

KEYNOTE-671 klinikinio tyrimo pacientų, perioperaciniu laikotarpiu gydytų pembrolizumabu, klinikinės charakteristikos ir chirurginės baigtys

CLINICAL CHARACTERISTICS AND SURGICAL OUTCOMES OF PATIENTS RECEIVING PERIOPERATIVE PEMBROLIZUMAB IN KEYNOTE-671

SKAIDRIUS MILIAUSKAS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Straipsnyje pateikiami naujausi trečios fazės KEYNOTE-671 klinikinio tyrimo duomenys apie pembrolizumabo taikymą perioperaciniu laikotarpiu gydant rezektabilų II-IIIb (N2) stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį. Šiame tyrime vertinta, ar neoadjuvantinis gydymas pembrolizumabu kartu su chemoterapija cisplatinos pagrindu, vėliau taikant chirurginį ir adjuvantinį gydymą pembrolizumabu, pagerino išgyvenamumą be įvykių (laiką nuo atrankos ir atsitiktinio paskyrimo į tyrimo šaką (randomizacijos) iki pirmojo lokalaus ligos progresavimo, dėl kurio nebuvo galima taikyti chirurginio gydymo, nerezektabilaus naviko, ligos progresavimo, atkryčio pagal RECIST 1.1 versiją (tyrėjo vertinimu), mirties dėl bet kokios priežasties) bei bendrąjį išgyvenamumą (laiką nuo randomizacijos iki mirties dėl bet kokios priežasties), palyginti tik su skirta neoadjuvantine chemoterapija ir chirurginiu gydymu. Po randomizacijos santykiu 1:1 skirta neoadjuvantinė chemoterapija su pembrolizumabu (200 mg) arba placebo bei chirurginis gydymas, o po operacijos – 13 kursų adjuvantinio gydymo pembrolizumabu arba placebo. Operacija atlikta 20 sav. arba greičiau nuo pirmos vaisto dozės paskyrimo (jeigu skirti keturi neoadjuvantinio gydymo kursai) arba praėjus 4–8 sav. po paskutinės neoadjuvantinio vaisto dozės (jeigu skirti 1–3 gydymo kursai); jei chirurginė operacija atlikta vėliau, tai buvo laikoma chirurginiu vėlavimu (operacijos atidėjimu). Adjuvantinis gydymas pradėtas praėjus 4–12 sav. po operacijos. Išgyvenamumas be įvykių vertintas tik operuotų pacientų atveju. Iš 397 dalyvių, kuriems skirtas pembrolizumabas, ir 400 dalyvių, gydytų placebo, chirurginis gydymas buvo atitinkamai taikytas 325 (82,1 proc.) ir 317 (79,4 proc.). Baigus rinkti duomenis 2023 m. liepos 10 d., nustatyta, kad operacija atidėta 4,9 proc. pembrolizumabo grupės ir 7,6 proc. placebo grupės pacientų; taip pat atitinkamai 38,9 proc. ir 28,4 proc. atvejų nustatyta mažesnė limfmazgių pažeidimo stadija; 78,8 proc. ir 75,1 proc. atvejų atlikta lobektomija, o 92,0 proc. ir 84,2 proc. atvejų – R0 rezekcija. Pembrolizumabas pagerino išgyvenamumą be įvykių nepriklausomai nuo ligos stadijos, limfmazgių pažeidimo būklės ir operacijos tipo, palyginti tik su adjuvantine chemoterapija, taip pat pagerino bendrąjį išgyvenamumą. Aštuoni pacientai (šeši gydyti su pembrolizumabu, du – placebo) mirė per 30 d. po operacijos dėl su chirurginiu gydymu susijusių nepageidaujamų reakcijų. Apibendrinant, neoadjuvantinis pembrolizumabo skyrimas nepablogino chirurginio gydymo baigčių ir buvo susijęs su didesniu R0 rezekcijų skaičiumi. KEYNOTE-671 klinikinis tyrimas parodė, kad neoadjuvantinis gydymas pembrolizumabu kartu su chemoterapija cisplatinos pagrindu, vėliau taikant chirurginį ir adjuvantinį gydymą pembrolizumabu, reikšmingai pagerino išgyvenamumą be įvykių bei bendrą išgyvenamumą gydant ankstyvos stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį.

Reikšminiai žodžiai: nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, imunoterapija, pembrolizumabas, perioperacinis gydymas, adjuvantinis gydymas.

Summary. This article presents the most recent data from the phase 3 KEYNOTE-671 study. Patients with treatment naïve, resectable, stage II-IIIb (N2) non-small cell lung cancer (NSCLC) were randomized 1:1 to neoadjuvant pembrolizumab 200 mg or placebo plus cisplatin-based chemotherapy every 3 weeks for 4 cycles. After that, surgery and adjuvant pembrolizumab or placebo for 13 cycles were prescribed. Surgery was performed ≤20 weeks after the first neoadjuvant dose (if 4 cycles of neoadjuvant therapy) or 4–8 weeks after the last neoadjuvant dose (1–3 cycles). Surgical treatment beyond this period was considered a surgical delay. Adjuvant therapy began 4–12 weeks after surgery. Event-free survival was assessed in the surgical population. Of 397 participants randomized to pembrolizumab and 400 to placebo, 325 (82.1%) and 317 (79.4%), respectively, underwent surgery. At July 10, 2023 (data cutoff), 4.9% (pembrolizumab) and 7.6% (placebo) of participants experienced surgical delay; 38.9% and 28.4%, respectively, experienced nodal downstaging; 78.8% and 75.1% underwent lobectomy; and 92.0% and 84.2% had R0 resections. Pembrolizumab improved EFS despite disease stage, nodal status, and type of surgery compared with the placebo arm. Eight participants (two in pembrolizumab, six in the placebo group) died ≤30 days after surgery from surgery-related adverse events. In conclusion, neoadjuvant pembrolizumab did not adversely affect surgical outcomes and was also

