvejų metų imunoterapijos skyrimo. Tik kontrolinės grupės pacientai, sergantys neplokščiųjų ląstelių plaučių vėžiu, galėjo gauti palaikomąjį gydymą pemetreksedu, kol liga progresuos arba pasireikš nepriimtinas toksiškumas. Atsakas vertintas remiantis RECIST (angl. *the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) versija 1.1. Kompiuterinės tomografijos arba magnetinio rezonanso tomografijos tyrimai buvo atliekami kas šešias savaites pirmus 12 mėn., vėliau – kas 12 sav. iki ligos progresavimo arba gydymo nutraukimo.

VEIKSMINGUMO REZULTATAI

Pirminė CheckMate 9LA klinikinio tyrimo vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas, antrinės vertinamosios baigtys apėmė išgyvenamumą be ligos progresavimo ir objektyvaus atsako į gydymą dažnį. Tarpinė tyrimo analizė (atlikta vidutiniškai po 9,7 mėn.

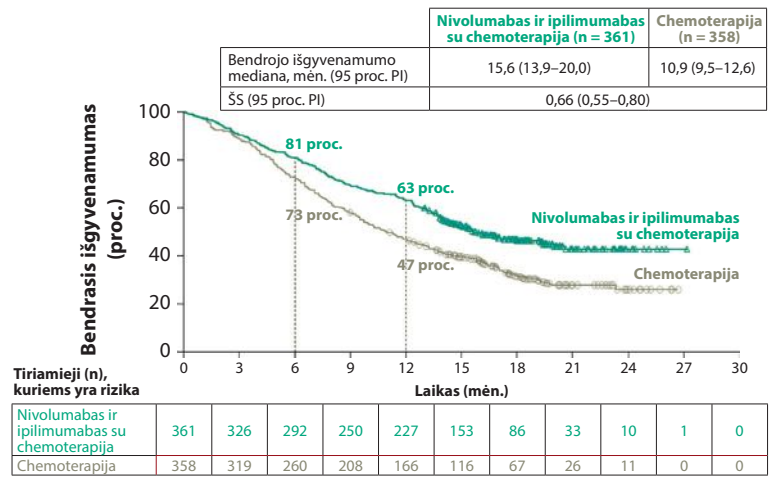


1 pav. Klinikinio tyrimo CheckMate 9LA dizainas [13]

ALK – anaplastinės limfomos receptoriaus tirozino kinazė (angl. *anaplastic lymphoma kinase*); ECOG – Rytų kooperatinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) parengta pacientų funkcinės būklės vertinimo skalė; EGFR – epidermio augimo veiksnio receptoriaus (angl. *epidermal growth factor receptor*).

stebėsenos) parodė, kad CheckMate 9LA klinikinis tyrimas pasiekė pirminę vertinamąją baigtį – bendrojo išgyvenamumo prailgėjimą. Skiriant gydymui nivolumabą ir ipilimumabą kartu su chemoterapija, bendrojo išgyvenamumo mediana buvo 3,4 mėn. ilgesnė, nei skiriant tik chemoterapiją (14,1 mėn., palyginus su 10,7 mėn.; santykinė mirties rizika – 0,69; $p = 0,00065$). Tarpinės analizės metu 156 nivolumabo ir ipilimumabo derinio su chemoterapija grupės pacientai (43 proc.) bei 195 chemoterapijos grupės pacientai (54 proc.) buvo mirę. Antrinės vertinamosios baigtys – išgyvenamumas be ligos progresavimo ir objektyvaus atsako į gydymą dažnis reikšmingai pagerėjo tiriamojoje grupėje, palyginus su kontroline. Ligos progresas arba mirtis nustatyta 232 tiriamosios grupės pacientams (64 proc.) ir 249 kontrolinės grupės pacientams (70 proc.). CheckMate 9LA rezultatai parodė, kad nivolumabo ir ipilimumabo derinys su dviem chemoterapijos kursais statistiškai reikšmingai sumažina ligos pablogėjimo arba mirties riziką, palyginus vien su chemoterapija (išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana – 6,8 mėn., palyginus su 5,0 mėn.; šansų santykis (ŠS) = 0,70; 97,48 proc. pasikliautinis intervalas (PI) – 0,57–0,86, $p = 0,00012$).

