

Adam Płuzański, Magdalena Zaborowska-Szmit

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

Pembrolizumab w pierwszej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym

Pembrolizumab as first line therapy in advanced non-small-cell lung cancer

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Adam Płuzański

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej

Narodowy Instytut Onkologii

im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy

Instytut Badawczy w Warszawie

e-mail: apluzanski@coi.waw.pl

STRESZCZENIE

Zastosowanie inhibitorów komórkowych punktów kontrolnych ukierunkowanych na receptor programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-1) i jego ligand (PDL-1) umożliwiło poprawę wyników leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Pembrolizumab jest jedynym przeciwciałem przeciwko receptorowi PD-1 zarejestrowanym w Unii Europejskiej w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego NDRP zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z chemioterapią. Zastosowanie pembrolizumabu w monoterapii u chorych z wysoką ekspresją PDL-1 oraz w skojarzeniu z chemioterapią istotnie wydłuża przeżycie całkowite w porównaniu z samą chemioterapią. Immunoterapia charakteryzuje się innym profilem działań niepożądanych, które u niektórych chorych mogą mieć poważne konsekwencje. W pracy przedstawiono przegląd najistotniejszych badań z zastosowaniem pembrolizumabu w pierwszej linii leczenia chorych na NDRP.

Słowa kluczowe: pembrolizumab, immunoterapia, niedrobnokomórkowy rak płuca, leczenie

ABSTRACT

Immune checkpoint inhibitors targeting programmed death protein 1 (PD-1) receptor and its ligand (PD-L1), have recently led to significant improvements in the clinical outcome of non-small-cell lung cancer patients (NSCLC). Pembrolizumab in monotherapy and in combination with chemotherapy is the only PD-1 antibody registered in European Union for advanced non-small-cell lung cancer therapy. Pembrolizumab in monotherapy in patients with high expression of PD-L1 and in combination with chemotherapy demonstrated prolonged overall survival versus chemotherapy in patients with advanced NSCLC. Immunotherapy related adverse events differ to those in chemotherapy and in some patients may lead to serious complications. This article is a review of major studies on pembrolizumab for first line treatment of advanced NSCLC patients.

Key words: pembrolizumab, immunotherapy, non-small-cell lung cancer, treatment

Copyright © 2021 Via Medica

ISSN 2450-1646

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, 1: 42-48

Wprowadzenie

Wyniki leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stadium zaawansowanym nie są zadowalające. Zastosowanie standardowej chemioterapii dwulekowej opartej na analogach platyny

w skojarzeniu z lekiem trzeciej generacji (gemcytabina, winorelbina, pemetreksed, docetaksel lub paklitaksel) umożliwia uzyskanie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wynoszącego około 5–7 miesięcy i czasu przeżycia całkowitego 10–12 miesięcy. W grupie chorych z obecnością molekularnych czynników predykcyjnych,

którymi mogą być zaburzenia w genach *EGFR*, *ALK* lub *ROS1*, zastosowanie odpowiednich inhibitorów kinazy tyrozynowej (*EGFR*, *ALK* lub *ROS1*) zwiększa znacząco medianę przeżycia całkowitego — do 20 miesięcy lub dłużej (w niektórych przypadkach nawet ponad 40 miesięcy). Zaburzenia molekularne stanowiące potencjalny cel terapeutyczny stwierdza się łącznie u maksymalnie 20% chorych rasy kaukaskiej. W ostatnich latach obserwuje się dynamiczny rozwój leków wpływających na ukierunkowanie odpowiedzi immunologicznej przeciw komórkom nowotworowym na drodze modyfikowania komórkowych punktów kontroli. Do leków z tej grupy należą przeciwciała przeciwko receptorowi *CTLA-4* (tremelimumab, ipilimumab), przeciwciała przeciwko receptorowi *PD-1* (pembrolizumab, niwolumab) oraz przeciwciała przeciwko ligandowi *PD-L1* (atezolizumab, durwalumab, awelumab).

W praktyce klinicznej w leczeniu chorych na zaawansowanego NDRP w stadium IV rejestrację europejską posiadają niwolumab, pembrolizumab i atezolizumab.

