

Imūnterapijas loma agrīna plaušu vēža ārstēšanā

Guntars Ķiecis, onkoloģijas ķīmijterapijas rezidents, Paula Stradiņa KUS Onkoloģijas klīnika un Liepājas reģionālā slimnīca, Latvijas onkologu ķīmijterapiju asociācijas biedrs

Jeļizaveta Kuzmina, onkoloģe, ķīmijterapeite, Latvijas onkologu ķīmijterapeitu asociācijas biedre, ESMO biedre

Plaušu vēzis – aktualitāte, skrīnings

Novembris ir plaušu vēža izpratnes veicināšanas mēnesis, tāpēc vēlējamies aktualizēt jaunumus tieši plaušu vēža ārstēšanā. Plaušu vēzis nemainīgi, gadu no gada ir vadošais nāves cēlonis onkoloģijā abiem dzimumiem, gan Latvijā, gan pasaulē. Pēc Pasaules Veselības organizācijas datiem plaušu vēzis ir bijis nāves cēlonis 1,8 miljoniem pacientu kalendārajā gadā (2020. gads). [1]

Šajā rakstā vēlamies vērst uzmanību uz jaunākajiem pētījumiem, kas ietekmē ārstēšanas taktiku agrīna plaušu vēža ārstēšanā. Šo pētījumu rezultātā gan Eiropas (ESMO), gan ASV (NCCN) jaunākajās vadlīnijās agrīna plaušu vēža ārstēšanā ir iekļauta imūnterapija.

Rakstā apskatīsim aktuālāko agrīna nesīkšūnu plaušu vēža ārstēšanā. Nesīkšūnu plaušu vēzis sastāda ~85% no visiem plaušu vēža gadījumiem (plaušu adenokarcinomas, plakanšūnu plaušu vēzis un lielo šūnu karcinoma).

Pēc ASV datiem ap 45% plaušu vēža gadījumu tiek atklāti I–III stadijā, kad slimība ir potenciāli izārstējama, bet ~55% gadījumu

slimība ir metastātiska. [2]

Arī pēc SPKC datiem 2017. gadā 25% plaušu vēža pacienti tika diagnosticēti I un II stadijā, savukārt, jau sākotnēji metastātiska slimība sastopama vairāk nekā 40% gadījumu. [3]

Diagnosticējot plaušu vēzi jau metastātisku (IV stadija), pacientu prognoze ir sliktā. Piecu gadu dzīvildze šiem pacientiem literatūrā svārstās no 5 līdz 9%, savukārt mediānā dzīvildze ir zemāka par 1 gadu. [4,5,6]

Tādēļ agrīnai diagnostikai ir būtiska loma plaušu vēža mirstības mazināšanai. Plaušu vēža skrīnings ar zemas devas datortomogrā-

fiju ir arī iekļauts Eiropas Vēža uzveikšanas plānā, un arī Latvijā šobrīd norit darbs pie agrīna plaušu vēža diagnostikas algoritma izstrādes, kuram jāstājas spēkā 2024. gadā. Plaušu vēža skrīnings ir pierādījis savu efektivitāti vairākos plašos pētījumos ASV un Eiropā. Piemēram, *Nelson* (Beļģija/Nīderlande) pētījumā pēc 10 gadu novērošanas plaušu vēža skrīnings ar zemas devas datortomogrāfiju samazināja mirstību no plaušu vēža par 24%. (Papildus par plaušu vēža skrīningu un diagnostiku skatīt žurnāla “Latvijas Ārsts” 2023. gada februāra rakstu.) [2,7,8,9]

Tabula

	Neoadjuvanti	Adjuvanti
Definīcija	Terapija pirms operācijas	Terapija pēc operācijas
Mērķis	Samazina audzēja izmērus Uzlabo operācijas iznākumu Samazina recidīva risku	Iznīcina atlikušās audzēja šūnas organismā Samazina recidīva risku
Priekšrocības	Var novērot audzēja reakciju uz terapiju Uzlabo ķirurģu spēju radikāli izoperēt audzēju	Ātrāk iespēja veikt operāciju Pirms operācijas nav medikamentozas terapijas blakņu riska, kas var atlikt operāciju
Trūkumi	Atliek operācijas laiku (tālākas izplatības riski)	Pacientam novājināts stāvoklis pēc operācijas, var būt grūti saņemt terapiju

Agrīns plaušu vēzis (ārstēšana līdz šim)

Plaušu vēža ārstēšanā izšķiroša loma ir komandas darbam un uz pacientu vērstai pieejai. Terapijas taktiku izšķir vairāki faktori:

- audzēja novietojums attiecībā pret blakusstruktūrām;
- audzēja izmērs;
- izplatība limfmezglos;
- pacienta veselības stāvoklis;
- operācijas riski.

Pēc šiem kritērijiem tiek lemts par labu ķirurģiskai ārstēšanai, staru terapijai vai sistēmiskai terapijai. Lielākajā daļā gadījumu pacientiem ar I un II stadijas, un daļā gadījumu arī IIIA stadijas plaušu vēža primārā ārstēšanas metode ir operācija.