associated with numerically higher R0 resections. The KEYNOTE-671 clinical trial showed that neoadjuvant treatment with pembrolizumab in combination with cisplatin-based chemotherapy, followed by surgery and adjuvant pembrolizumab therapy, significantly improved event-free survival and overall survival in the treatment of early-stage non-small cell lung cancer.

Keywords: non-small cell lung cancer, immunotherapy, pembrolizumab, perioperative treatment, adjuvant treatment.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1893>

IVADAS

Plaučių vėžys – viena labiausiai paplitusių vėžinių ligų ir pagrindinė su onkologinėmis ligomis susijusio mirtingumo priežastis [1, 2]. Apie 85 proc. visų plaučių vėžio atvejų sudaro nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (NLPV). Nustatyta, kad blogiausia prognozė būna, kai vėžys jau yra lokaliai išplitęs arba metastazavęs [3]. Tokiais atvejais taikomas sisteminis gydymas: chemoterapija, taikinių terapija ir imunoterapija. Prieš pradedant gydymą būtina įvertinti prognostinius ir predikcinius veiksnius: histologinį tipą, molekulinis pokyčius, paciento amžių, funkcinę būklę, gretutines ligas [4]. Imunoterapija laikoma vienu veiksmingiausių sisteminio gydymo metodų, nes aktyvina imuninės sistemos ląsteles, kurios geba atpažinti ir sunaikinti navikines ląsteles.

Pembrolizumabas yra monokloninis imunoglobulino (Ig) G4 antikūnas prieš programuotos ląstelės žūties baltymą 1 (angl. *programmed cell death protein 1*, PD-1), pagamintas kininio žiurkėno patelės kiaušidžių ląstelėse, taikant rekombinantinės deoksiribonukleorūgšties (DNR) technologiją. 2015 m. Jungtinių Amerikos Valstijų Maisto ir vaistų administracija (angl. *U.S. Food and Drug Administration*, FDA), o vėliau ir Europos vaistų agentūra (angl. *European Medicines Agency*, EMA) patvirtino pembrolizumabo skyrimą lokaliai išplitusiam arba metastazavusiam NLPV gydyti, kai liga progresuoja po platinos pagrindu skiriamos chemoterapijos ir navikiniame plaučių audinyje nustatoma programuotos ląstelės žūties baltymo ligando (angl. *programmed death ligand 1*, PD-L1) raiška. Nuo 2016 m. pembrolizumabas yra pirmasis patvirtintas PD-1 inhibitorius, skiriamas kaip monoterapija pirmos eilės lokaliai išplitusiam arba metastazavusiam NLPV gydyti, kai nustatoma didelė PD-L1 raiška, viršijanti 50 proc., ir nerandama epidermio augimo veiksnio receptoriaus (angl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) mutacijos arba anaplastinės limfomos receptoriaus tirozino kinazės (angl. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK) geno translokacijos. Šiuo metu patvirtintos pembrolizumabo skyrimo indikacijos rodo, kad gydymas pembrolizumabu kartu su chemoterapija pemetreksedu ir platinos vaistiniais preparatais reikšmingai prailgina bendrąjį išgyvenamumą ir išgyvenamumą be ligos progresavimo, nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos, palyginti su vien chemoterapija, esant metastazavusiam neplokščialąsteliniam NLPV. Taip pat nustatyta, kad pembrolizumabo derinys su karboplatina ir paklitakseliu arba nab-paklitakseliu

reikšmingai pagerina gydymo rezultatus sergant metastazavusiu plokščialąstelinio NLPV. Abi gydymo schemas yra saugios ir gerai toleruojamos [5–9]. Šie deriniai laikomi šiuolaikiniu metastazavusio NLPV pirmos eilės gydymo standartu [10, 11].

