

Nowości w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca – doniesienia z 17 Światowej Konferencji Raka Płuca (Wiedeń, 2016)

Adam PŁUŻAŃSKI

Centrum Onkologii

Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Od kilku lat obserwuje się stały postęp w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Wraz z odkrywaniem nowych potencjalnych celów terapeutycznych, leków ukierunkowanych molekularnie i immunoterapii wzrasta liczba chorych, u których odnotowuje się wieloletnie przeżycia w zaawansowanym stadium NDRP. Podczas 17 Światowej Konferencji Raka Płuca (WCLC) w Wiedniu w dniach 4–7 grudnia 2016 roku zaprezentowano liczne doniesienia dotyczące nowych leków ukierunkowanych molekularnie i immunoterapii z uwzględnieniem szczególnych sytuacji klinicznych.

U chorych ze stwierdzoną **mutacją aktywującą w genie EGFR** standardem leczenia jest zastosowanie inhibitora kinazy tyrozynowej (IKT) EGFR pierwszej (erlotynib, gefitynib) lub drugiej (afatynib) generacji, co umożliwia uzyskanie około 12 miesięcy czasu wolnego od progresji (PFS). Najczęstszy mechanizm oporności na IKT EGFR to wytworzenie mutacji oporności T790M. **Ozymertynib** jest IKT trzeciej generacji aktywnym w mutacji oporności T790M. W trakcie WCLC 2016 przedstawiono wyniki badania III fazy AURA 3 bezpośrednio porównującego skuteczność ozymertynibu ze standardową chemioterapią opartą na pochodnych platyny w połączeniu z pemetrekselem [1]. Do badania włączono 419 chorych z mutacją EGFR po leczeniu IKT, u których do progresji doszło w wyniku wytworzenia mutacji oporności T790M potwierdzonej w laboratorium centralnym. Ozymertynib istotnie wpłynął na wydłużenie ocenianego niezależnie PFS (HR – 0,30; 95% CI: 0,23–0,41) z 4,2 miesiąca w ramieniu z chemioterapią do 11 miesięcy. Jednocześnie zaobserwowano znaczne zwiększenie odsetka objektywnych

odpowiedzi z 31% do 71% (OR – 5,39; 95% CI: 3,47–8,48). W porównaniu ze standardową chemioterapią w ramieniu z ozymertynibem wystąpiło mniej działań niepożądanych w stopniu trzecim i wyższym.

Rearanżacja struktury genu ALK jest zaburzeniem molekularnym występującym u 1–5% chorych na NDRP, w którego terapii można zastosować leki ukierunkowane molekularnie. **Cerytynib** to inhibitor szlaku ALK zarejestrowany po niepowodzeniu leczenia kryzotynibem. Gilberto de Castro Jr zaprezentował wewnętrzną analizę badania ASCEND-4 u 376 dotychczas nieleczonych chorych z rearanżacją genu ALK losowo przydzielonych do grupy otrzymującej cerytynib lub standardową chemioterapię (pemetrekselem w połączeniu z cisplatyną lub karboplatiną) [2]. Stwierdzono istotną korzyść z zastosowania cerytynibu w postaci poprawy mediany PFS w porównaniu z chemioterapią (16,6 i 8,1 miesiąca, HR – 0,55; 95% CI: 0,42–0,73), zwiększenia odsetka objektywnych odpowiedzi (72,5% i 26,7%) i lepszej jakości życia. Obserwowane różnice dotyczyły wszystkich analizowanych podgrup, także chorych z obecnymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Brak istotnej statystycznie różnicy w przeżyciu całkowitym wynikał prawdopodobnie z dużego odsetka chorych (ponad 70%) otrzymujących inhibitor ALK po progresji na chemioterapii i niewielkiej liczby obserwacji kompletnych. Najbardziej nasilone działania niepożądane cerytynibu występowały w postaci biegunki, wymiotów i osłabienia. Pomimo tego leczenie z powodu toksyczności przerwało dwukrotnie mniej chorych niż w ramieniu z chemioterapią (5,3% i 11,4%). Trwają badania bezpośrednio porównujące zastosowanie nowych inhibitorów ALK z kryzotynibem w pierwszej linii leczenia. Przewagą nowych inhibitorów ALK wydaje się ich aktywność u chorych z przerzutami do OUN. Według wstępnych doniesień odsetek objektywnych odpowiedzi ognisk przerzutowych w OUN po zastosowaniu **alektynibu**, cerytynibu, **lorlatynibu** czy

brygatynibu przekracza 50% i jest wyższy niż u chorych leczonych kryzotynibem [3].