Pembrolizumab — mechanizm działania

Założeniem terapii ukierunkowanej na immunologiczne punkty kontroli jest odblokowanie aktywności układu immunologicznego, który nie jest w stanie efektywnie odpowiadać na obecność nowotworu. Synapsa immunologiczna wytwarza się w węzłach chłonnych. Stąd aktywowane limfocyty T przemieszczają się do tkanki nowotworowej, gdzie powinno dojść do kontaktu komórek efektorowych z nowotworowymi i ich skutecznej eliminacji. Niestety proces ten często nie przebiega efektywnie z kilku powodów. Na poziomie tworzenia synapsy immunologicznej w obrębie węzłów chłonnych oraz na poziomie interakcji limfocyt–komórka nowotworowa może dojść do przekazania sygnału hamującego dla limfocytów poprzez różne receptory (*CTLA-4*, *BTLA*, *TIM-3*, *LAG3* oraz *PD-1* i *PD-2*). Fizjologicznie zjawisko to ma na celu hamowanie aktywności limfocytów wobec własnych tkanek. Receptory programowanej śmierci komórki (*programmed cell death*) typu 1 (*PD-1*) lub 2 (*PD-2*) znajdują się na powierzchni limfocytów T, natomiast ligandy dla receptorów są obecne na powierzchni wielu komórek organizmu. Nadmierna ekspresja *PD-L1* na powierzchni komórek nowotworowych i związanie z receptorem *PD-1* na limfocytach są wykorzystywane jako jeden z mechanizmów „ucieczki” komórek nowotworowych spod nadzoru i zahamowanie immunologicznej odpowiedzi przeciwnowotworowej. Poprzez blokowanie receptora *PD-1* lub jego ligandów (*PDL-1*, *PDL-2*) wzmacnia się zarówno obwodową funkcję limfocytów (na poziomie synapsy immunologicznej), jak i ich funkcję w fazie efektorowej oddziaływania z komórkami nowotworowymi [1].

Pembrolizumab jest wysoce selektywnym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4 (izotyp kappa) skierowanym przeciwko receptorowi *PD-1*. Po połączeniu leku z receptorem nie dochodzi do interakcji receptora *PD-1* z ligandem i przekazania sygnału hamującego dla limfocyty. Dzięki temu limfocyty cytotoksyczne mogą efektywnie rozpoznawać i eliminować komórki nowotworowe.

Pembrolizumab — I linia leczenia NDRP

Badania I i II fazy

Badanie Keynote-001 [2]

Duże międzynarodowe badanie I fazy z randomizacją — Keynote-001 — miało na celu ocenę bezpieczeństwa oraz aktywności przeciwnowotworowej pembrolizumabu u chorych na zaawansowanego NDRP. W ramach badania podjęto również próbę określenia poziomu ekspresji *PDL-1*, wskazującego na prawdopodobieństwo uzyskania korzyści klinicznej z terapii pembrolizumabem. Do badania włączono 495 chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Badanie Keynote-001 było badaniem wielokohortowym. Chorzy — dotychczas nieleczeni — z rozpoznaniem NDRP byli włączani do badania w ramach kohorty F1. Kryteria kwalifikacji do badania obejmowały: wiek ≥ 18 lat, rozpoznanie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP, dobry stan ogólny (stopień 0.–1. według klasyfikacji ECOG — *Eastern Cooperative Oncology Group*) oraz zadowalającą czynność narządów. Z badania wykluczono pacjentów z aktywną chorobą autoimmunologiczną, leczonych immunosupresyjnie oraz z wywiadem immunologicznego zapalenia płuc.

Do kohorty F1 włączono 11 chorych z rozpoznaniem raka niepłaskonabłonkowego płuca w stadium III oraz IV, z dodatnią ekspresją *PDL-1*, posiadających materiał tkankowy guza pobrany w ciągu 60 dni przed włączeniem do badania. Chorzy byli losowo przydzielani do dwóch ramion leczenia z zastosowaniem różnych dawek pembrolizumabu (2 mg/kg mc. podawane co 3 tygodnie i 10 mg/kg mc. podawane co 3 tygodnie).

Kolejna grupa, obejmująca 90 chorych z rozpoznaniem NDRP w stadium IV, z dodatnią ekspresją *PDL-1* oraz bez mutacji aktywującej *EGFR* i rearanżacji genu *ALK*, otrzymywała pembrolizumab w dawce 10 mg/kg mc. co 2 lub co 3 tygodnie.