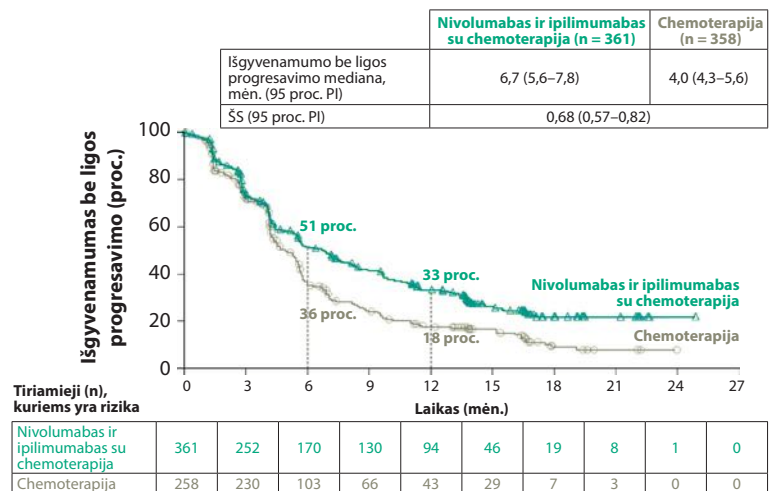
Tarpinės analizės metu pacientų stebėsenos laikotarpis buvo palyginti trumpas (mediana – 9,7 mėn.), todėl tęstas nivolumabo ir ipilimumabo derinio su chemoterapija klinikinės naudos vertinimas. Nivolumabas ir ipilimumabas kartu su chemoterapija prailgino bendrąjį išgyvenamumą, palyginus su tik chemoterapija, 24,4 mėnesio stebėsenos laikotarpiu. Bendrojo išgyvenimo mediana buvo 15,6 mėn. (95 proc. PI 13,9–20,0) tiriamojoje grupėje ir 10,9 mėn. (9,5–12,6) kontrolinėje grupėje (ŠS 0,66; 95 proc. PI 0,55–0,80; 2 pav.). Praėjus vidutinei 13,2 mėn. stebėsenos trukmei, 12 mėn. išgyveno 63 proc. (95 proc. PI 57,7–67,6) tiriamosios grupės pacientų, palyginus su 47 proc. (95 proc. PI 41,6–51,9) kontrolinės grupės pacientų. Ilgesnis bendrasis išgyvenamumas tiriamosios grupės pacientų, palyginus su kontroline grupe, stebėtas daugumoje pogrūpių, įskaitant PD-L1 raišką (< 1 proc., ≥ 1 proc., 1–49 proc. ir ≥ 50 proc.) ir histologiją. Išgyvenamumas be ligos progresavimo, vertinant vidutiniškai po 13,2 mėn. stebėsenos, nivolumabo ir ipilimumabo derinio su chemoterapija grupėje siekė 6,7 mėn. (95 proc. PI 5,6–7,8), o chemoterapijos grupėje – 5,0 mėn. (95 proc. PI 4,3–5,6) (3 pav.). Ilgesnės



Minimalus stebėjimo laikotarpis – 12,7 mėn.

2 pav. Bendrasis išgyvenamumas [13]

PI – pasikliautinis intervalas; ŠS – šansų santykis.



Minimalus stebėjimo laikotarpis – 12,2 mėn.

3 pav. Išgyvenamumas be ligos progresavimo [13]

PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis.

stebėsenos duomenų vertinimo metu 249 tiriamosios grupės pacientams (69 proc.) ir 265 kontrolinės grupės pacientams (74 proc.) patvirtintas ligos progresavimas arba mirtis. Svarbu, jog bendrojo išgyvenamumo ir išgyvenamumo be ligos progresavimo rezultatai, skiriant gydymą nivolumabo ir ipilimumabo deriniu su chemoterapija, buvo statistiškai reikšmingai geresni nei vien chemoterapijos grupėje, nepriklausomai nuo histologinio plaučių vėžio tipo (plokščiųjų arba neplakščiųjų ląstelių) arba PD-L1 raiškos.

Objektyvus atsakas į gydymą pasireiškė 37,7 proc. tiriamosios grupės pacientų, palyginus su 25,1 proc. kontrolinės grupės pacientų ($p = 0,00030$). Objektyvaus atsako į gydymą dažnis labai nepasikeitė ilgesnės stebėsenos duomenimis, palyginus su tarpinės analizės rezultatais (2 lentelė).

