

World Conference on Lung Cancer 2020: нове у лікуванні місцево-поширеного/метастатичного НДРЛ

На початку 2021 р. у Сингапурі відбулася World Conference on Lung Cancer 2020, у ході якої серед іншого було розглянуто питання терапії місцево-поширеного/метастатичного недрібноклітинного раку легень (НДРЛ). Рак легень є однією з найпоширеніших причин смерті від онкологічних захворювань у всьому світі. Хіміотерапія на основі платини історично була стандартом лікування I лінії для пацієнтів на пізніх стадіях НДРЛ, особливо без мутацій *EGFR* та *ALK3-5*. Однак розвиток онкології та поява імунотерапевтичних препаратів, спрямованих на рецептори запрограмованої смерті клітин-1 (programmed cell death-1 — PD-1) значно розширила терапевтичні можливості щодо лікування пацієнтів із місцево-поширеним/метастатичним НДРЛ. Показано, що цей підхід може значно покращити клінічні результати лікування порівняно зі стандартними схемами хіміотерапії [1]. Наразі онкологи мають на вибір три основні терапевтичні стратегії при лікуванні пацієнтів з місцево-поширеним/метастатичним НДРЛ без чутливих мутацій: тільки імунотерапія, комбінація імунотерапія + імунотерапія або комбінація імунотерапія + хіміотерапія. Тож, яким чином зробити цей вибір? У цьому контексті є цікавими результати двох досліджень ефективності пембролізумабу — KEYNOTE-189 та KEYNOTE-042, результати яких були представлені в ході World Conference on Lung Cancer 2020.

Ключові слова: НДРЛ; пембролізумаб; загальна виживаність; виживаність без прогресування хвороби; World Conference on Lung Cancer.

Пембролізумаб є гуманізованим моноклональним антибіотомом, що блокує взаємодію між рецептором запрограмованої смерті клітин-1 (programmed cell death-1 — PD-1), та лігандами рецептора запрограмованої смерті клітин-1 і -2 (programmed cell death-ligand-1, -2 — PD-L1, PD-L2), запускаючи інгібування імунної відповіді, опосередкованої PD-1, включаючи протипухлинну імунну відповідь. Зв'язування PD-L1 і PD-L2 із рецептором PD-1, що міститься у Т-клітинах, інгібує проліферацію Т-клітин і продукцію цитокінів. Активізація PD-1 ліганда відбувається у деяких пухлинах, і передача сигналів цим шляхом може спричиняти гальмування активного Т-лімфоцитарного контролю пухлин [2, 3].

У дослідженні KEYNOTE-189 вивчалася ефективність застосування пембролізумабу разом з пеметрекседом та платиновмісними препаратами порівняно з лише хіміотерапією через 4 роки спостереження, а в KEYNOTE-042 ефективність застосування пембролізумабу у якості першої лінії терапії порівнювалася із хіміотерапією на основі препаратів платини у пацієнтів з місцево-поширеним/метастатичним НДРЛ. Ці дослідження дають відповіді на питання, чи доцільно використовувати імунотерапію окремо або краще надати перевагу комбінації імунотерапії та хіміотерапії, та які фактори впливають на прийняття рішення. Далі будуть наведені результати KEYNOTE-189 та KEYNOTE-042.

KEYNOTE-189 — РЕЗУЛЬТАТИ 4 -РІЧНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ: ПЕМБРОЛІЗУМАБ ТА ХІМІОТЕРАПІЯ ПЕМЕТРЕКСЕДОМ У КОМБІНАЦІЇ З ПЛАТИНОВМІСНИМИ ПРЕПАРАТАМИ ПОРІВНЯНО З ХІМІОТЕРАПІЄЮ ПЕМЕТРЕКСЕДОМ У КОМБІНАЦІЇ З ПЛАТИНОВМІСНИМИ ПРЕПАРАТАМИ У ТЕРАПІЇ МЕТАСТАТИЧНОГО НДРЛ

У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні III фази KEYNOTE-189, у якому вивчалася ефективність пембролізумабу та хіміотерапії пеметрекседом у комбінації з платиновмісними препаратами, було продемонстровано значне покращення загальної виживаності (ЗВ) та виживаності без прогресування (ВБП) захворювання порівняно з плацебо у пацієнтів з раніше нелікованим метастатичним неплоскоклітинним недрібноклітинним раком легень (НДРЛ) без чутливих мутацій у генах *EGFR/ALK*, та незалежно від рівня експресії PD-L1. Далі буде наведено результати дослідження через приблизно 4 роки спостереження [4].