Łącznie u 101 chorych całkowity odsetek odpowiedzi (*ORR*, *overall response rate*) wyniósł 24,8%. Stabilizację choroby jako najlepszą odpowiedź na leczenie uzyskano u 21,8% pacjentów uczestniczących w badaniu. Odsetek odpowiedzi nie różnił się, niezależnie od wielkości dawki, schematu dawkowania i typu histologicznego. Jedynym czynnikiem wpływającym na odsetek odpowiedzi na leczenie był status palenia tytoniu. Byli lub

aktualni palacze tytoniu odpowiadali na leczenie częściej niż osoby, które nigdy nie paliły (22,5% wobec 10,3%).

Średni czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, *duration of response*) wśród chorych dotychczas nieleczonych wyniósł 23,3 miesiąca (zakres od 1,0 do 23,3). Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) wyniosła 6 miesięcy, a mediana czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) — przedstawiona po 5-letniej obserwacji — osiągnęła 22,3 miesiąca [3].

Działania niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 71% chorych niezależnie od wielkości dawki i schematu dawkowania. Najczęstszymi obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były zmęczenie, świąd skóry oraz zmniejszony apetyt. Spośród związanych z leczeniem działań niepożądanych o podłożu zapalnym lub immunologicznym najczęstsze były: reakcje związane z wlewem leku (3%), niedoczynność tarczycy (6,9%) i zapalenie płuc (3,6%). U 1 chorego reakcja związana z podaniem pembrolizumabu była przyczyną zakończenia leczenia.

Ocena ekspresji PDL-1

Chorzy włączani do badania musieli mieć wykonaną świeżą biopsję guza. W celu określenia statusu ekspresji PDL-1 używano klonu 22C3 przeciwciał anty-PDL-1 oraz prototypowego testu immunohistochemicznego (IHC). Za dodatni wynik PDL-1 uznawano wybarwienie błonowe występujące na co najmniej 1% komórek (guza bądź komórek jednojądrzastych zapalnych podścieliska). Wyniki ekspresji były przedstawiane jako odsetek komórek nowotworowych wykazujących wybarwienie błonowe PDL-1.

Selekcja biomarkera

Do grupy chorych, w odniesieniu do której starano się ustalić punkt odcięcia ekspresji PDL-1, włączono 182 osób. Przy użyciu kilku metod patomorfologicznych ustalono, że odczyn błonowy na powierzchni co najmniej 50% komórek guza koreluje z dużym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie. Odsetek odpowiedzi na podstawie kryteriów RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) u chorych z ekspresją PDL-1 $\geq 50\%$ wyniósł 36,6%.

Walidacja biomarkera

Grupa walidacyjna objęła 313 chorych. Spośród chorych, u których wynik ekspresji PDL-1 wyjściowo oceniano jako dodatni, u 23 osób ostatecznie nie wykazano ekspresji PDL-1, a u 83 nie było możliwości oznaczenia ekspresji PDL-1 (w tym 61 chorych dysponowało próbkami archiwalnymi — starszymi niż 6 miesięcy). Całkowity odsetek odpowiedzi u uprzednio nieleczonych chorych z ekspresją PDL-1 $\geq 50\%$ wyniósł 50%, a w całej grupie osiągnął 45,2%.

Szacowana częstość ekspresji PDL-1

Spośród 1143 chorych poddanych badaniom przesiewowym w analizie Keynote-001 824 posiadało próbki guza kwalifikujące się do oceny ekspresji PDL-1. Wśród tych chorych 23,2% cechowało się ekspresją PDL-1 $\geq 50\%$, 37,6% — ekspresją PDL-1 1–49%, a 39,2% chorych — ekspresją PDL-1 $< 1\%$. U chorych uprzednio leczonych stan genu *EGFR* nie miał wpływu na stopień ekspresji PDL-1. Z kolei u chorych z mutacją *KRAS* częściej występowała wyższa ekspresja PDL-1.

U wcześniej nieleczonych chorych z ekspresją PDL-1 $\geq 50\%$ mediana PFS wyniosła 12,5 miesiąca, a mediana OS nie została osiągnięta.