Tomēr pat agrīnam (I–IIIA stadija) plaušu vēzim 5 gadu laikā pēc operācijas recidīva risks var sasniegt līdz pat 60% gadījumu. Un aptuveni 2/3 no šiem recidīviem notiek pirmo 2 gadu laikā. Uz to ir vērstas rīcības, lai pacientus pasargātu no slimības recidīva un iespējami pagarinātu dzīves ilgumu.

I stadijas plaušu vēža pacienti tiek aktīvi novēroti (regulāras ārsta apskates un radioloģiskie izmeklējumi). Šādā veidā iespējams agrīni diagnosticēt plaušu vēža recidīvu un ātrāk uzsākt ārstēšanu, kas uzlabo kopējo

dzīvildzi. Savukārt, ieguvums no adjuvantas ķīmijterapijas šai pacientu grupai kopumā nav pierādījis dzīvildzes ieguvumus. [10,11,12,13]

Pacientiem ar II un IIIA stadijas plaušu vēzi pēc operācijas tiek nozīmēta adjuvanta ķīmijterapija, lai samazinātu recidīva risku. Visbiežāk ārstēšanā tiek pielietoti 4 kursi platinus saturoša ķīmijterapija (visbiežāk cisplatīns) kombinācijā ar vēl kādu no medikamentiem (pemetrekseds, gemcitabīns, paclitaksels vai docetaksels), atkarībā no audzēja histoloģijas. [14,15]

Pacientiem ar plaušu vēzi agrīnā stadijā adjuvanta ķīmijterapija pēc ķirurģiskas ārstēšanas vidēji uzlabo 5 gadu dzīvildzi par ~5%, kas onkoloģijā ir nozīmīgs, tomēr kopumā nepietiekams ieguvums. [16,17,18,19]

Arī neoadjuvanta ķīmijterapija pirms plaušu vēža operācijas ir pētīta, biežāk IIIA stadijas audzējiem. Pētījumos aprakstītie klīniskie ieguvumi, definēti kā pilna patoloģiska remisija svārstās no 4,6 līdz 9,5%, savukārt, vidēji 3 gadu dzīvildzi sasniedz 30–35%. Vidējais 5 gadu dzīvildzes ieguvums, izmantojot neoadjuvanta ķīmijterapiju plaušu vēža ārstēšanā, ir ~4–5% visās agrīnā plaušu vēža grupās, kas nenodrošina klīnisko pārākumu, ja lietota vien adjuvanta ķīmijterapija.

Balstoties uz šiem pētījumiem un praksē ie-

gūtajiem rezultātiem, diemžēl neoadjuvanta ķīmijterapija agrīnā plaušu vēža ārstēšanā līdz šim nav plaši pielietota un netiek rekomendēta ārstēšanas vadlīnijās klīniskās efektivitātes trūkuma dēļ. [20,21,22]

Neoadjuvanta un adjuvanta ķīmijterapijai ir dažādi mērķi, ieguvumi un trūkumi.

Būtiskākās atšķirības starp neoadjuvanta un adjuvanta terapiju ir apskatītas tabulā.

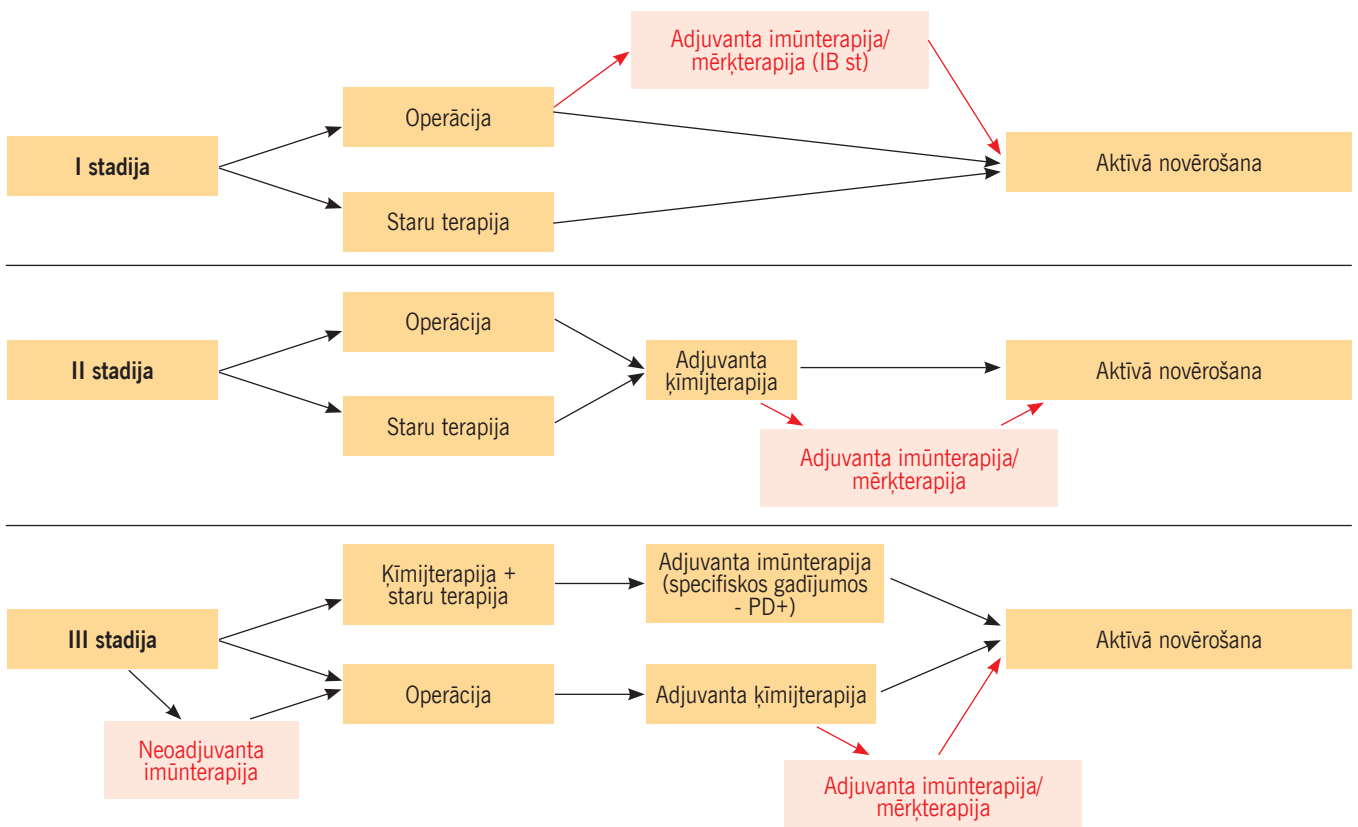
Vienkāršots nemetastātiska nesīkšūnu plaušu vēža algoritms apskatāms 1. attēlā, balstīts uz *NCCN* nesīkšūnu plaušu vēža vadlīniju ārstēšanas bāzes. [37] Ar sarkanu atzīmētas aktualitātes, kas tiek apskatītas šajā rakstā.