Пацієнтів рандомізували (2:1) на дві групи: перша група отримувала пембролізумаб у дозі 200 мг внутрішньовенно, друга — плацебо протягом 35 циклів лікування (2 роки). Усі пацієнти отримували пеметрексед та карбоплатин або цисплатин на вибір дослідника протягом 4 циклів з подальшою підтримуючою терапією пеметрекседом. Лікування тривало до рентгенологічного прогресування захворювання або неприпустимої токсичності. Перехід з плацебо в комбінації з хіміотерапією на монотерапію пембролізумабом був дозволений після прогресування захворювання. Пацієнти, у яких спостерігалися стабілізація захворювання або покращення на початковому етапі лікування або після переходу на пембролізумаб, а потім погіршення у будь-який час протягом періоду спостереження, могли отримувати пембролізумаб у якості другого курсу лікування (17 циклів). Основними кінцевими точками були ЗВ та ВБП.

У ході дослідження було рандомізовано 616 осіб: група пембролізумабу включала 410 пацієнтів, група плацебо — 206 хворих. Медіана часу від рандомізації до збору даних (28 серпня 2020 р.) становила 46,3 (41,8–54,1) міс. 84 пацієнти (40,8%), рандомізовані до контрольної групи, перейшли на монотерапію пембролізумабом у ході дослідження. Показники ефективності наведені в табл. 1. Медіана (95% ДІ) ЗВ становила 22,0 міс (19,5–24,5) для групи, що отримувала пембролізумаб та хіміотерапію пеметрекседом у комбінації з платиновмісними препаратами порівняно з 10,6 міс (8,7–13,6) у групі, що отримувала плацебо та хіміотерапію пеметрекседом у комбінації з платиновмісними препаратами (відносний ризик (ВР) 0,60; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,50–0,72). Частота ЗВ за 3 роки становила 31,3% для групи, що отримувала пембролізумаб та хіміотерапію пеметрекседом у комбінації з платиновмісними препаратами, порівняно з 17,4% у групі, що отримувала плацебо та хіміотерапію пеметрекседом у комбінації з платиновмісними препаратами. Медіана (95% ДІ) ВБП становила 9,0 міс (8,1–10,4) для групи, що отримувала пембролізумаб та хіміотерапію пеметрекседом у комбінації з платиновмісними препаратами порівняно з 4,9 міс (4,7–5,5) у групі, що отримувала плацебо та хіміотерапію пеметрекседом у комбінації з платиновмісними препаратами (ВР, 0,50; 95% ДІ 0,41–0,59). Побічні реакції 3–5-го ступеня спостерігалися у 72,1% пацієнтів у групі, що отримувала пембролізумаб та хіміотерапію пеметрекседом у комбінації з платиновмісними препаратами та у 67,3% хворих у групі, що отримувала плацебо та хіміотерапію пеметрекседом у комбінації з платиновмісними

препаратами. Серед 56 пацієнтів, які отримали 35 циклів (2 роки) пембролізумабу, у 49 (87,5%) була зафіксована об'єктивна відповідь (повна відповідь, n=6; часткова відповідь, n=43), а у 7 (12,5%) відмічалася стабілізація захворювання. На момент збору даних 45 пацієнтів (80,4%) були живими (28 — без прогресування захворювання), а 2-річна ЗВ після завершення 35 циклів становила 79,6%. Після збору даних 7 пацієнтів розпочали лікування пембролізумабом у якості другого курсу.