W badaniu wykazano skuteczność pembrolizumabu w monoterapii u chorych z rozpoznaniem NDRP w ramach I linii leczenia. Leczenie pembrolizumabem wiązało się z umiarkowaną toksycznością — zdarzenia stopnia co najmniej 3. wystąpiły u około 10% chorych. Udało się również ustalić punkt odcięcia ekspresji PDL-1 $\geq 50\%$, który wskazuje jedynie na wysoką szansę uzyskania odpowiedzi na leczenie. Nie jest to jednak idealny czynnik predykcyjny, który pozwalałby wskazać jednoznacznie, którzy chorzy mogą odnieść korzyść kliniczną z immunoterapii.

Badania III fazy

Badanie Keynote-024

Na podstawie wcześniejszych badań określono, że największą korzyść z monoterapii pembrolizumabem może odnieść populacja chorych z ekspresją PDL-1 $\geq 50\%$. Do badania III fazy bez próby zaślepienia zakwalifikowano 305 chorych z wysoką ekspresją PDL-1, których losowo przydzielono do ramienia otrzymującego pembrolizumab w stałej dawce 200 mg co 3 tygodnie lub chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny. Wybór schematu chemioterapii pozostawiono badaczowi. Do badania kwalifikowano jedynie chorych w IV stopniu zaawansowania NDRP bez możliwych do leczenia ukierunkowanego molekularnie zmian w genach *EGFR* i *ALK*. Do głównych kryteriów włączenia do badania należały: dobry stopień sprawności (stopień 0.–1. według ECOG), obecność zmiany mierzalnej, możliwej do oceny zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, nieobecność chorób autoimmunologicznych wymagających leczenia w ciągu ostatnich 2 lat i zachowana odpowiednia wydolność narządów. Chorzy przyjmujący kortykosteroidy lub leki immunosupresyjne oraz z nieleczonymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego nie mogli zostać zakwalifikowani do badania. Głównym celem było porównanie PFS w obu ramionach. Drugoplanowymi punktami końcowymi były OS, częstość ORR w ocenie niezależnej komisji i bezpieczeństwo leczenia.

Możliwość dokonania oceny stanu ekspresji PDL-1 stanowi jedno z wyzwań diagnostycznych w kwalifikacji do

Tabela 1. Badania kliniczne III fazy z zastosowaniem pembrolizumabu w I linii leczenia zaawansowanego NDRP

Badanie	Populacja badana	Status PDL-1	Ramię badane	OS (miesiące) HR (95% CI)	PFS (miesiące) HR (95% CI)	ORR (%)
			(liczba chorych) Ramię kontrolne			
Keynote-024 [4, 5]	NDRP	≥ 50%	Pembrolizumab (n = 154)	30,0	10,3	44,8
			ChT dwulekowa (n = 151)	14,2	6,0	27,8
				0,63 (0,47–0,86) p = 0,005	0,5 (0,37–0,68) p < 0,001	
Keynote-189 [13]	Niepłasko- nabłonkowy rak płuca	Każdy	Pembrolizumab + DDP/CBDCA + PMX (n = 410)	Nieosiągnięty	8,8	47,6
			Placebo + DDP/CBDCA + PMX (n = 206)	11,3	4,9	18,9
				0,49 (0,38–0,64) p < 0,001	0,52 (0,43–0,64) p < 0,001	
Keynote-407 [14]	Płasko- nabłonkowy rak płuca	Każdy	Pembrolizumab + CBDCA + PXL/nab-PXL (n = 278)	15,9	6,4	57,9
			Placebo + CBDCA + PXL/ /nab-PXL (n = 281)	11,3	4,8	38,4
				0,64 (0,49–0,85) p < 0,001	0,56 (0,45–0,70) p < 0,001	