Imūnterapija un mērķterapija

Plaušu vēža ārstēšanā un dzīvildzes uzlabošanā būtiskas izmaiņas ir ieviesusi imūnterapija un mērķterapija. Vispirms tās pētītas un pierādītas pacientiem ar metastātisku slimību, ko nevar izoperēt un izārstēt. Nu jau mūsdienīga metastātiska plaušu vēža ārstēšana nav iedomājama bez šiem medikamentiem.

Arī Latvijā pacienti ar metastātisku nesīkšūnu plaušu vēzi un specifiskām onkogēnām mutācijām (piemēram, *EGFR*, *ALK* un *ROS*) var saņemt mērķterapiju, savukārt pacienti ar metastātisku nesīkšūnu plaušu vēzi (bez pie-

1. attēls | Nemetastātiska nesīkšūnu plaušu vēža ārstēšanas algoritms



rādītām *EGFR* vai *ALK* mutācijām) var saņemt ārstēšanu ar imūnterapiju – monoterapijā vai kombinācijā ar ķīmijterapijas medikamentiem (atkarībā no PD-L1 ekspresijas un audzēja histoloģiskā apakštipa).

Audzēji pastiprināti ekspresē PD-L1 ligandus (*programmed death ligands 1*) uz savas virsmas, tādējādi saistoties ar T limfocītos ekspresēto PD1 receptoru un inhibējot T limfocīta dabīgo reakciju svešas šūnas atpazīšanā – šādi audzējs maskējas no imūnsistēmas šūnām. Imūnterapijas medikamenti lielākoties darbojas kā PD1 vai PDL1 inhibitori, kas neļauj šīm audzēja šūnām “maskēties” no T limfocītiem un audzēja šūnas iet bojā.

Ar laboratoriskiem testiem var noteikt šo receptoru vai ligandu ekspresiju audzēja šūnās, kas norāda uz imūnterapijas paredzamo efektivitāti.

Imūnterapijas efektivitāte atkarībā no PD-L1 ekspresijas ir analizēta daudzos pētījumos. Piemēram, pētījums, kurā apkopoti dati par 11 pētījumiem, 3981 pacients saņēma dažādus imūnterapijas medikamentus, bet 3227 pacienti saņēma ķīmijterapiju.

Pacientu grupu analīze pierādīja, ka imūnterapija pagarināja kopējo dzīvildzi par 26% PD-L1 >1% jeb PD-L1 pozitīvas ekspresijas grupā un par 37% PD-L1 ≥50% jeb augstas ekspresijas grupā, bet neiegūva statistiski nozīmīgus pierādījumus par ieguvumu PD-L1 <1% jeb zemas ekspresijas grupā. Arī bez progresijas dzīvildze bija par 17% garāka PD-L1 >1% grupā un par 32% garāka PD-L1 ≥50% grupā, bet PD-L1 <1% grupā neiegūva statistiski nozīmīgus pierādījumus. Tādēļ šī PD-L1 ekspresija kalpo gan kā terapijas izvēles, gan kā prognostisks marķieris. [39]

Vadoties pēc iepriekšējiem rezultātiem,

imūnterapija tika pētīta arī agrīna plaušu vēža ārstēšanā un tās efektivitāte ir pierādīta jau vairākos plašos pētījumos.