Таким чином, приблизно через 4 роки спостереження застосування пембролізумабу та хіміотерапії пеметрекседом у комбінації з платиновмісними препаратами продовжувало забезпечувати переваги щодо ЗВ та ВБП порівняно з хіміотерапією пеметрекседом у комбінації з платиновмісними препаратами у пацієнтів з раніше нелікованим метастатичним неплоскоклітинним НДРЛ без чутливих мутацій *EGFR/ALK*, незалежно від експресії PD-L1. Пацієнти, які отримували 35 циклів пембролізумабу, мали довготривалу відповідь, і більшість з них були живими на етапі збору даних. Токсичність терапії була керованою. Пембролізумаб з хіміотерапією пеметрекседом у комбінації з платиновмісними препаратами залишається стандартною терапією для пацієнтів з нещодавно діагностованим метастатичним неплоскоклітинним НДРЛ.

3-РІЧНА ЗАГАЛЬНА ВИЖИВАНІСТЬ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ KEYNOTE-042: ПЕМБРОЛІЗУМАБ У ЯКОСТІ ПЕРШОЇ ЛІНІЇ ТЕРАПІЇ У ПОРІВНЯННІ ІЗ ХІМІОТЕРАПІЄЮ НА ОСНОВІ ПРЕПАРАТІВ ПЛАТИНИ PD-L1-ПОЗИТИВНОГО МІСЦЕВО-ПОШИРЕНОГО/МЕТАСТАТИЧНОГО НДРЛ

У дослідженні KEYNOTE-042 було показано, що пембролізумаб суттєво покращує ЗВ у порівнянні із хіміотерапією на основі препаратів платини в якості першої лінії терапії місцево-поширеного/метастатичного НДРЛ без чутливих мутацій *EGFR/ALK* з показником PD-L1 (TPS) $\geq 1\%$ [5]. Було представлено оновлені дані KEYNOTE-042 після спостереження протягом >3 років від моменту рандомізації, включаючи дослідницький аналіз часу до прогресування після наступних ліній терапії (ВБП2). Також наводяться дані щодо пацієнтів, які пройшли 35 циклів терапії пембролізумабом та тих, хто отримував другий курс лікування.

Пацієнтів рандомізували у співвідношенні 1:1 у дві групи: хворі отримували пембролізумаб у дозі 200 мг кожні 3 тиж протягом 35 циклів або хіміотерапію також 1 раз на 3 тиж протягом 4–6 циклів з не обов'язковою підтримкою із застосуванням пеметрекседу (тільки при неплоскоклітинному НДРЛ). Рандоміза-

Таблиця 1. Результати щодо ефективності лікування в популяції, що пройшла рандомізацію та отримали хоча б один курс терапії, та за підгрупами, визначеними відповідно до рівня PD-L1 за шкалою пропорції пухлини (tumor proportion score – TPS)^a

	Пацієнти, що пройшли рандомізацію та отримали хоча б один курс терапії, n=616	TPS $\geq 50\%$, n=202	TPS 1-49%, n=186	TPS <1%, n=190
ЗВ ВР (95% ДІ) ^b	0,60 (0,50–0,72)	0,71 (0,50–1,00)	0,66 (0,47–0,93)	0,52 (0,37–0,72)
Трирічна ЗВ ^a , %	31,3 порівняно з 17,4	43,7 порівняно з 30,0	28,3 порівняно з 17,2	23,3 порівняно з 5,3
ВБП ВР (95% ДІ) ^{b, c}	0,50 (0,41–0,59)	0,36 (0,26–0,49)	0,54 (0,39–0,76)	0,68 (0,49–0,93)
ВБП2 ВР (95% ДІ) ^{b, c, d}	0,52 (0,43–0,63)	0,55 (0,39–0,77)	0,59 (0,42–0,83)	0,49 (0,35–0,68)
Рівень об'єктивної відповіді ^e , %	48,3 порівняно з 19,9	62,1 порівняно з 25,7	50,0 порівняно з 20,7	33,1 порівняно з 14,3
Медіана тривалості відповіді ^{b, c} , міс	12,6 порівняно з 7,1	15,1 порівняно з 7,1	13,6 порівняно з 7,6	10,8 порівняно з 7,8

^aВсі результати – це пембролізумаб та хіміотерапія пеметрекседом у комбінації з платиновмісними препаратами порівняно з плацебо та хіміотерапія пеметрекседом у комбінації з платиновмісними препаратами.