NDRP — niedrobnokomórkowy rak płuca; OS (*overall survival*) — czas przeżycia całkowitego; PFS (*progression-free survival*) — czas przeżycia wolnego od progresji choroby; ORR (*overall response rate*) — całkowity odsetek odpowiedzi; HR (*hazard ratio*) — iloraz ryzyka; 95% CI (*confidence interval*) — 95-procentowy przedział ufności; ChT — chemioterapia; NS (*non significant*) — brak istotności statystycznej; DDP — cisplatyna; CBDCA — karboplatyna; PMX — pemetrekse; PXL — paklitaksel; nab-PXL — nab-paklitaksel

leczenia I linii. W analizie Keynote-024 stan ekspresji PDL-1 można było ocenić u 85% chorych (spośród 1934), u których rozpoczęto etap badań przesiewowych. W tej grupie ekspresję PDL-1 ≥ 50% stwierdzono u 500 (30%) chorych. Mimo wysokiej ekspresji spośród 500 chorych do etapu randomizacji zakwalifikowano 305 osób. Główne przyczyny braku rozpoczęcia leczenia w tej grupie chorych dotyczyły obecności nieleczonych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego, obecności możliwych do leczenia zmian molekularnych lub współwystępowania chorób będących przeciwwskazaniem do immunoterapii [4].

Zastosowanie pembrolizumabu w stałej dawce 200 mg podawanej co 3 tygodnie umożliwiło wydłużenie PFS o ponad 4 miesiące w porównaniu ze standardową chemioterapią opartą na pochodnych platyny (tab. 1). W populacji z ekspresją PDL-1 wynoszącą ≥ 50% uzyskano znamiennej redukcję ryzyka względnego progresji choroby o 50% (p < 0,001) w porównaniu z chemioterapią. Wyniki badania Keynote-024 stanowiły podstawę do rejestracji pembrolizumabu w monoterapii w I linii w IV stopniu zaawansowania NDRP. Uzyskane rezultaty potwierdziły przewagę pembrolizumabu w zakresie OS z uzyskaniem mediany 30 miesięcy w porównaniu z 14,2 miesiąca w ramieniu z chemioterapią [5]. Na wyniki nie miał wpływu duży odsetek chorych z ramienia kontrolnego (54%), którzy otrzymali pembrolizumab po progresji podczas chemioterapii. Podobnie jak w przypadku innych leków wpływających na immunologiczne mechanizmy kontroli odpowiedzi komórkowej, częstość występowania częściowych i całkowitych remisji po pembrolizumabie nie przekraczała 46%. U osób, u któ-

rych uzyskano obiektywną odpowiedź ocenioną według kryteriów RECIST 1.1, czas jej trwania był wielokrotnie dłuższy niż w wypadku chemioterapii.

Profil działań niepożądanych związanych z leczeniem odpowiadał obserwacjom z badań wcześniejszych faz. Działania niepożądane zaobserwowano u 75% chorych, a częstość występowania toksyczności w co najmniej 3. stopniu nasilenia była niemal dwukrotnie mniejsza niż w ramieniu kontrolnym z chemioterapią (26,6% wobec 53,3%). W grupie otrzymującej pembrolizumab działania niepożądane związane z immunoterapią wystąpiły u 29% chorych, a w stopniu 3. i wyższym — u 10% chorych. Działania niepożądane były przyczyną przerwania leczenia u 7% pacjentów otrzymujących pembrolizumab i u 10% osób z ramienia kontrolnego.

W przeprowadzonej ocenie jakości życia u chorych leczonych pembrolizumabem zaobserwowano wydłużenie czasu do nasilenia objawów związanych z rakiem płuca i lepszą jakość życia niż u chorych otrzymujących chemioterapię [6].

Badanie Keynote-042

Obowiązujące wskazania rejestracyjne dla monoterapii pembrolizumabem w I linii leczenia NDRP dotyczą chorych, u których stwierdza się ekspresję PDL-1 na powierzchni 50% ocenianych komórek nowotworowych. Ocena skuteczności pembrolizumabu w I linii leczenia chorych z rozpoznaniem NDRP i ekspresją PDL-1 w przynajmniej 1% komórek była przedmiotem badania III fazy Keynote-042. Wyniki badania są prezentowane w oryginalnej publikacji [7].

Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią

U podstaw teoretycznych skojarzenia immunoterapii z chemioterapią leży prawdopodobnie synergistyczne działanie z terapią anty-PD1 oraz anty-PDL-1 poprzez wpływ na odpowiedź komórkową. Chemioterapia zmniejsza aktywność regulatorowych komórek T, zwiększa prezentację antygenów nowotworowych przez komórki APC (*antigen-presenting cells*) limfocytom w ramach głównego układu zgodności tkankowej (MHC, *major histocompatibility complex*) klasy II [8, 9] oraz zwiększa ekspresję PDL-1 na komórkach nowotworowych [10].