IMpower010 pētījumā pacientiem pēc operācijas un plātīnu saturošas ķīmijterapijas tika salīdzināts atezolizumabs (1200 mg ik 3 nedēļas, 1 gadu) pret placebo. Atezolizumaba pievienošana terapijā samazināja slimības recidīva risku par 21% visās pacientu grupās, par 34% pacientu grupā, kam audzēja un apkārt esošas imūnšūnas uz savas virsmas izvirzīja speciālus receptorus, kas norāda uz potenciālo imūnterapijas efektivitāti, attiecīgi PD-L1 receptorus. Savukārt, nozīmīgākais ieguvums ir pacientu grupā, kam PD-L1 ekspresija ir izteikti augsta (> 50%), kur tas samazina recidīva risku par 57% (HR 0,43, CI 95% 0,26–0,71). (skat. 2. attēlu) Receptoru klātbūtni audzēja paraugā nosaka ar speciāla testa sistēmu, ko jau ilgstoši izmanto praksē.

Savukārt, kopējās dzīvildzes (PDL1 ≥50% grupā, bez *EGFR* un *ALK* mutācijām) rādītāji, salīdzinot Atezolizumab ar kontroles grupu, ir apskatāmi 3. attēlā. Stratificētais nāves riska samazinājums 4 gadu novērošanas periodā bija par 58%. Turklāt 9 no 10 pacientiem vēl ir dzīvi trīs gadus pēc terapijas pabeigšanas. [23,24,25,26]

Eiropā (*EMA*) 2022. gadā ir reģistrējusi Atezolizumab ārstēšanai II un III stadijas plaušu vēža pacientiem ar augstu PDL1 ekspresiju (≥50%). [27,28]

Arī Latvijā, sākot ar 2023. gada 1. oktobri atezolizumabs ir iekļauts kompensējamo zāļu sarakstā – adjuvantā terapijā pēc pilnīgas audzēja rezekcijas un plātīnu saturošas ķīmijterapijas pacientiem ar nesīkšņu plaušu vēzi (C34) ar augstu recidīva risku un PD-L1 augstu ekspresiju jeb ≥50% bez

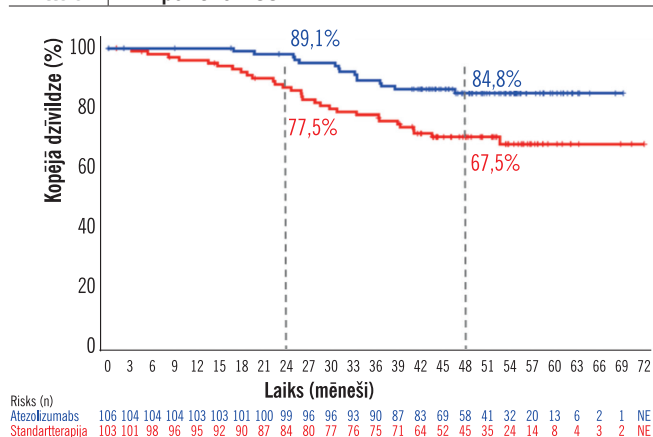
EGFR vai *ALK* mutācijām. Tā ir iepriekš aprakstītā pacientu grupa, kuriem progresijas riski ievērojami samazinās tieši lietojot atezolizumabu, pamatojoties uz *IMpower010* pētījuma rezultātiem. [38]

PEARLS/KEYNOTE-091 pētījumā pacientiem ar IB–IIIA stadijas plaušu vēzi pēc operācijas un ķīmijterapijas tika pievienots pembrolizumabs 200 mg ik 3 nedēļas 1 gadu salīdzināts ar placebo. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar pembrolizumabu (neskatoties uz PD-L1 statusu), statistiski ievērojami palielinājās laiks bez slimības recidīva par 11,6 mēnešiem (53,6 mēneši salīdzinājumā ar 42 mēnešiem placebo grupā). Pētījums turpinās, bet medikaments jau ir iekļauts ASV ārstēšanas vadlīnijās agrīna (II–III stadijas) plaušu vēža pacientiem. Kas līdzšinējos pētījumos pembrolizumabu atšķir no atezolizumaba. Pembrolizumabam vērojams statistiski un klīniski nozīmīgs ieguvums pacientiem ar PD-L1 ekspresiju 1–49%, bet šobrīd nav sasniegti statistiski ticams ieguvums tieši augstas PD-L1 (≥50%) ekspresijas grupā. [29, 38]

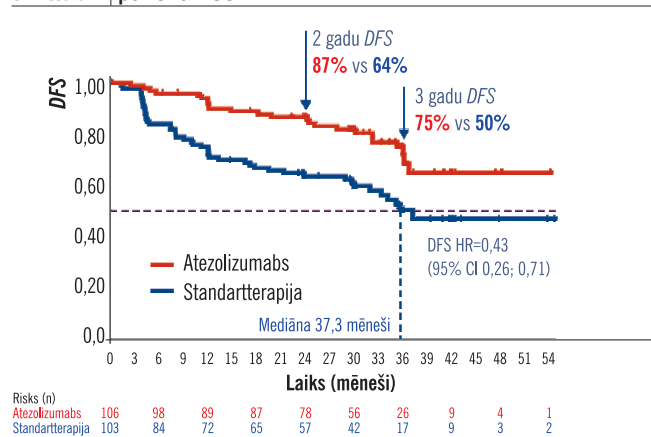
Atsevišķa pacientu grupa ir pacienti ar specifiskām, onkogēnām plaušu vēža mutācijām. Viena no biežākajām šāda tipa mutācijām ir epidermālā augšanas faktora receptora (*epidermal growth factor receptor – EGFR*) kodējošā gēnā. Eiropas populācijā ~10–20% pacientu ar plaušu adenokarcinomu ir ar šo specifisko mutāciju. Šajā grupā biežāk ietilpst jauni cilvēki, sievietes, nesmēķētāji.