Maždaug 25–30 proc. sergančiųjų NLPV diagnozuojama ankstyvos stadijos (potencialiai operabilus arba rezektabilus) [15, 16]. Per pastaruosius tris dešimtmečius nei neoadjuvantinis, nei perioperacinis gydymas reikšmingai nepagerino šių pacientų bendro išgyvenamumo. Svarbu ne tik jį prailginti, bet ir išsaugoti gerą gyvenimo kokybę. Neseniai įrodyta, kad imunoterapija yra naudinga ir neišplitusio NLPV atvejais bei gali būti taikoma perioperaciniu laikotarpiu [12–14]. Remiantis reikšmingais III fazės klinikinių tyrimų duomenimis, tiek PD-1, tiek ir PD-L1 inhibitoriai patvirtinti kaip svarbi neoadjuvantinio gydymo (derinant su chemoterapija platinos pagrindu) arba adjuvantinio gydymo (po rezekcijos ir chemoterapijos) dalis pacientams, sergantiems rezektabiliu NLPV [17–19]. Į PEARLS / KEYNOTE-091 klinikinį tyrimą įtraukti 1 955 tiriamieji, sirgę visiškai rezekuotu, histologiškai patvirtintu IB (navikas, kurio skersmuo siekia arba viršija 4 cm), II arba IIIA stadijos (pagal 7-ąją TNM klasifikaciją) bet kurios histologijos arba PD-L1 raiškos NLPV, kurių funkcinė būklė pagal ECOG (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, liet. Rytų jungtinės onkologijos grupė) yra 0 arba 1. Adjuvantinė chemoterapija siūlyta IB stadijos atveju ir griežtai rekomenduojama II ir IIIA stadijos ligai pagal nacionalines ir vietines rekomendacijas. Pacientams atsitiktinės atrankos metu skirtas pembrolizumabas (n = 590, įtraukiant 168 atvejus, kai PD-L1 raiška viršijo 50 proc.) arba placebo (n = 587, įtraukiant 165, kai PD-L1 raiška viršijo 50 proc.). Pembrolizumabas reikšmingai pagerino išgyvenamumą be ligos progresavimo, palyginti su placebo, ir nebuvo susijęs su naujais neigiamais saugumo požymiais sergantiesiems visiškai rezekuotu IB–IIIA stadijos NLPV, neatsižvelgiant į PD-L1 raišką. Vertinant šio tyrimo rezultatus paaiškėjo, kad pembrolizumabas – potencialiai nauja gydymo galimybė IB–IIIA stadijų NLPV po visiškos rezekcijos gydyti, taikant adjuvantinę chemoterapiją, nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos [19].

KLINIKINIS TYRIMAS KEYNOTE-671

Placebu kontroliuojamame, trečios fazės KEYNOTE-671 tyrime vertinta, ar perioperacinis neoadjuvantinis pembrolizumabo skyrimas kartu su chemo-

terapija cisplatinos pagrindu, po kurios atliekama operacija ir skiriamas pembrolizumabas, pagerina gydymo veiksmingumą, palyginti su vien neoadjuvantine chemoterapija cisplatinos pagrindu ir operacija pacientams, sergantiems rezektabiliu II arba III stadijos NLPV [20, 21]. Tai buvo tarptautinis trečios fazės tyrimas, atliktas 189 medicinos centruose. Į tyrimą įtraukti sergantieji rezektabiliu II, IIIA arba IIIB (N2) stadijos NLPV, atsitiktiniu būdu (santykiu 1:1) paskirti į neoadjuvantinės chemoterapijos cisplatinos pagrindu grupes su pembrolizumabu (200 mg) arba placebo, skiriant į veną keturis ciklus kas 3 sav., ir adjuvantinio gydymo pembrolizumabu (200 mg) arba placebo, skiriant į veną kas 3 sav. (iš viso 13 ciklų). Atsitiktinė atranka atlikta centralizuotai, stratifikavus pagal ligos stadiją, PD-L1 raišką, histologiją ir geografinį regioną. Pirminiai tyrimo vertinimo tikslai: išgyvenamumas be įvykių (angl. *event free survival*, laikas nuo atrankos iki pirmo lokalaus progresavimo, dėl kurio nebuvo galima taikyti chirurginio gydymo; nerezektabilus naviko; ligos progresavimo; atkryčio pagal RECIST 1.1 versiją (tyrėjo vertinimu); mirties dėl bet kokios priežasties) bei bendras išgyvenamumas (laikas nuo įtraukimo į atsitiktinių imčių tyrimo grupę iki mirties dėl bet kokios priežasties). Taip pat atlikta papildoma analizė siekiant įvertinti chirurginių procedūrų pasirinkimą, jų apimtį, limfmazgių būklę ir chirurginių veiksmų įtaką išgyvenamumui be įvykių [22].

KEYNOTE-671 TYRIMO REZULTATAI

Nuo 2018 m. balandžio iki 2021 m. gruodžio iš viso atrinkti 1 364 pacientai, iš kurių 797 atsitiktinai paskirti į dvi gydymo grupes. Iš jų 397 pacientai gydyti pembrolizumabo grupėje, o 400 – placebo grupėje. Pradinės demografinės ir ligos charakteristikos abiejose grupėse buvo gerai subalansuotos (1 lentelė). Iš 797

1 lentelė. Pradinės demografinės ir ligos charakteristikos

Charakteristika	Pembrolizumabo grupė (n = 397)	Placebo grupė (n = 400)
Amžius		
Mediana (intervalas), m.	63 (26–83)	64 (35–81)
≥ 65 m., n. (proc.)	176 (44,3)	186 (46,5)
Vyriška lytis, n. (proc.)	279 (70,3)	284 (71,0)
Rasė arba etninį grupę, n. (proc.)		
Amerikos indėnai ir Aliaskos vietiniai gyventojai	1 (0,3)	0
Azijiečiai	124 (31,2)	125 (31,2)
Juodaodžiai	6 (1,5)	10 (2,5)
Mišri rasė	3 (0,8)	10 (2,5)
Baltieji	250 (63,0)	239 (59,8)
Stinga duomenų	13 (3,3)	16 (4,0)