Badanie I/II fazy Keynote-021 [11]

Badanie Keynote-021 było jednym z pierwszych wielokohortowych badań fazy I/II, w którym analizowano skojarzenie immunoterapii z chemioterapią u chorych na NDRP. Do trzech kohort zakwalifikowano łącznie 74 nieleczonych wcześniej chorych z rozpoznaniem NDRP w stadium zaawansowanym bez aberracji genów *EGFR* lub *ALK*. Plan leczenia zakładał skojarzenie pembrolizumabu w dawce 2 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc. co 3 tygodnie z chemioterapią dobraną w zależności od typu histologicznego (karboplatyna i paklitaksel w ramach kohorty A — dowolne utkanie histologiczne, karboplatyna, paklitaksel oraz bewacyzumab w ramach kohorty B — rak niepłaskonabłonkowy, karboplatyna i pemetreksed w ramach kohorty C — rak niepłaskonabłonkowy). Leczenie kontynuowano do 4 cykli, a następnie podawano w leczeniu podtrzymującym: w ramach kohorty A — pembrolizumab, w ramach kohorty B — pembrolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem, w ramach kohorty C — pembrolizumab z pemetreksedem.

W badaniach obrazowych w zależności od ramienia obiektywną odpowiedź, ocenianą według kryteriów RECIST 1.1 przez centralny niezależny ośrodek radiologiczny, uzyskano u 48–75% chorych. Wartości ORR wyniosły — odpowiednio — 48, 56 i 75% u chorych leczonych w ramach kohort A, B i C. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi we wszystkich kohortach były utrata włosów, osłabienie i nudności. Zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. wystąpiły u 40–46% chorych. Największą aktywność przeciwnowotworową zaobserwowano w grupie chorych na niepłaskonabłonkowego raka płuca otrzymujących pembrolizumab z pemetreksedem i karboplatyną, w której obiektywną korzyść uzyskano u 17 spośród 24 badanych (71%), a mediana PFS wyniosła 10,2 miesiąca. W tej grupie nie stwierdzono korelacji między odpowiedzią na leczenie a ekspresją PDL-1, przyjmując za punkt odcięcia wyniku dodatniego dla PDL-1 wybarwienie 1% komórek [12].

W II fazie badania Keynote-021 oceniono 123 chorych z rozpoznaniem niepłaskonabłonkowego raka płuca w stadium zaawansowania IIIB lub IV bez mutacji *EGFR* lub rearanżacji genu *ALK*. Chorzy otrzymywali losowo karboplatynę z pemetreksedem wyłącznie lub w skojarzeniu z pembrolizumabem w stałej dawce 200 mg, podawanym co 3 tygodnie. Dozwolone było leczenie podtrzymujące pembrolizumabem i pemetreksedem w zależności od przydzielonego ramienia oraz procedura *crossover* po progresji w grupie otrzymującej chemioterapię.

Obiektywną odpowiedź, stanowiącą pierwszoplanowy cel badania, uzyskano u 55% chorych otrzymujących immunoterapię w skojarzeniu z chemioterapią i u 29% chorych poddanych standardowej chemioterapii.

Ekspresja PDL-1

Nie wykazano różnic w odsetku obiektywnych odpowiedzi u chorych z ekspresją PDL-1 < 1% wobec PDL-1 ≥ 1%, wykazano natomiast zdecydowanie wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi u chorych z ekspresją PDL-1 ≥ 50%. Obiektywną odpowiedź uzyskało tylko 26% chorych z ekspresją < 50% wobec 80% chorych z ekspresją PDL-1 ≥ 50%.

Przeżycie wolne od progresji choroby było o 4 miesiące dłuższe u chorych leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samodzielnie chemioterapią.

Działania niepożądane

Działania niepożądane leczenia skojarzonego prowadziły do przerwania leczenia u 10% chorych i u 13% otrzymujących samą chemioterapię. Częstość występowania wszystkich działań niepożądanych w obydwu ramionach była podobna, natomiast ryzyko wystąpienia toksyczności w stopniu co najmniej 3. było większe dla leczenia skojarzonego (39% wobec 26% chorych).