2020. gada oktobrī *NEJM* publicētajā *ADAURA* pētījumā tika pierādīta adjuvantā terapija ar osimertinību (80 mg 1 reizi dienā) pacientiem ar IB–IIIA stadijas plaušu vēzi un *EGFR* mutācijām (19 eksona delēcija, 21 eksona L858R). Pēc 24 mēnešu novērošanas 89% pacientu osimertinība grupā un tikai

2. attēls Dzīvildze bez slimības (DFS) pacientiem ar NSŠPV ar augstu recidīva risku, kuru audzējā PD-L1 ekspresija ir ≥50% audzēja šūnā (AS) un kuriem nav *EGFR* mutants vai *ALK* pozitīvs NSSPV



3. attēls Kopējā dzīvildze (OS) pacientiem ar NSŠPV ar augstu recidīva risku, kuru audzējā PD-L1 ekspresija ir ≥50% audzēja šūnā (AS) un kuriem nav *EGFR* mutants vai *ALK* pozitīvs NSSPV



52% placebo grupā bija bez progresijas, pēc 48 mēnešiem bez progresijas dzīvildze bija 73% pret 38%. Pateicoties šiem datiem, osimertinibs ir iekļauts gan Eiropas, gan ASV agrīna plaušu vēža vadlīnijās attiecīgai pacientu grupai. [30,31,32]

Imūnterapijas pielietošana tiek aktīvi pētīta arī pirmsoperācijas etapā. Ir vairāki pētījumi ar dažādiem imūnterapijas medikamentiem, un no vairākiem trešās fāzes pētījumiem jau ir iegūtas pozitīvas atziņas. *Checkmate* 816 pētījumā salīdzināja 3 kursus platīna bāzes neoadjuvantu ķīmijterapiju pret 3 kursiem ar nivolumabu un platīna bāzes neoadjuvantu ķīmijterapiju IB–IIIA stadijas nesīkšūnu plaušu vēža pacientu. Kā primārie mērķkritēriji izvirzīti dzīvildze bez slimības pazīmēm un pilna patoloģiska remisija. Nivolumaba pievienošana neoadjuvantai ķīmijterapijai palielināja laiku bez progresijas par 10,8 mēnešiem (no 20,8 mēnešiem placebo grupā līdz 31,6 mēnešiem nivolumaba grupā). Pilna patoloģiska remisija tika novērota 24% gadījumu nivolumaba grupā, salīdzinot ar tikai 2,2% gadījumu placebo grupā.

ASV vadlīnijas (NCCN) pacientiem ar audzēja izmēru >4 cm vai pozitīviem (malīgiem) limfmezgliem (N+) piedāvā izvēlēties šo ārstēšanas taktiku – neoadjuvanta terapijas kombināciju ar nivolumabu un platīnu saturēšu ķīmijterapiju.

Arī imūnterapijas pielietošana perioperatīvi ir sniegusi ievērojamus rezultātus.

NADIM II pētījumā tika salīdzināta ne-

oadjuvanta ķīmijterapija pret neoadjuvantu ķīmijterapiju kombinācijā ar nivolumabu perioperatīvi (3 kursi neoadjuvanti ar ķīmijterapiju un 1 gads adjuvanti postoperatīvi) pacientiem ar IIIA stadijas nesīkšūnu plaušu vēzi. Pacienti, kuri saņēma nivolumabu sasniegta pilnu patoloģisku remisiju 36,2% gadījumu, salīdzinot ar 6,8% grupā tikai ar ķīmijterapiju. Tas nozīmē, ka vairāk nekā trešdaļai pacientu operācijas brīdī audzējs bija izzudis un histoloģiski nebija novērojams operācijas materiālā.

Izteikts ieguvums bija vērojams arī bez progresijas un kopējās dzīvildzes rādītājos. Pēc 24 mēnešiem kopējā dzīvildze bija 84,7% imūnterapijas grupā pret 63,4% ķīmijterapijas grupā. Novērojot pacientus 26,1 mēnesi, bez progresijas dzīvildze nivolumaba grupā bija 66,6% pret 42,3% ķīmijterapijas grupā. [33,34,35]

Kopsavilkums

Vajadzība pēc jaunām terapijas iespējām agrīna plaušu vēža ārstēšanā ir augsta. Ja bijām pieraduši, ka, skatoties uz agrīnu plaušu vēzi – to primāri operēja un pēc tam aktīvi novēroja vai deva platīna bāzes adjuvantu ķīmijterapiju, tad pēdējo gadu iegūtie pozitīvie dati neizbēgami ieviesīs savas korekcijas pacientu ārstēšanā.

Pienākot pozitīviem rezultātiem par pētījumiem, laika gaitā klīniskajā praksē ienāk arī jauni medikamenti. Mainās arī paradigmas

par kādas lokalizācijas audzēja ārstēšanu.

Vēža heterogenitātes dēļ viena kopīga ārstēšanas metode var nebūt pietiekami efektīva, neatkarīgi – vai tā ir operācija, ķīmijterapija, imūnterapija vai mērķterapija – katrai no tām ir savas priekšrocības atšķirīgās pacientu un audzēja tipu apakšgrupās.