1 lentelės tęsinys

Charakteristika	Pembrolizumabo grupė (n = 397)	Placebo grupė (n = 400)
Geografinis regionas, n. (proc.)		
Rytų Azija	123 (31,0)	121 (30,2)
Kita	274 (69,0)	279 (69,8)
ECOG funkcinė būklė, n. (proc.)		
0	253 (63,7)	246 (61,5)
1	144 (36,3)	154 (38,5)
Rūkymo statusas, n. (proc.)		
Rūko	96 (24,2)	103 (25,8)
Buvęs rūkorus	247 (62,2)	250 (62,5)
Niekada nerūkęs	54 (13,6)	47 (11,8)
Patologinė stadija pradiniu vertinimo metu, n. (proc.)		
II	118 (29,7)	121 (30,2)
III	279 (70,3)	279 (69,8)
IIIA	217 (54,7)	225 (56,2)
IIIB	62 (15,6)	54 (13,5)
Naviko stadija, n. (proc.)		
T1	55 (13,9)	61 (15,2)
T2	106 (26,7)	126 (31,5)
T3	121 (30,5)	109 (27,2)
T4	115 (29,0)	104 (26,0)
Limfmazgių stadija, n. (proc.)		
N0	148 (37,3)	142 (35,5)
N1	81 (20,4)	71 (17,8)
N2	168 (42,3)	187 (46,8)
Histologija, n. (proc.)		
Neplokščiuųjų ląstelių	226 (56,9)	227 (56,8)
Plokščiuųjų ląstelių	171 (43,1)	173 (43,2)
PD-L1 raiška naviko ląstelėse, n. (proc.)		
≥ 50 proc.	132 (33,2)	134 (33,5)
< 50 proc.	265 (66,8)	266 (66,5)
1–49 proc.	127 (32,0)	115 (28,8)
< 1 proc.	138 (34,8)	151 (37,8)
EGFR mutacijos statusas, n. (proc.)		
Ne	111 (28,0)	127 (31,8)
Taip	14 (3,5)	19 (4,8)
Nežinoma	272 (68,5)	254 (63,5)
ALK geno translokacijos statusas, n. (proc.)		
Ne	104 (26,2)	133 (33,2)
Taip	12 (3,0)	9 (2,2)
Nežinoma	281 (70,8)	258 (64,5)

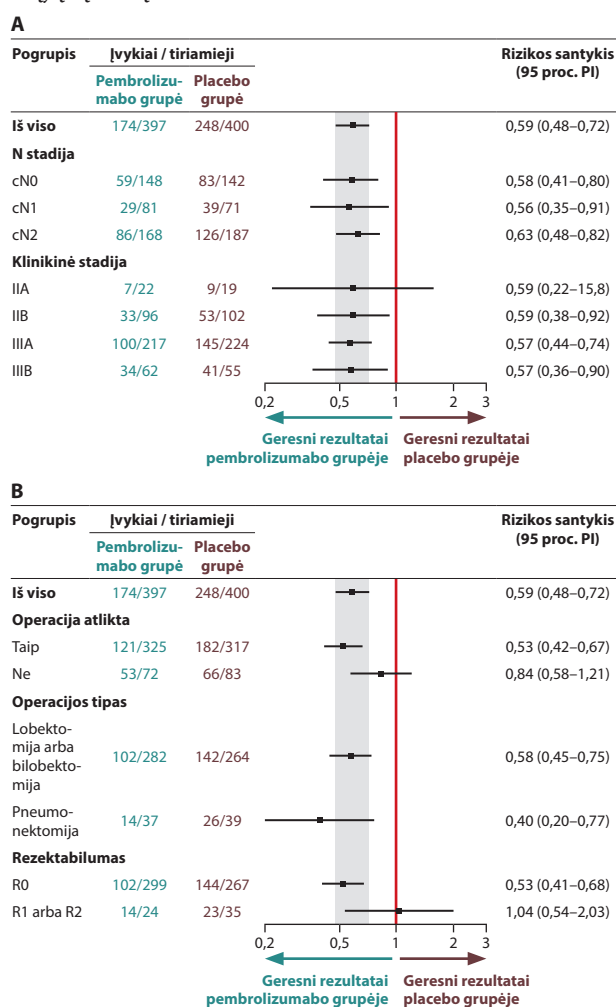
ALK – anaplastinės limfomos receptoriaus tirozino kinazė; ECOG – Rytų jungtinės onkologijos grupė; EGFR – epidermio augimo veiksnio receptoriaus; PD-L1 – programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas.

dalyvių 435 (55 proc.) buvo jaunesni nei 65 metų, 563 (71 proc.) buvo vyrai, 244 (31 proc.) – iš Rytų Azijos, 696 (87 proc.) – rūkantys arba buvę rūkoriai, 344 (43 proc.) atvejais diagnozuotas plokščiųjų ląstelių plaučių vėžys, 558 (70 proc.) nustatyta III ligos stadija, o 355 (45 proc.) atvejais nustatytas N2 limfmazgių pažeidimas. Pirmosios suplanuotos tarpinės analizės metu [20] vidutinis laikas nuo atsitiktinės atrankos iki duomenų surinkimo pabaigos buvo 25,2 mėn. (intervalas – nuo 7,5 iki 50,6). Pembrolizumabo grupėje 396 dalyviai gavo bent vieną neoadjuvantinio pembrolizumabo ir chemoterapijos dozę (mediana – keturi ciklai); iš jų 325 (82,1 proc.) buvo operuoti, o 290 (73,2 proc.) gavo bent vieną adjuvantinio pembrolizumabo dozę. Placebo grupėje 399 dalyviai gavo bent vieną neoadjuvantinio placebo ir chemoterapijos dozę (mediana – keturi ciklai); iš jų 317 (79,4 proc.) buvo operuoti, o 267 (66,9 proc.) gavo bent vieną adjuvantinio placebo dozę.