Aposteriorinės (angl. *post hoc*) analizės duomenimis (stebint mažiausiai dvejus metus), nivolumabo ir ipilimumabo derinio su chemoterapija grupėje vidutinė

Farmakoterapija

1 lentelė. Pacientų charakteristikos [13]

	Nivolumabas ir ipilimumabas su chemoterapija (n = 361)	Chemoterapija (n = 358)
Amžius, metais, mediana (mažiausia ir didžiausia dydžių reikšmė)	65 (35–81)	65 (26–86)
Moterys, proc.	30	30
ECOG, proc.		
0	31	31
1	68	68
Rūkymas, proc.		
Nerūkantys	13	14
Rūkantys arba anksčiau rūkę	87	86
Histologija, proc.		
Plokščiųjų ląstelių	31	31
Neplokščiųjų ląstelių	69	69
Metastazės, proc.		
Kauluose	27	31
Kepenyse	19	24
Galvos smegenyse	18	16
PD-L1 raiška, proc.		
< 1 proc.	40	39
≥ 1 proc.	60	61
1–49 proc.	38	32
≥ 50 proc.	22	29

ECOG – Rytų kooperatinės onkologijos grupės (angl. Eastern Cooperative Oncology Group) parengta pacientų funkcinės būklės vertinimo skalė.

2 lentelė. Atsakas į gydymą [13]

	Nivolumabas ir ipilimumabas su chemoterapija (n = 361)	Chemoterapija (n = 358)
Objektyvaus atsako dažnis, n (proc.)	138 (38)	89 (25)
ŠS (95 proc. PI)	1,9 (1,4–2,6)	
Bendras atsakas, n (proc.)		
Visiškas atsakas	8 (2)	4 (1)
Dalinis atsakas	130 (36)	85 (24)
Stabili liga	164 (45)	185 (52)
Progresuojanti liga	32 (9)	45 (13)
Ligos kontrolės dažnis, n (proc.)	302 (84)	274 (76)
Bendras atsakas, n (proc.)		
Visiškas atsakas	8 (2)	4 (1)
Dalinis atsakas	130 (36)	85 (24)
Stabili liga	164 (45)	185 (52)
Progresuojanti liga	32 (9)	45 (13)

PI – pasikliautinis intervalas; ŠS – šansų santykis.

3 lentelė. Su gydymu susiję nepageidaujami poveikiai [13]

Su gydymu susiję nepageidaujami poveikiai, ^a proc.	Nivolumabas ir ipilimumabas su chemoterapija (n = 358)		Chemoterapija (n = 349)	
	Bet kurio laipsnio	3–4 laipsnio	Bet kurio laipsnio	3–4 laipsnio
Bet kokie	92	47	88	38
Lėmę vaistų vartojimo nutraukimą	19	16	7	5
Sunkūs	30	25,4	18	15
Lėmę mirtį	2		2	

Minimali stebėsenos trukmė – 12,2 mėn. ^aNepageidaujami poveikiai, pasireiškę nuo pirmos vaistų dozės iki 30 d. po paskutinės vaistų dozės.

bendrojo išgyvenamumo trukmė buvo 15,8 mėn. (95 proc. PI 13,9–19,7), palyginus su 11,0 mėn. (95 proc., PI 9,5–12,7) chemoterapijos grupėje (ŠS 0,72; 95 proc. PI 0,61–0,86); atitinkamai dvejus metus šiose grupėse išgyveno 38 proc., palyginus su 26 proc. pacientų. Atnaujintais duomenimis (atliekant rezultatų vertinimą vidutiniškai po 30,7 mėn. stebėsenos), nivolumabo ir ipilimumabo derinio su chemoterapija grupėje išliko reikšmingai prailgėjęs išgyvenamumo be ligos progresavimo laikotarpis, palyginus su vien chemoterapijos grupe (ŠS 0,67; 95 proc. PI 0,56–0,79), atitinkamai 20 proc. ir 8 proc. šių grupių pacientų išgyveno dvejus metus be ligos progresavimo [13]. Nivolumabo ir ipilimumabo derinio su chemoterapija grupėje nustatytas reikšmingai geresnis bendrasis išgyvenamumas ir išgyvenamumas be ligos progresavimo, palyginus su vien chemoterapijos grupe, nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos arba histologijos.