^bОцінка виживаності за Капланом – Мейером.

^cЗа RECIST, версія 1.1, шляхом сліпої незалежної централізованої оцінки.

^dВБП2 визначали як час від рандомізації до другого/наступного прогресування пухлини (за оцінкою дослідника згідно з RECIST, версія 1.1) у ході наступної лінії лікування або до смерті.

Таблиця 2. Ефективність застосування пембролізумабу d порівнянні із хіміотерапією у різних груп пацієнтів щодо рівня PD-L1 TPS $\geq 50\%$

	PD-L1 TPS $\geq 50\%$		PD-L1 TPS $\geq 20\%$		PD-L1 TPS $\geq 1\%$	
	Пембролізумаб (n=299)	Хіміотерапія (n=300)	Пембролізумаб (n=413)	Хіміотерапія (n=405)	Пембролізумаб (n=637)	Хіміотерапія (n=637)
Медіана ЗВ ^{a, b} , міс (95% ДІ)	20,0 (15,9–24,2)	12,2 (10,4–14,6)	18,0 (15,5–21,5)	13,0 (11,6–15,3)	16,4 (14,0–19,6)	12,1 (11,3–13,3)
ВР (95% ДІ)	0,68 (0,57–0,82)		0,75 (0,64–0,88)		0,80 (0,71–0,90)	
3-річна ЗВ ^a , % (95% ДІ)	31,3 (26,1–36,6)	18,4 (14,2–23,0)	28,3 (24,1–32,8)	18,8 (15,1–22,8)	25,3 (22,0–28,7)	16,7 (13,8–19,7)
Медіана ВБП ^{a, b, c} , міс (95% ДІ)	6,5 (5,9–8,6)	6,5 (6,2–7,6)	6,2 (5,1–7,4)	6,8 (6,3–8,1)	5,5 (4,3–6,2)	6,8 (6,4–7,7)
ВР (95% ДІ)	0,85 (0,72–1,02)		0,95 (0,82–1,10)		1,05 (0,93–1,18)	
3-річна ВБП ^a , % (95% ДІ)	14,5 (10,5–19,0)	5,3 (3,0–8,7)	13,2 (10,0–16,9)	4,7 (2,7–7,5)	11,0 (8,6–13,7)	4,1 (2,6–6,2)
Медіана ВБП2 ^{a, d} , міс (95% ДІ)	15,0 (11,6–19,2)	10,1 (8,9–11,2)	12,9 (10,9–15,5)	10,2 (9,0–11,3)	11,3 (10,1–12,9)	9,3 (8,6–10,2)
ВР (95% ДІ)	0,62 (0,52–0,74)		0,66 (0,57–0,77)		0,73 (0,65–0,82)	
Рівень об'єктивної відповіді ^e , % (95% ДІ)	39,1 (33,6–44,9)	32,3 (27,1–37,9)	33,2 (28,6–37,9)	29,1 (24,8–33,8)	27,3 (23,9–31,0)	26,7 (23,3–30,3)
Медіана тривалості об'єктивної відповіді ^a , міс (95% ДІ)	27,3 (2,1+ до 56,0+)	10,8 (1,8+ до 49,6+)	22,3 (2,1+ до 56,0+)	10,8 (1,8+ до 49,6+)	22,3 (2,1+ до 56,0+)	8,4 (1,8+ до 49,6+)

«+» Вказує на відсутність прогресування захворювання на момент останньої оцінки.

^aОцінка виживаності за Капланом – Мейером.

^bЗВ та ВБП розраховувалися від моменту рандомізації.