Dažniausiai atlikta chirurginė operacija – lobektomija. Tarp dalyvių, kurie buvo operuoti, visiškai (R0) rezekcija atlikta 92,0 proc. pembrolizumabo grupės ir 84,2 proc. placebo grupės tiriamųjų, R1 rezekcija atlikta atitinkamai 5,2 proc. ir 9,8 proc., o R2 rezekcija – 1,2 proc. ir 1,3 proc. tiriamųjų. Nerezektabilūs navikai nustatyti atitinkamai 1,5 proc. ir 4,7 proc. atvejų. Vidutinė hospitalizacijos trukmė po operacijos buvo 8 d. (intervalas – 1–50) pembrolizumabo grupėje ir 7,5 dienos (intervalas – 1–65) placebo grupėje. Iš viso 344 dalyviams (43,2 proc.) registruotas bent vienas įvykis arba mirtis; dauguma įvykių buvo ligos progresavimas arba atkrytis. Išgyvenamumo be įvykių kreivės išsiskyrė jau po 4 mėn. ir parodė pembrolizumabo grupės pranašumą; ligos progresavimo, atkryčio arba mirties rizikos santykis buvo 0,58 (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) – 0,46–0,72, $p < 0,001$). Po 24 mėn. išgyvenamumo be įvykių dažnis pembrolizumabo grupėje buvo 62,4 proc., o placebo grupėje – 40,6 proc. Vidutinė išgyvenamumo be įvykių trukmė pembrolizumabo grupėje nebuvo pasiekta (95 proc. PI – nuo 34,1 mėn. iki nepasiektos), o placebo grupėje siekė 17,0 mėn. (95 proc. PI – 14,3–22,0). Apskaičiuotas rizikos santykis (angl. *hazard ratio*, RS) ligos progresavimui, atkryčiui arba mirčiai buvo 0,58 (95 proc. PI – 0,46–0,72, $p < 0,001$). Iš viso mirė 177 tiriamieji (22,2 proc.).

Po 24 mėn. gyvi liko 80,9 proc. (95 proc. PI – 76,2–84,7) pembrolizumabo grupės ir 77,6 proc. (95 proc. PI – 72,5–81,9) placebo grupės pacientų. Vidutinė bendrojo išgyvenamumo trukmė ir 95 proc. PI ribos pembrolizumabo grupėje nebuvo pasiektos. Placebo grupėje vidutinė bendroji išgyvenamumo trukmė buvo 45,5 mėn. (95 proc. PI – 42,0 iki nepasiektos). Didelis patologinis atsakas nustatytas 120 pembrolizumabo grupės dalyvių (30,2 proc., 95 proc. PI – 25,7–35,0) ir 44 placebo grupės dalyviams (11,0 proc., 95 proc. – PI 8,1–14,5; skirtumas – 19,2 procentinio punkto; 95 proc.

PI – 13,9–24,7, $p < 0,0001$; riba $p = 0,0001$). Visiškai patologinis atsakas nustatytas 72 atvejais (18,1 proc.; 95 proc. PI – 14,5–22,3) pembrolizumabo grupėje ir 16 atvejų (4,0 proc.; 95 proc. PI – 2,3–6,4) placebo grupėje (skirtumas – 14,2 procentinio punkto; 95 proc. PI – 10,1–18,7, $p < 0,0001$; riba $p = 0,0001$). Dalyvių, pasiekusių didelį patologinį atsaką, dalis pembrolizumabo grupėje buvo beveik tris kartus didesnė nei placebo grupėje (30,2 proc., palyginti su 11,0 proc.), o pasiekusių visišką patologinį atsaką – keturis kartus didesnė (18,1 proc., palyginti su 4,0 proc.). Papildoma analizė parodė, kad išgyvenamumo be įvykių trukmės pranašumas pembrolizumabo grupėje išliko, nepriklausomai nuo to, ar dalyviai pasiekė didelį arba visišką patologinį atsaką (1 ir 2 pav.). Tai rodo, kad adjuvantinė gydymo dalis gali teikti papildomą naudą, palyginti su vien neoadjuvantiniu gydymu ir chirurgija. Išgyvenamumo be įvykių nauda buvo panaši visuose tirtuose pogrupiuose. Pembrolizumabo poveikis buvo panašus tiek pacientams, sergantiems plokščiųjų, tiek neplokščiųjų ląstelių NLPV.