Atnaujintais duomenimis, vidutinė atsako į gydymą trukmė išliko ilgesnė tiriamojame grupėje, palyginus su kontroline grupe (13,0 ir 5,6 mėn.). Objektyvaus atsako į gydymą dažnis nivolumabo ir ipilimumabo derinio su chemoterapija grupėje buvo 38,0 proc., o vien chemoterapijos grupėje – 25,4 proc.; atitinkamai visiško atsako į gydymą dažnis buvo 3,3 proc., palyginus su 1,1 proc. Svarbu paminėti, kad keturiems tiriamosios grupės pacientams, kuriems buvo stebėtas dalinis atsakas į gydymą ankstesnės duomenų analizės metu, po dvejų metų stebėsenos nustatytas visiškas atsakas į gydymą.

SAUGUMAS

2020 m. kovo 9 d. duomenų vertinimo metu gydymas buvo skiriamas 21 proc. tiriamosios grupės ir 8 proc. kontrolinės grupės pacientų. Vidutinė gydymo trukmė šiose grupėse buvo 6,1 mėn. ir 2,4 mėn. Saugumas buvo įvertintas visiems pacientams, kurie gavo ≥ 1 tiriamojo vaisto dozę. Klinikinio tyrimo CheckMate 9LA gydymo laikotarpiu nepageidaujami poveikiai pasireiškė 92 proc. pacientų, kuriems skirtas gydymas nivolumabo ir ipilimumabo deriniu su chemoterapija, bei 88 proc. pacientų, gydytiems tik chemoterapija; 3–4 laipsnio su gydymu susijusių nepageidaujamų poveikių atitinkamai buvo 47 proc.

ir 38 proc. (3 lentelė). Didžioji dalis 3–4 laipsnio su gydymu susijusių nepageidaujamų poveikių tiriamojoje grupėje pasireiškė skiriant pirmus du gydymo kursus, o kontrolinėje grupėje – iki 7–8 gydymo ciklų. 30 proc. tiriamosios grupės ir 18 proc. kontrolinės grupės pacientų nustatyti sunkūs su gydymu susiję nepageidaujami poveikiai. Dažniausiai su gydymu susiję sunkūs nepageidaujami poveikiai tiriamojoje grupėje buvo: viduriavimas (3 proc.), febrilinė neutropenija (3 proc.) ir anemija (2 proc.); kontrolinėje grupėje: anemija (3 proc.), febrilinė neutropenija (3 proc.) ir trombocitopenija (2 proc.). Su gydymu susijusius nepageidaujamus poveikius koregavus pagal skirto gydymo trukmę, bendras jų dažnis buvo mažesnis skiriant nivolumabo ir ipilimumabo derinį su chemoterapija, palyginus vien su chemoterapija [3].

Dažniausi su imuninės sistemos aktyvinimu susiję nepageidaujami poveikiai buvo: bėrimas (17 proc.), hipotirozizmas, tiroiditas (16 proc.) ir hipertirozizmas (8 proc.), dažniausi 3–4 laipsnio nepageidaujami poveikiai: hepatitas, bėrimas ir kolitas (visi po 4 proc.). Dauguma su gydymu susijusių nepageidaujamų poveikių, pasireiškusių klinikinio tyrimo CheckMate 9LA metu, pacientams, gydytiems nivolumabo ir ipilimumabo deriniu su chemoterapija, buvo lengvi ir išgydyti. Nivolumabo ir ipilimumabo derinio su chemoterapija grupėje nustatyti septyni (2 proc.) su gydymu susijusių mirčių atvejai, chemoterapijos grupėje – šeši (2 proc.). Tiriamojoje grupėje nustatyta daugiau su gydymu susijusių 3–4 laipsnio ir gydymo nutraukimą lėmusių nepageidaujamų poveikių nei kontrolinėje grupėje. Šių rezultatų buvo galima tikėtis skiriant tiriamosios grupės pacientams keturis priešnavikinius vaistus, taip pat dėl ilgesnės vaistų skyrimo trukmės tiriamojoje grupėje, palyginus su kontrole grupe.