^cЗа RECIST, версія 1.1, шляхом сліпої незалежної централізованої оцінки.

^dВБП2 визначали як час від моменту рандомізації до подальшого прогресування захворювання після початку нової протипухлинної терапії або смерті з будь-якої причини, залежно від того, що сталося раніше.

ція була стратифікована за регіонами (Східна Азія та не-Східна Азія), результатами гістологічних досліджень (плоскоклітинний та непласкоклітинний рак), показниками загального стану онкологічного хворого за шкалою Східної об'єднаної онкологічної групи (Eastern Cooperative Oncology Group — ECOG) (0 проти 1) та PD-L1 TPS ($\geq 50\%$ проти 1–49%). У якості первинної кінцевої точки було обрано ЗВ у групах, заздалегідь визначених відповідно до рівнів TPS (≥ 50 ; ≥ 20 та $\geq 1\%$). Вторинні кінцеві точки включали ВБП, рівень об'єктивної відповіді та показники профілю безпеки. Пацієнти, рандомізовані у групу, що отримувала пембролізумаб, які завершили 35 циклів лікування та у яких спостерігалася стабілізація захворювання або покращення перебігу або які припинили лікування після підтвердженої повної відповіді на лікування, могли отримувати другий курс терапії пембролізумабом після прогресування захворювання, якщо були дотримані критерії прийнятності.

У ході дослідження було рандомізовано 1274 пацієнти (пембролізумаб, $n=637$; хіміотерапія, $n=637$). Станом на 21 лютого 2020 р. медіана часу від рандомізації до моменту збору даних становила 46,9 (35,8–62,1) міс. Результати, отримані в ході дослідження, наведені у табл. 2. Побічні реакції 3–5-го ступеня, пов'язані з лікуванням, відмічали у 120 (18,9%) пацієнтів, що отримували пембролізумаб, порівняно з 256 пацієнтами (41,6%) у групі хіміотерапії. 102 пацієнти пройшли 35 циклів (~2 роки) терапії пембролізумабом. У 86 зі 102 (84,3%) пацієнтів була зафіксована повна ($n=2$) або часткова відповідь ($n=84$). На момент аналізу 80 зі 102 (78,4%) пацієнтів були живими. Однорічна ЗВ після завершення 35 циклів становила 91,1% у пацієнтів з PD-L1 TPS $\geq 1\%$. Серед 26 пацієнтів, які отримували пембролізумаб у якості другого курсу терапії рівень об'єктивної відповіді після початку лікування другим курсом становив 15,4% (у всіх було відмічено часткову відповідь), а частота контролю захворювання (повна відповідь + часткова відповідь + стабілізація перебігу захворювання) становила 76,9%. 21 з 26 (80,8%) пацієнтів були живими після моменту збору даних.

Таким чином, під час довготривалого спостереження монотерапія першого ряду пембролізумабом продовжувала демонструвати покращення результатів ЗВ, рівня об'єктивної відповіді та ВБП2 у порівнянні з хіміотерапією на основі платини у пацієнтів з місцево-поширеним/метастатичним PD-L1-позитивним НДРЛ без чутливих мутацій *EGFR/ALK*. При цьому профіль безпеки був керованим. Пацієнти, які пройшли 35 циклів терапії пембролізумабом, мали стійку відповідь на лікування, і проведення другого курсу терапії пембролізумабом було пов'язане з протипухлинною активністю. Ці висновки свідчать на користь застосування пембролізумабу в якості першої лінії терапії у пацієнтів з місцево-поширеним/метастатичним PD-L1-позитивним НДРЛ без чутливих мутацій *EGFR/ALK*.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(6), 394–424.
- Amrane, K., Geier, M., Corre, R., Léna, H., Léveillé, G., Gadby, F.,... & Gouva, S. (2020). First-line pembrolizumab for non-small cell lung cancer patients with PD-L1 $\geq 50\%$ in a multicenter real-life cohort: The PEMBREIZH study. *Cancer Medicine*, 9(7), 2309–2316.
- Peters, S., Kerr, K. M., & Stahel, R. (2018). PD-1 blockade in advanced NSCLC: a focus on pembrolizumab. *Cancer treatment reviews*, 62, 39–49.
- Gray, J., Rodríguez-Abreu, D., Powell, S. F., Hochmair, M. J., Gadgeel, S., Esteban, E.,... & Garassino, M. C. (2021). FP13.02 Pembrolizumab + Pemetrexed-Platinum vs Pemetrexed-Platinum for Metastatic NSCLC: 4-Year Follow-up From KEYNOTE-189. *Journal of Thoracic Oncology*, 16(3), S224.
- Cho, B. C., Wu, Y., Lopes, G., Kudaba, I., Kowalski, D. M., Turna, H. Z.,... & Mok, T. S. K. (2021). FP13. 04 KEYNOTE-042 3-Year Survival Update: 1L Pembrolizumab vs Platinum-Based Chemotherapy for PD-L1+ Locally Advanced/Metastatic NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*, 16(3), S225–S226.