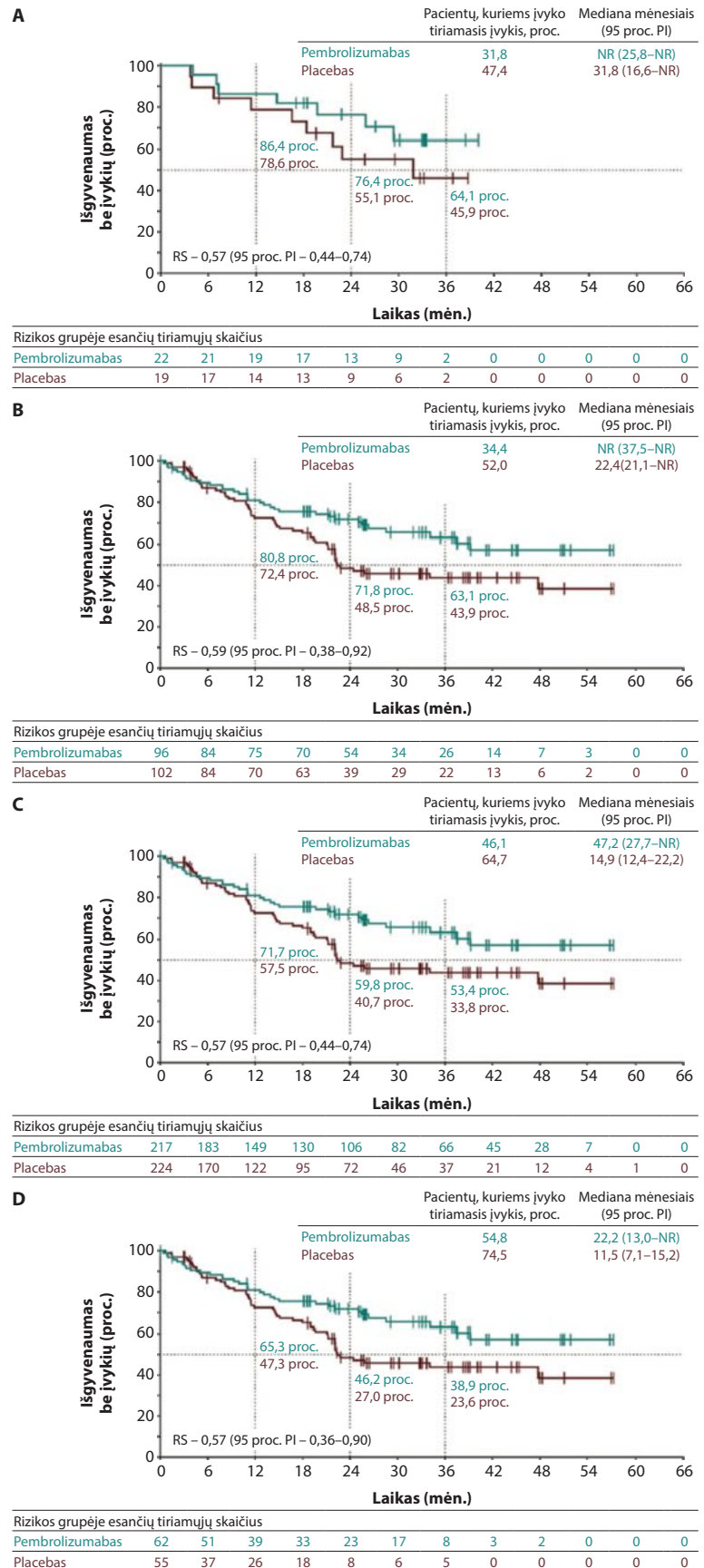


1 pav. Išgyvenamumo be įvykių trukmės analizė chirurginiu požiūriu reikšminguose chirurginės populiacijos pogrupiuose: A – pagal pradinį požymius; B – po atliktos atrankos

PI – pasikliautinis intervalas.

Esant trejų metų vidutinei stebėsenos trukmei [21], toliau matyti, kad neoadjuvantinis gydymas pembrolizumabu kartu su cisplatinos pagrindu sudaryta chemoterapija, po kurios taikomas adjuvantinis gydymas pembrolizumabu, reikšmingai pagerino bendrą išgyvenamumą, palyginti su vien neoadjuvantine chemoterapija, sergant rezektabiliu ankstyvos stadijos NLPV, kai $RS = 0,72$ (95 proc. PI – 0,56–0,93; vienas $p = 0,0052$). Bendro išgyvenamumo kreivės (3 pav.) pembrolizumabo naudai išsiskyrė ir tokios išliko maždaug nuo 16 mėn., o išgyvenamumo rodikliai pembrolizumabo grupėje 36 mėn. buvo didesni 7 procentiniais punktais. Išgyvenamumo be įvykių (4 pav.) pranašumas, nustatytas atlikus pirmą analizę, išliko, o 36 mėn. šis rodiklis pembrolizumabo grupėje buvo didesnis 19 procentinių punktų. Vėlesnis gydymas placebo grupėje buvo toks, kokio tikėtasi, ir atitiko pasaulinius lokalaus atkryčio ir tolimųjų metastazių gydymo standartus. Neoadjuvantinis pembrolizumabo skyrimas neturėjo įtakos neoadjuvantinės chemoterapijos veiksmingumui, chirurginės technikos pasirinkimui, nepablogino galimybės atlikti operaciją ir nelėmė didesnio chirurginių komplikacijų dažnio.