CheckMate 9LA tyrimo metu dėl su gydymu susijusių nepageidaujamų poveikių buvo nutrauktas gydymas 19 proc. pacientų, gydytų nivolumabo ir ipilimumabo deriniu su chemoterapija, bei 7 proc. pacientų, kuriems skirta tik chemoterapija. Aposteriorinės analizės duomenimis, nivolumabo ir ipilimumabo derinio su chemoterapija gydymo nutraukimas dėl su gydymu susijusių nepageidaujamų poveikių neturėjo neigiamos įtakos ilgalaikei gydymo naudai. 56 proc. pacientų, kurių gydymas buvo nutrauktas dėl su gydymu susijusių nepageidaujamų poveikių, atsakas išliko ≥ 1 metus nutraukus gydymą [13].

APIBENDRINIMAS

Apibendrinus galima teigti, kad nivolumabas ir ipilimumabas kartu su dviem chemoterapijos ciklais užtikrina ilgalaike bendrojo išgyvenamumo ir klinikinę naudą, palyginus vien tik su chemoterapija, nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos arba naviko histologijos. Veiksmingumo ir saugumo duomenys pa-

tvirtina teigiamą nivolumabo ir ipilimumabo derinio su chemoterapija rizikos ir naudos santykį, skiriant jį pirmaeiliam metastazavusiu NSLPPV sergančių pacientų gydymui. Po dvejų metų stebėsenos beveik 40 proc. pacientų, gydytų nivolumabo ir ipilimumabo deriniu su chemoterapija, buvo gyvi. JAV Nacionalinės vėžio draugijos (angl. *National Comprehensive Cancer Network, NCCN*) ir Europos Medicinos onkologų sąjungos (angl. *European Society of Medical Oncology, ESMO*) gairės rekomenduoja nivolumabą ir ipilimumabą kartu su dviem chemoterapijos ciklais pirmosios eilės gydymui pacientams, sergantiems pažengusiu NSLPPV, nesant aktyvinančių EGFR mutacijų arba ALK translokacijų, nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos arba naviko histologijos [14, 15].

Tikimasi, jog pagal minėtą indikaciją nivolumabo ir ipilimumabo derinys su dviem chemoterapijos kursais taps prieinamu sergantiesiems metastazavusiu arba atsinaujinančiu NSLPPV ir Lietuvoje.

Straipsnio publikaciją remia farmacijos kompanija

„Bristol Myers Squibb“

BMS: ONC-ELR-2200066.

Teksto parengimo data: 2022 04

LITERATŪRA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(6): 394-424.
2. Zappa C, Mousa SA. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. *Transl Lung Cancer Res.* 2016; 5(3):288-300.
3. Paz-Ares LG, Ramalingam SS, Ciuleanu TE, Lee JS, Urban L, Caro RB, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in advanced NSCLC: 4-year outcomes from the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 227 part 1 trial. *J Thorac Oncol.* 2022; 17(2):289-308.
4. Das R, Verma R, Sznol M, Boddupalli CS, Gettinger SN, Kluger H, et al. Combination therapy with anti-CTLA-4 and anti-PD-1 leads to distinct immunologic changes in vivo. *J Immunol.* 2015;194(3):950-9.
5. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2019; 381(16):1535-46.
6. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021; 397(10272):375-86.
7. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DE, Aren Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2018; 378(14):1277-90.
8. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Audigier-Valette C, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N Engl J Med.* 2018; 378(22):2093-104.
9. 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.
10. Rizvi NA, Cho BC, Reinmuth N, Lee KH, Luft A, Ahn MJ, et al. Durvalumab with or without tremelimumab vs standard chemotherapy in first-line treatment of metastatic non-small cell lung cancer: the MYSTIC phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2020; 6(5):661-74.

Farmakoterapija

11. **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(10183):1819-30.
12. **Bracci L, Schiavoni G, Sistigu A, Belardelli F.** Immune-based mechanisms of cytotoxic chemotherapy: implications for the design of novel and rationale-based combined treatments against cancer. *Cell Death Differ*. 2014; 21(1):15-25.
13. **Reck M, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al.** First-line nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone (four cycles) in advanced non-small-cell lung cancer: CheckMate 9LA 2-year update. *ESMO Open*. 2021; 6(5):100273.
14. **Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn 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.
15. **Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, et al.** NCCN guidelines insights: non-small cell lung cancer, version 2.2021. *Natl Compr Canc Netw*. 2021; 19(3):254-66.