Ievērojama loma precīzā pacienta ārstēšanā saglabāsies profesionālam, multidisciplināram konsilijam, cieši torakālo ķirurgu, onkologu ķīmijterapeitu, patologu un molekulāro biologu, ģenētiķu sadarbībai. Jau šobrīd īpaši precīzai jābūt pacientu atlasei, kuriem indicēta adjuvanta imūnterapija vai mērķterapija, savukārt, kuri būs ieguvēji no neoadjuvanta vai perioperatīvas imūnterapijas pielietošanas, lai pieņemtu lēmumu par atbilstošāko ārstēšanu.

Adjuvanta imūnterapijas pielietošana būtiski neizmainītu līdzšinējo perioperatīvo taktiku, bet neoadjuvanta imūnterapijas gadījumā gan būtu nepieciešams mērķtiecīgi noteikt PDL1 ekspresiju, *EGFR* un ALK mutācijas biopsijas materiālā, kā arī arvien biežāk apsvērt pielietot plašākas biomolekulārās testēšanas iespējas, savlaicīgai gēnu mutāciju jeb izmaiņu noteikšanai, atbilstošākās ārstēšanas taktikas izvēlei. Gadījumos, kad biopsija nav pieejama bronhoskopijas vai transkutānas biopsijas ceļā, tas nozīmētu atkārtotu operāciju pēc diagnostiskas operācijas, iespējami lielāku gaidīšanas laiku līdz terapijai, lielāku personāla noslodzi, kā arī perioperatīvos riskus pacientam.

Literatūra

- World Health Organization. (n.d.). Cancer. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- Medscape. (n.d.). Non-Small Cell Lung Cancer. <https://emedicine.medscape.com/article/279960-overview>
- LSM.LV. (n.d.). Bronhu un plaušu ļaundabīgs audzējs pirmajā vietā mirstības ziņā. [https://www.lsm.lv/raksts/zinas/latvija/bronhu-un-plausu-ļaudabigs-audzējs-pirmaja-vieta-mirstības-zina.a335231/](https://www.lsm.lv/raksts/zinas/latvija/bronhu-un-plausu-ļaudabigs-audzējs-pirmaja-vieta-mirstibas-zina.a335231/)
- American Cancer Society. (n.d.). Lung Cancer Survival Rates. <https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>
- Cancer Research UK. (n.d.). Lung Cancer Survival. <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/lung-cancer/survival>
- WebMD. (n.d.). <https://www.webmd.com/lung-cancer/lung-cancer-survival-rates>
- Likumi.lv. (n.d.). Par veselības aprūpes pakalpojumu uzlabošanas plānu onkoloģijas jomā 2022-2024 gadam [https://likumi.lv/ta/id/333775-par-veselības-aprupes-pakalpojumuuzlabosanas-planu-onkoloģijas-joma-20222024-gadam](https://likumi.lv/ta/id/333775-par-veselibas-aprupes-pakalpojumuuzlabosanas-planu-onkologijas-joma-20222024-gadam)
- European Commission. (n.d.). EU Commission Press Release on Lung Cancer. https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_22_7548
- Translational Lung Cancer Research. (n.d.). <https://tlcr.amegroups.org/article/view/50916/html>
- JAMA Oncology. (n.d.). <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2770263>
- PubMed Central. (n.d.). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7061059/>
- Journal of Clinical Oncology. (n.d.) <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.19.02748>
- Video-Assisted Thoracic Surgery. (n.d.). <https://vats.amegroups.org/article/view/7558/html>
- Cancer Medicine. (n.d.). <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cam4.5791>
- PubMed Central. (n.d.). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8861763/#r6-3577135>
- ASCO Publications. (n.d.). https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/EDBK_358995
- PubMed. (n.d.). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25870801/>
- PubMed. (n.d.). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14736927/>
- PubMed. (n.d.). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16945766/>
- Annals of Oncology. (n.d.). [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(19\)42150-9/fulltext](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(19)42150-9/fulltext)
- PubMed. (n.d.). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19861907/>
- ASCO Publications. (n.d.). https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/EDBK_358995
- Annals of Oncology. (n.d.). [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(23\)00764-0/fulltext](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(23)00764-0/fulltext)
- Onclive. (n.d.). <https://www.onclive.com/view/adjuvant-atelozolzumab-approaches-eu-approval-for-high-risk-nscl-with-pd-1-of-50->
- PubMed. (n.d.). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34555333/>
- ESMO Oncology News. (n.d.). [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(23\)00764-0/fulltext](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(23)00764-0/fulltext)
- ESMO Oncology News. (n.d.). <https://www.esmo.org/oncology-news/ema-recommends-extension-of-therapeutic-indications-for-atelozolzumab>
- Medscape Reference. (n.d.). <https://reference.medscape.com/drug/tecentriq-atelozolzumab-1000098>
- The Lancet Oncology. (n.d.). [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(22\)00518-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(22)00518-6/fulltext)
- New England Journal of Medicine. (n.d.). <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2027071>
- Journal of Clinical Oncology. (n.d.). <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.22.02186>
- eUpdate – Early and Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Treatment Recommendations <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines-lung-and-chest-tumours/early-stage-and-locally-advanced-non-metastatic-non-small-cell-lung-cancer/eupdate-early-and-locally-advanced-non-small-cell-lung-cancer-nsclc-treatment-recommendations2>
- New England Journal of Medicine. (n.d.). <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2202170>
- New England Journal of Medicine. (n.d.). <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2215530>
- The ASCO Post. (n.d.). <https://ascopost.com/issues/september-25-2022/nadim-trial-neoadjuvant-chemoimmunotherapy-improved-survival-in-resectable-stage-iiia-nscl/>
- Medscape. (n.d.). <https://www.medscape.org/viewarticle/993868>
- NCCN, Non-small cell lung cancer guidelines. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
- The Role of Neoadjuvant and Adjuvant Immunotherapy in Resectable NSCLC. <https://dailynews.ascopubs.org/doi/role-neoadjuvant-and-adjuvant-immunotherapy-resectable-nscl-and-long>
- The association of PD-L1 expression with the efficacy of anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy and survival of non-small cell lung cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. <https://tlcr.amegroups.org/article/view/31044/>