Visuose gydymo etapuose su gydymu susijusių nepageidaujamų reakcijų pasireiškė 96,7 proc. iš 396 pembrolizumabo grupės dalyvių ir 95,0 proc. iš 399 placebo grupės dalyvių. Iš viso 44,9 proc. dalyvių pembrolizumabo grupėje ir 37,3 proc. placebo grupėje pasireiškė trečio arba aukštesnio laipsnio nepageidaujamos reakcijos, o atitinkamai 17,7 proc. ir 14,3 proc. – sunkios su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos. Dažniausios gydymo sukeltos nepageidaujamos reakcijos abiejose grupėse buvo pykinimas, sumažėjęs neutrofilų skaičius ir mažakraujystė (2 lentelė). Dažniausios trečio arba aukštesnio laipsnio nepageidaujamos reakcijos buvo neutropenija, mažakraujystė, sumažėjęs leukocitų ir trombocitų kiekis kraujyje. Derinant pembrolizumabą su chemoterapija, vėliau taikant chirurginį gydymą ir skiriant adjuvantinį pembrolizumabą, naujų saugumo problemų nenustatyta. Gydymo saugumo profilis buvo panašus į atskirų preparatų profilius, naujų saugumo signalų nenustatyta.



2 pav. Kaplano-Mejerio išgyvenamumo be įvykių trukmės įverčiai pagal pradinę klinikinę stadiją: A – II A stadija; B – II B stadija; C – III A stadija; D – III B stadija

PI – pasikliautinasis intervalas; RS – rizikos santykis; NR – nepasiekta

2 lentelė. Su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos

Nepageidaujama reakcija	Pembrolizumabo grupė (n = 396)		Placebo grupė (n = 399)	
	Bet kuris laipsnis	3 arba 4 laipsnis	Bet kuris laipsnis	3 arba 4 laipsnis
	Pacientų skaičius (proc.)			
Pykinimas	215 (54,3)	8 (2,0)	204 (51,1)	6 (1,5)
Neutrofilų kiekio sumažėjimas	167 (42,2)	82 (20,7)	167 (41,9)	78 (19,5)
Mažakraujystė	143 (36,1)	29 (7,3)	135 (33,8)	22 (5,5)
Leukocitų kiekio sumažėjimas	111 (28,0)	21 (5,3)	98 (24,6)	22 (5,5)
Nuovargis	108 (27,3)	6 (1,5)	94 (23,6)	3 (0,8)
Vidurių užkietėjimas	106 (26,8)	3 (0,8)	100 (25,1)	0
Sumažėjęs apetitas	91 (23,0)	6 (1,5)	88 (22,1)	0
Vėmimas	75 (18,9)	4 (1,0)	58 (14,5)	1 (0,3)
Trombocitų kiekio sumažėjimas	74 (18,7)	20 (5,1)	74 (18,5)	24 (6,0)
Kreatinino kiekio padidėjimas kraujyje	56 (14,1)	3 (0,8)	48 (12,0)	0
Viduriavimas	52 (13,1)	6 (1,5)	56 (14,0)	3 (0,8)
Alanininės aminorotferazės padidėjimas	51 (12,9)	7 (1,8)	31 (7,8)	4 (1,0)
Astenija	45 (11,4)	4 (1,0)	55 (13,8)	2 (0,5)
Išbėrimai	45 (11,4)	3 (0,8)	26 (6,5)	0
Alopecija	40 (10,1)	0	40 (10,0)	1 (0,3)

APIBENDRINIMAS

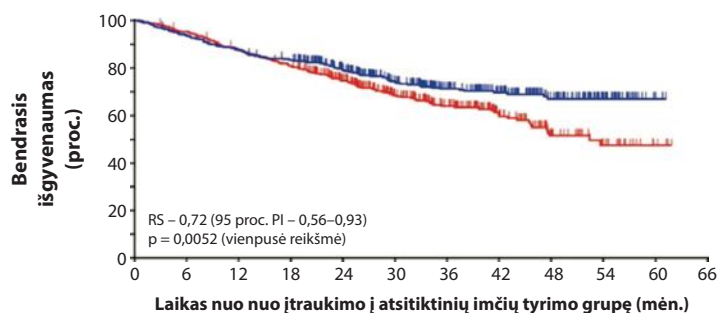
KEYNOTE-671 tyrimas parodė, kad pembrolizumabo skyrimas kartu su neoadjuvantine chemoterapija cisplatinos pagrindu, vėliau atliekant chirurginę rezekciją ir taikant adjuvantinį gydymą pembrolizumabu, reikšmingai pagerino išgyvenamumą be įvykių, didelio pataloginio atsako ir visiško pataloginio atsako dažnį sergant rezektabiliu II, IIIA arba IIIB (N2) stadijos NLPV. Neoadjuvantinis pembrolizumabo skyrimas neturėjo neigiamos įtakos chirurginio gydymo rezultatams ir buvo susijęs su didesniu R0 rezekcijų skaičiumi.

Šiuo metu Lietuvoje pembrolizumabas jau yra patvirtintas operabiliam NLPV, kai yra didelė vėžio atkryčio rizika, neoadjuvantiniam gydymui kartu su platinos pagrindo chemoterapija ne daugiau kaip keturiems gydymo ciklams. Vėliau adjuvantiniam gydymui jis skiriamas kaip monoterapija ne daugiau kaip 13 gydymo ciklų.