Badania III fazy

Badanie Keynote-189 [13]

Wyniki badań wcześniejszych faz, wskazujące na poprawę skuteczności leczenia po zastosowaniu skojarzenia immunoterapii z chemioterapią, wymagały potwierdzenia w badaniu III fazy. Sześciuset szesnastu chorych dotychczas nieleczonych z powodu niepłaskonabłonkowego raka płuca w IV stopniu zaawansowania, bez mutacji w genach *EGFR* i *ALK*, przydzielono losowo do grupy otrzymującej chemioterapię w skojarzeniu z pembrolizumabem lub do grupy otrzymującej chemioterapię w skojarzeniu z placebo. Status PDL-1 nie był czynnikiem kwalifikującym do badania. Możliwe było leczenie podtrzymujące pemetreksedem oraz w ramieniu z immunoterapią także pembrolizumabem lub placebo.

Wskaźniki OS i PFS u chorych otrzymujących immunoterapię wraz z chemioterapią zawierającą pochodną platyny i pemetreksed były istotnie lepsze niż w grupie otrzymującej jedynie chemioterapię (tab. 1). Mimo podobnej częstości występowania działań niepożądanych w stopniu 3. i wyższym w grupie otrzymującej pembrolizumab więcej osób przerwało leczenie z powodu toksyczności (13,8% wobec 7,9%), w tym także działań niepożądanych związanych z immunoterapią. Korzyści w zakresie poprawy przeżycia dotyczyły wszystkich analizowanych grup chorych i były niezależne od stanu ekspresji PDL-1. Częstość obiektywnych odpowiedzi była wyższa w grupie otrzymującej pembrolizumab (47,6% wobec 18,9%), jednak największą różnicę zaobserwowano w populacji z ekspresją PDL-1 \geq 50%.

Badanie Keynote-407 [14]

Podobne badanie przeprowadzono w populacji 559 chorych na płaskonabłonkowego raka płuca, którzy losowo otrzymywali karboplatinę z paklitakselem w połączeniu z pembrolizumabem lub placebo. Do badania kwalifikowano chorych niezależnie od stanu ekspresji PDL-1. Połączenie chemioterapii z pembrolizumabem umożliwiło poprawę OS o 4,6 miesiąca i PFS o 1,6 miesiąca (tab. 1). Poprawa przeżycia dotyczyła wszystkich analizowanych grup, jednak najlepsze wyniki w zakresie PFS zaobserwowano w grupie z ekspresją PDL-1 \geq 50% (8,0 miesięcy wobec 4,2 miesiąca). Działania niepożądane w stopniu co najmniej 3. wystąpiły u 69,8% chorych w grupie z pembrolizumabem i u 68,2% z grupy kontrolnej. Skojarzenie pembrolizumabu z chemioterapią było związane z większym ryzykiem przerwania leczenia z powodu toksyczności (13,3% wobec 6,4% w grupie otrzymującej chemioterapię). Działania niepożądane związane z immunoterapią wystąpiły u niemal 30% otrzymujących chemioterapię z pembrolizumabem, a u 11% z nich stopień nasilenia wyniósł co najmniej 3. W grupie otrzymującej skojarzenie chemioterapii z placebo wystąpiło odpowiednio 8,6% wszystkich działań niepożądanych i 3% działań niepożądanych w stopniu co najmniej 3.

Na podstawie wyników badań Keynote-189 i Keynote-407 Europejska Agencja Leków zarejestrowała skojarzenie pembrolizumabu z chemioterapią u chorych na niepłaskonabłonkowego i płaskonabłonkowego raka płuca. Rejestracja dotyczy chorych niezależnie od stopnia ekspresji PDL-1. U chorych na niepłaskonabłonkowego raka płuca należy wykluczyć obecność mutacji *EGFR* lub rearanżacji genu *ALK*, a leczenie może być prowadzone w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pemetreksed i pochodną platyny. Skojarzenie pembrolizumabu z karboplatiną i paklitakselem lub nab-paklitakselem jest wskazaniem rejestracyjnym u chorych na zaawansowanego raka płaskonabłonkowego.