TECENTRIQ adjuvantā terapijā: Jauna ārstēšanas iespēja pacientiem ar agrīnu NSSPV pēc tā pilnīgas rezekcijas

Pētījums IMpower010: Tecentriq (atezolizumab) monoterapijā adjuvantā ārstēšanā pieaugušiem pacientiem ar agrīnu NSSPV pēc tā pilnīgas rezekcijas un uz platinu balstītas ķīmijterapijas 1–4 cikliem ar augstu recidīva risku, kuru audzējā PD-L1 ekspresija ir $\geq 50\%$ audzēja šūnu (AŠ) un kuriem nav EGFR mutants vai ALK pozitīvs NSSPV¹

Zināms, ka NSSPV lielākajai daļai pacientu progresē piecu gadu laikā pēc tā pilnīgas rezekcijas²

Kaut arī ir saņemta ķīmijterapija adjuvantā ārstēšanā, aptuveni

Izdzīvošanas rādītāji rezecējama NSSPV gadījumā ir zemi³

Tikai aptuveni

60% pacientu ar vēzi II stadijā²



75% pacientu ar vēzi III stadijā²



pie dzīvo piecu gadu laikā pēc operācijas²

60% pacientu ar vēzi II stadijā³



30% pacientu ar vēzi III stadijā³



sasniedz piecu gadu dzīvildzi³

IMpower010: III fāzes, atklāts, daudzcentru, randomizēts pētījums⁴

Pēc ķīmijterapijas pabeigšanas (līdz 4 cikliem), pacienti saņēma TECENTRIQ adjuvantā terapijā aptuveni vienu gadu (1200 mg, 16 cikli ik pēc 3 nedēļām)⁴



Primārais efektivitātes mērķa kritērijs⁴

- pētnieku novērtēta dzīvildze bez slimības (DFS)

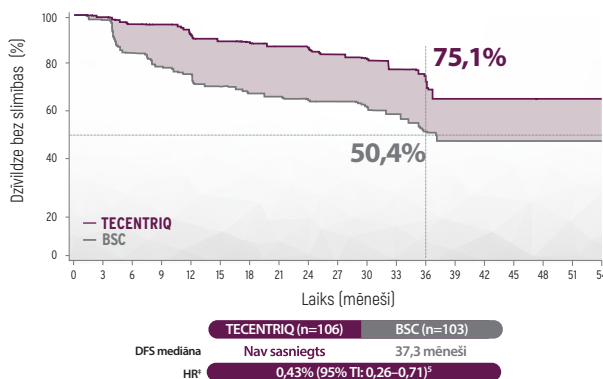
Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji⁴

- kopējā dzīvildze (OS) terapijas populācijā (ITT);
- DFS pacientiem ar augstu PD-L1 ekspresiju ($\geq 50\%$) ar II-IIIa* stadijas vēzi

Abās terapijas grupās sākotnējie raksturlielumi, tostarp histoloģija, slimības stadija un PD-L1 parametri, bija līdzīgi⁴

IMpower010 pētījumā tika sasniegts primārais efektivitātes mērķa kritērijs DFS⁴

TECENTRIQ adjuvantā terapijā uzrādīja vislielāko DFS ieguvumu salīdzinājumā ar piemērotāko atbalstošo aprūpi (BSC) pacientiem ar augstas PD-L1 ekspresijas ($\geq 50\%$), rezecētu II-IIIa stadijas NSSPV*, kuriem nav EGFR mutants vai ALK pozitīvs NSSPV (HR = 0,43).⁵



DFS

TECENTRIQ adjuvantā terapijā

par **57%**

SAMAZINĀJA slimības recidīva risku, salīdzinot ar BSC

augstas PD-L1 ekspresijas ($\geq 50\%$) pacientiem, kuriem tika veikta audzēja rezekcija NSSPV II-IIIa stadijā*, izņemot EGFR/ALK+ gadījumus⁴

DFS ieguvums bija līdzvērtīgs visās pacientu apakšgrupās, tai skaitā II un IIIa stadijas* vēža pacientiem⁵

Papildu jauni drošuma ziņojumi par zāļu Tecentriq lietošanu adjuvantā terapijā netika saņemti.¹