LT-KEY-00552

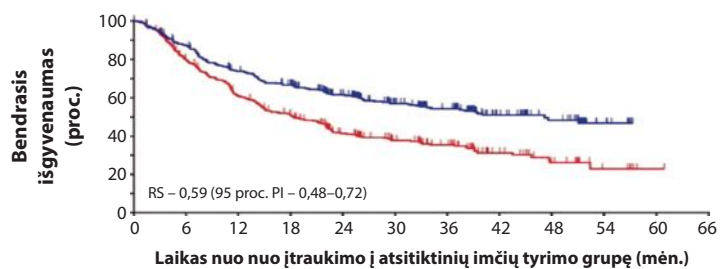
LITERATŪRA

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. Ganti AK, Klein AB, Cotala I, Seal B, Chou E. Update of incidence, prevalence, survival, and initial treatment in patients with non-small cell lung cancer in the US. *JAMA Oncol.* 2021;7(12):1824–32.
3. Zappa C, Mousa SA. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances, *Transl. Lung Cancer Res.* 2016; 5(3):288–300.



Rizikos grupėje esančių tiriamųjų skaičius (cenzūruotų atvejų skaičius)	397	371	347	327	277	205	148	108	69	32	4	0
Pembrolizumabo grupė	(0)	(1)	(1)	(4)	(38)	(95)	(145)	(182)	(218)	(255)	(283)	(287)
Placebo grupė	400	379	347	319	256	176	125	77	39	20	4	0
	(0)	(2)	(4)	(5)	(45)	(106)	(147)	(190)	(219)	(236)	(252)	(256)

3 pav. Visos išgyvenamumo populiacijos Kaplano-Mejerio bendro išgyvenamumo kreivė



Rizikos grupėje esančių tiriamųjų skaičius (cenzūruotų atvejų skaičius)	397	339	282	250	196	142	102	62	37	10	0	0
Pembrolizumabo grupė	(0)	(8)	(13)	(18)	(54)	(95)	(129)	(164)	(187)	(213)	(223)	(223)
Placebo grupė	400	308	232	189	128	87	66	34	18	6	1	0
	(0)	(13)	(16)	(22)	(50)	(81)	(97)	(123)	(135)	(146)	(151)	(152)

4 pav. Išgyvenamumas be įvykių tiriamųjų populiacijoje

4. Bajoriūnas V, Basevičius A, Burkauskas P, Česas A, Dobrovolksienė L, Jaruševičius L ir kt. Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Kaunas: UAB „Medicinos spaudos namai“, 2022.
5. Borghaei H, Langer CJ, Gadgeel S, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, et al. 24-Month overall survival from KEYNOTE-021 cohort G: pemetrexed and carboplatin

- with or without pembrolizumab as first-line therapy for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2019;14(1):124–9.
6. **Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SE, et al.** Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol.* 2016;17(11):1497–508.
 7. **Gadgeel S, Rodriguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Domine 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(14):1505–17.
 8. **Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, Soto Parra H, Mazieres J, et al.** A Randomized, placebo-controlled trial of pembrolizumab plus chemotherapy in patients with meta-static squamous NSCLC: protocol-specified final analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol.* 2020;15(10):1657–69.
 9. **Garon EB, Aerts J, Kim JS, Muehlenbein CE, Peterson P, Rizzo MT, et al.** Safety of pemetrexed plus platinum in combination with pembrolizumab for metastatic nonsquamous nonsmall cell lung cancer: A post hoc analysis of KEYNOTE-189. *Lung Cancer.* 2021;155:53–60.
 10. **Russano M, La Cava G, Cortellini A, Citarella F, Galletti A, Di Fazio GR, et al.** Immunotherapy for metastatic non-small cell lung cancer: therapeutic advances and biomarkers. *Curr Oncol.* 2023;30(2):2366–87.
 11. **Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, Meza R, Kong CY, Cronin KA, et al.** The Effect of advances in lung-cancer treatment on population mortality. *N Engl J Med.* 2020;383(7):640–9.
 12. **Spicer JD, Cascone T, Wynes MW, Ahn MJ, Dacic S, Felip E, et al.** Neoadjuvant and adjuvant Treatments for early stage resectable NSCLC: consensus recommendations from the International Association for the Study of Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2024;19(10):1373–414.
 13. **Cascone T, Awad MM, Spicer JD, He J, Lu S, Sepesi B, et al.** Perioperative nivolumab in resectable lung cancer. *N Engl J Med.* 2024;390(19):1756–69.
 14. **Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, Taube JM, Galffy G, Hochmair M, et al.** Perioperative durvalumab for resectable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2023;389(18):1672–84.
 15. **Le Chevalier T.** Adjuvant chemotherapy for resectable non-small-cell lung cancer: where is it going? *Ann Oncol.* 2010;21(7):vii 196–8.
 16. **National Lung Screening Trial Research Team; Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al.** Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011;365(5):395–409.
 17. **Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, et al.** Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(21):1973–85.
 18. **Felip E, Altorki N, Zhou C, Csósz T, Vynnychenko I, Goloborodko O, et al.** Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;398(10308):1344–57.
 19. **O'Brien M, Paz-Ares L, Marreard S, Dafni U, Oselin K, Havel L, et al.** Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(10):1274–86.
 20. **Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee SH, Gao S, et al.** Perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2023;389:491–503.
 21. **Spicer JD, Garassino MC, Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, et al.** Neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab compared with neoadjuvant chemotherapy alone in patients with early-stage non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-671): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2024;404(10459):1240–52.
 22. **Liberman M, Jones DR, Wakelee H, Gao S, Halmos B, Nadal E, et al.** Clinical characteristics and surgical outcomes of patients receiving perioperative pembrolizumab in KEYNOTE-671. *Ann Thorac Surg.* 2026;121(2):281–9.