Podsumowanie

Zastosowanie immunoterapii za pomocą przeciwciał ukierunkowanych na punkty kontroli odpowiedzi komórkowej stanowi istotny postęp w leczeniu chorych na NDRP. Pembrolizumab jest jedynym przeciwciałem anty-PD-1 zarejestrowanym do leczenia I linii chorych w IV stopniu zaawansowania NDRP. Zastosowanie pembrolizumabu zarówno w monoterapii w grupie chorych z wysoką ekspresją ligandu PDL-1, jak i w połączeniu z chemioterapią wpływa na wydłużenie OS. Największą korzyść z leczenia odnosi około 20–30% chorych, a optymalny czynnik predykcyjny dla immunoterapii nadal nie został zdefiniowany. Ze względu na odmienny mechanizm działania immunoterapii należy pamiętać o przeciwwskazaniach do zastosowania tej metody leczenia oraz o możliwych działaniach niepożądanych, które w niewielkiej grupie chorych mogą mieć poważne skutki.

Piśmiennictwo

1. Wojas-Krawczyk K, Krawczyk P. Przeciwciała monoklonalne przeciw immunologicznym punktom kontroli w leczeniu chorych na nowotwory. *Onkol Prak Klin.* 2015; 11: 76–86.
2. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. KEYNOTE-001 Investigators. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015; 372(21): 2018–2028, doi: [10.1056/NEJMoa1501824](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501824), indexed in Pubmed: [25891174](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25891174/).
3. Garon EB, Hellmann MD, Rizvi NA, et al. Five-year overall survival for patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with pembrolizumab: results from the phase I KEYNOTE-001 study. *J Clin Oncol.* 2019; 37(28): 2518–2527, doi: [10.1200/JCO.19.00934](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00934), indexed in Pubmed: [31154919](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31154919/).
4. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(19): 1823–1833, doi: [10.1056/NEJMoa1606774](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774), indexed in Pubmed: [27718847](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27718847/).
5. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, 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): 537–546, doi: [10.1200/JCO.18.00149](https://doi.org/10.1200/JCO.18.00149), indexed in Pubmed: [30620668](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30620668/).
6. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(12): 1600–1609, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30690-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30690-3), indexed in Pubmed: [29129441](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29129441/).
7. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. KEYNOTE-042 Investigators. 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): 1819–1830, doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)32409-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32409-7), indexed in Pubmed: [30955977](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30955977/).
8. Zitvogel L, Galluzzi L, Smyth MJ, et al. Mechanism of action of conventional and targeted anticancer therapies: reinstating immunosurveillance. *Immunity.* 2013; 39(1): 74–88, doi: [10.1016/j.immuni.2013.06.014](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.06.014), indexed in Pubmed: [23890065](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23890065/).
9. Galluzzi L, Buqué A, Kepp O, et al. Immunological effects of conventional chemotherapy and targeted anticancer agents. *Cancer Cell.* 2015; 28(6): 690–714, doi: [10.1016/j.ccell.2015.10.012](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2015.10.012), indexed in Pubmed: [26678337](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26678337/).
10. Peng J, Hamanishi J, Matsumura N, et al. Chemotherapy induces programmed cell death-ligand 1 overexpression via the nuclear factor- κ B to foster an immunosuppressive tumor microenvironment in ovarian cancer. *Cancer Res.* 2015; 75(23): 5034–5045, doi: [10.1158/0008-5472.CAN-14-3098](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-3098), indexed in Pubmed: [26573793](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26573793/).

11. Gadgeel SM, Stevenson JP, Langer CJ, et al. Pembrolizumab and platinum-based chemotherapy as first-line therapy for advanced non-small-cell lung cancer: Phase 1 cohorts from the KEYNOTE-021 study. *Lung Cancer*. 2018; 125: 273–281, doi: [10.1016/j.lungcan.2018.08.019](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.08.019), indexed in Pubmed: [30429032](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30429032/).
12. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, et al. KEYNOTE-021 investigators. 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): 1497–1508, doi: [10.1016/S1470-2045\(16\)30498-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30498-3), indexed in Pubmed: [27745820](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27745820/).
13. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378(22): 2078–2092, doi: [10.1056/NEJMoa1801005](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005), indexed in Pubmed: [29658856](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29658856/).
14. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379(21): 2040–2051, doi: [10.1056/nejmoa1810865](https://doi.org/10.1056/nejmoa1810865).