NSSPV – nesīkšūnu plaušu vēzis;
BSC – piemērotākā atbalstošā aprūpe; DFS – dzīvildze bez slimības; OS – kopējā dzīvildze; PD-L1 – programētās bojāejas ligands 1; EGFR – epidermālā augšanas faktora receptors; ALK – anaplastiskā limfomas kināze
Skatiet TECENTRIQ zāļu aprakstu, klikšķinot uz norādītās saites.
*II-IIIa stadija, TNM 8. izdevums; pacientu apakšgrupas – pacientu populācija ar PD-L1 $\geq 50\%$ audzēja šūnu, II-IIIa stadijas vēzi bez EGFR mutācijas vai ALK aberācijas, pacienti ar neplakanšūnu NSSPV, pacienti ar plakanšūnu NSSPV
† Kopējā dzīvildze pēc IIa-IIIb patoloģiskās stadijas saskaņā ar TNM 8. izdevumu; ‡ Nestratificēti.
Avoti: 1. TECENTRIQ (atezolizumab). Zāļu apraksts. 08.2023. 2. Pignon J-P et al; Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. J Clin Oncol. 2008; 26:3552-3559. 3. Goldstraw P et al; The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM Classification for lung cancer. J Thorac

Ocol. 2016;11(1):39-51. 4. Felip E et al; Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage II-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2021;398:1344-1357. 5. Felip E et al; Atezolizumab vs best supportive care in stage II-IIIa NSCLC with high PD-L1 expression: sub-analysis from the pivotal phase III IMpower010 study. Prezentācija sniegta: Eiropas Plaušu vēža kongressā 2022. gada 30. martā – 2. aprīlī.

Būtiskākā informācija atbilstoši zāļu aprakstam.¹
Zāļu nosaukums
Tecentriq 840 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Reģistrācijas apliecības numurs EU/1/17/1220/002
Tecentriq 1200 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Reģistrācijas apliecības numurs EU/1/17/1220/001
Terapeitiskās indikācijas
• Urtēlīja karcinoma (UK);
• Nesīkšūnu plaušu vēzis agrīnā stadijā (NSSPV);
• Metastātisks NSSPV;
• Sīkšūnu plaušu vēzis (SSPV);

• Trīskārši negatīvs krūts vēzis (TNKV);
• Hepatocelulāra karcinoma (HCC).
Devas un lietošanas veids – Tecentriq lietošana jāsāk un jāaizsargā ar slimību, kuriem ir pieredze vēža ārstēšanā. Terapija jāizvēlas, pamatojoties uz audzēja PD-L1 ekspresiju, kas noteikta izmantotajam validētajam testam. Ieteicamā Tecentriq deva ir vai nu 840 mg, ievadot intravenozi ik pēc divām nedēļām, 1200 mg, ievadot intravenozi ik pēc 3 nedēļām, vai 1680 mg, ievadot intravenozi ik pēc četrām nedēļām. Tecentriq paredzēts intravenozai lietošanai. Infūziju nedrīkst ievadīt straujas intravenozas injekcijas vai bolusa veidā. Tecentriq pirmā deva jāievada 60 minūtes. Ja pirmajai infūzijai ir laba panesamība, visas turpmākās infūzijas drīkst ievadīt 30 minūtes.
Izšķojamība – Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izšķojamību, ievadīto zāļu tirzniecības nosaukumam un sērijas numuram jābūt skaidri reģistrētam pacienta kartē.
Pilnu informāciju par Tecentriq lūdzu skatīt Tecentriq zāļu aprakstā <https://dati.zva.gov.lv/zalu-registrs/info/EU/1/17/1220/001>
Zāļu riska mazināšanas izglītīgošais materiāls – Pacienta kartīte – Arstam ar pacientu jāparunā ar Tecentriq terapiju saistītais risks. Pacientam jāizsmeļ pacienta kartīte un jānorāda, ka tā visu

laiku jānēsā līdzī. Skatīt sadaļu "Riskmazināšanas materiāli": <https://dati.zva.gov.lv/zalu-registrs/info/EU/1/17/1220/001>
Reklāmas devējs: SIA "Roche Latvija"
Miera iela 25, Rīga, LV-1001, +371 67039831.
info_latvija@roche.com.
Apstiprinājuma numurs: M-LV-0000807.
Sagatavots: 2023. gada oktobrī.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks: Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1 79639 Grenzach-Wyhlen, Vācija

Pilnu informāciju par Tecentriq lūdzu skatīt Tecentriq zāļu aprakstā <https://dati.zva.gov.lv/zalu-registrs/info/EU/1/17/1220/001>
Zāļu riska mazināšanas izglītīgošais materiāls – Pacienta kartīte – Arstam ar pacientu jāparunā ar Tecentriq terapiju saistītais risks. Pacientam jāizsmeļ pacienta kartīte un jānorāda, ka tā visu

laiku jānēsā līdzī. Skatīt sadaļu "Riskmazināšanas materiāli": <https://dati.zva.gov.lv/zalu-registrs/info/EU/1/17/1220/001>
Reklāmas devējs: SIA "Roche Latvija"
Miera iela 25, Rīga, LV-1001, +371 67039831.
info_latvija@roche.com.
Apstiprinājuma numurs: M-LV-0000807.
Sagatavots: 2023. gada oktobrī.

