

Pembrolizumab v liečbe nemalobunkového karcinómu pľúc

Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer

Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al.

N Engl J Med. 2015 Apr 19. [Epub ahead of print]

Abstrakt

Ciel: Zhodnotili sme účinnosť a bezpečnosť inhibície PD-1 (programmed cell death 1, programovanej bunkovej smrti 1) pembrolizumabom u pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc, zaradených do štúdie fázy I. Tiež sme sa snažili definovať a overiť úroveň expresie hladiny PD-1 ligandu (PD-L1), ktorá súvisí s pravdepodobnosťou klinického benefitu.

Metódy: Zaradili sme 495 pacientov, ktorí dostávali pembrolizumab (v dávke 2 mg alebo 10 mg na kilogram telesnej hmotnosti každé 3 týždne, alebo 10 mg na kilogram každé 2 týždne), buď do „tréningovej skupiny“ (182 pacientov), alebo do „validačnej skupiny“ (313 pacientov). PD-L1 expresiu sme hodnotili v nádorových vzorkách pomocou imunohistochemického vyšetrenia, s výsledkami uvedenými ako percento nádorových buniek s farbením pre membránové PD-L1 (proporčné skóre). Odpoveď sa posúdila každých 9 týždňov centrálnym hodnotením.

Výsledky: Bežné vedľajšie účinky pripisovane pembrolizumabu, únava, svrbenie, a zníženie chuti do jedla, sa vyskytovali bez zjavnej závislosti od dávky alebo schémy liečby. V celej skupine pacientov bola miera objektívnej odpovede 19,4 % a stredná doba trvania odpovede 12,5 mesiaca. Stredná doba prežitia bez progresie bola 3,7 mesiaca a medián celkového prežitia bol 12,0 mesiacov. PD-L1 expresia aspoň v 50 % nádorových buniek bola vybraná ako cut-off hodnota z „tréningovej skupiny“. Vo „validačnej skupine“ bola u pacientov s proporčným skóre aspoň 50 % miera odpovedí na liečbu 45,2 %. V celej skupine pacientov s proporčným skóre aspoň 50 % bol medián času do progresie ochorenia 6,3 mesiaca, medián celkového prežitia nebol dosiahnutý.

Záver: Pembrolizumab mal prijateľný profil vedľajších účinkov a preukázal protinádorovú aktivitu u pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc. PD-L1 expresia na prínajmenšom 50 % nádorových buniek korelovala so zlepšenou účinnosťou pembrolizumabu. (Funded by Merck, KEYNOTE-001 ClinicalTrials.gov number, NCT01295827)

Komentár

Vývoj nových cieľených liekov, respektíve nových foriem imunoterapie so zameraním na inhibíciu PD-1, je aktuálne v centre pozornosti aj pri nemalobunkovom karcinóme pľúc (NSCLC). Nedávno bolo publikované oznámenie o registrácii nivolumabu FDA v USA pri pokročilom skvamocelulárnom karcinóme pľúc na základe výsledkov štúdie CHECKMATE-057, predčasne ukončenej vzhľadom na preukaznú prevahu ramena s nivolumabom (1). Navyše, niekoľko ďalších liekov z tejto skupiny je veľmi sľubných. Aktuálna práca o výsledkoch pembrolizumabu je zaujímavá z viacerých hľadísk. Bola publikovaná 19. apríla 2015 na konferencii AACR (American Association for Cancer Research) a súčasne v prestížnom medzinárodnom časopise (2, 3). Ide o najväčší súbor pacientov (n = 495) s pokročilým NSCLC v štúdiu s inhibítorom PD-1 a o prvú štúdiu, ktorá jednoznačne preukázala závislosť medzi expresiou PD-L1 a výsledkami liečby inhibítorom PD1. V skupine pacientov s PD-L1 expresiou prínajmenšom na 50 % nádorových buniek, liečených v 1. línii, boli docielené najlepšie výsledky a krivka celkového prežitia v tejto skupine (n = 20) po 16 mesiacoch sledovania zaujme, myslím, každého, kto sa čo len okrajovo zaoberá karcinómom pľúc – ide

totiž, okrem jedného malého zlomu o horizontálnu čiaru na úrovni takmer 100 %... (3).

Myslím aj, že čitateľov Onkológie určite upúta celý článok v NEJM i abstrakty konferencie z AACR 2015. Okrem iného je v abstraktoch ďalší mimoriadny výsledok v hrudnej onkológii – docielený pembrolizumabom pri malígnom mezotelióme (4), ale ako sa hovorí, o tom – potom.

Literatúra

1. FDA expands approved use of Opdivo (nivolumab) to treat lung cancer. Available from: <<http://www.drugs.com/newdrugs/fda-expands-approved-opdivo-nivolumab-lung-cancer-4179.html>>.
2. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Efficacy of pembrolizumab (MK-3475) and relationship with PD-L1 expression in patients with non-small cell lung cancer: Findings from KEYNOTE-001. AACR Annual Meeting 2015. Abstract CT104. Available from: <<http://www.abstractsonline.com/Plan/AbstractPrintView.aspx?mID=3682&sKey=3171368d-7633-4bfb-b1f8-7c6b5038762e&cKey=fd53186d-28c9-43d6-901b-b03605bb87bb>>.
3. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015 Apr 19. [Epub ahead of print].
4. Alley EW, Molife RL, Santoro A, et al. Clinical safety and efficacy of pembrolizumab (MK-3475) in patients with malignant pleural mesothelioma: Preliminary results from KEYNOTE-028. AACR Annual Meeting 2015. Abstract CT103. Available from: <<http://www.abstractsonline.com/Plan/ViewAbstract.aspx?mID=3682&sKey=3171368d-7633-4bfb-b1f8-7c6b5038762e&cKey=6c8d8e8c-c521-4a0b-9705-e737819336dd&mKey=19573a54-ae8f-4e00-9c23-bd6d62268424>>.

Doc. MUDr. Peter Beržinec, CSC.

Onkologické oddelenie
Špecializovaná nemocnica
sv. Svorada Zobor
Kláštorská 134, 949 88 Nitra
berzinec@snzobor.sk