World Conference on Lung Cancer 2020:

новое в лечении местно-распространенного/метастатического НМРЛ

В начале 2021 г. в Сингапуре состоялась World Conference on Lung Cancer 2020, в ходе которой среди прочего были рассмотрены вопросы терапии местно-распространенного/метастатического немелкоклеточного рака легких (НМРЛ). Рак легкого является одной из самых распространенных причин смерти от онкологических заболеваний во всем мире. Химиотерапия на основе платины исторически была стандартом лечения первой линии для пациентов на поздних стадиях НМРЛ, особенно без мутаций *EGFR* и *ALK3-5*. Однако развитие онкологии и появление иммунотерапевтических препаратов, действие которых направлено на рецепторы запрограммированной смерти клеток-1 (programmed cell death-1 — PD-1) значительно расширило терапевтические возможности лечения пациентов с местно-распространенным/метастатическим НМРЛ. Показано, что этот подход может значительно улучшить клинические результаты лечения по сравнению со стандартными схемами химиотерапии [1]. Сейчас онкологи имеют на выбор три основные терапевтические стратегии при лечении пациентов с местно-распространенным/метастатическим НМРЛ без чувствительных мутаций: только иммунотерапия, комбинация иммунотерапия + иммунотерапия или комбинация иммунотерапия + химиотерапия. Каким же образом сделать этот выбор? В этом контексте интересными являются результаты двух исследований эффективности пембролизумаба — KEYNOTE-189 и KEYNOTE-042, результаты которых были представлены в ходе World Conference on Lung Cancer 2020.

Ключевые слова: НМРЛ; пембролизумаб; общая выживаемость; выживаемость без прогрессирования болезни; World Conference on Lung Cancer.

World Conference on Lung Cancer 2020: New in the treatment of advanced/metastatic NSCLC

In early 2021, Singapore hosted the World Conference on Lung Cancer 2020, which addressed, among other things, the treatment of advanced / metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). Lung cancer is one of the most common causes of death from cancer worldwide. Platinum-based chemotherapy has historically been the standard first-line treatment for patients with advanced NSCLC, especially those without the *EGFR* and *ALK3-5* mutations. However, the development of oncology and the emergence of immunotherapeutic drugs targeting programmed cell death-1 (PD-1) receptors have significantly expanded the therapeutic options for treating patients with advanced/metastatic NSCLC. It has been shown that this approach can significantly improve clinical outcomes of treatment compared to standard chemotherapy regimens [1]. Currently, oncologists have three main therapeutic strategies to choose from when treating patients with advanced / metastatic NSCLC without susceptible mutations: immunotherapy alone, immunotherapy + immunotherapy combinations, or immunotherapy + chemotherapy combinations. How do you make this choice? In this context, the results of two studies of the efficacy of pembrolizumab — KEYNOTE-189 and KEYNOTE-042, are interesting, the results of which were presented during the World Conference on Lung Cancer 2020.

Key words: NSCLC; pembrolizumab; overall survival; survival without disease progression; World Conference on Lung Cancer.