Przerzuty do OUN występują u ponad 30% chorych leczonych IKT i wpływają na pogorszenie jakości życia oraz przeżycie całkowite. Badacze z Chin przedstawili randomizowane badanie III fazy u 158 chorych z obecną mutacją aktywującą w genie *EGFR* i dotychczas nieleczonymi przerzutami do OUN [4]. Stwierdzono istotnie lepszy odsetek kontroli choroby w mózgowiu (67% i 41%) i wydłużenie czasu do progresji choroby w OUN (10,0 i 4,8 miesiąca; 95% CI: 0,36–0,90) po zastosowaniu IKT *EGFR* (**ikotynibu**) w porównaniu z napromienianiem całego mózgu (10 frakcji po 300 cGy). Powyższe obserwacje wskazują na potrzebę zmiany dotychczasowego podejścia do szerokiego stosowania radioterapii paliatywnej w niektórych grupach chorych.

Leki immunokompetentne są najdynamiczniej badaną grupą substancji u chorych na NDRP. Największa liczba doniesień dotyczy nowych cząsteczek z grupy przeciwciał przeciwko receptorowi programowanej śmierci typu 1 (PD-1) i jego ligandowi (PDL-1). **Awelumab** to nowe przeciwciało przeciwko ligandowi PDL-1. Zaprezentowano wyniki jednej z kohort badania I fazy JAVELIN u 156 chorych w I linii leczenia NDRP [5]. Po zastosowaniu awelumabu zaobserwowano niewielką liczbę działań niepożądanych 3. i 4. stopnia, które doprowadziły do przerwania leczenia u 7% chorych. Do najistotniejszych działań niepożądanych związanych z awelumabem zaliczono wystąpienie u jednej osoby niewydolności kory nadnerczy, a u czterech osób – immunopochodnego zapalenia płuc w stop-

niu 1. i 2. Odsetek obiektywnych odpowiedzi wynoszący 22% oraz mediana PFS (17,6 tygodnia) wymagają potwierdzenia w aktualnie prowadzonym badaniu III fazy.

Podczas WCLC 2016 zaprezentowano uaktualnione wyniki badań z zastosowaniem inhibitorów PD-1 i PDL-1 potwierdzające wcześniejsze obserwacje – uzyskiwane wydłużenie przeżycia do progresji choroby i przeżycia całkowitego oraz poprawę jakości życia (badania Check-Mate 057, BIRCH, ATLANTIC, KEYNOTE 024, OAK) [6–9]. Obiecujące wnioski wynikają z badań dotyczących połączenia leków immunokompetentnych z grupy anty-PD-1 z przeciwciałami CTLA-4 lub chemioterapią [10, 11]. Takie postępowanie jest jednak związane ze zwiększoną toksycznością.

Przedstawiono metaanalizę porównawczą działań niepożądanych przeciwciał PD-1 i PDL-1, do której włączono 23 badania na grupie około 6000 chorych [12]. Nie stwierdzono istotnych różnic w występowaniu większości działań niepożądanych. W grupie osób leczonych przeciwciałami anty PD-1 odnotowywano toksyczność płucną nieco częściej (4%) niż u tych otrzymujących inhibitory PDL-1 (2%).

Nierozwiązaną kwestią sporną związaną z leczeniem immunokompetentnym pozostaje wybór optymalnego czynnika predykcyjnego odpowiedzi na immunoterapię.

Nowe leki ukierunkowane molekularnie i immunoterapia stanowią przedmiot większości doniesień dotyczących leczenia systemowego NDRP. Obserwuje się dynamiczny rozwój tych metod terapii, co w najbliższych latach prawdopodobnie umożliwi dalszą poprawę skuteczności leczenia chorych z zaawansowanym stadium NDRP.



Adres do korespondencji

Dr n. med. Adam Płużański

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii
Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5
02-781 Warszawa
tel. 22 54 62 000

Piśmiennictwo

1. Papadimitrakopoulou V et al. Randomised Phase III Study of Osimertinib vs Platinum-Pemetrexed for EGFR T790M-Positive Advanced NSCLC (AURA3) [abstract PL03.03, WCLC 2016]. J Thorac Oncol 2017; 12(1): S5–S6.
2. De Castro Jr G et al. First-line Ceritinib Versus Chemotherapy in Patients with ALK-rearranged (ALK+) NSCLC: A Randomized, Phase 3 Study (ASCEND-4) [abstract PL03.07, WCLC 2016]. J Thorac Oncol 2017; 12(1): S7.
3. Besse B. ALK-ROS1 in Advanced NSCLC [abstract MA07.04, WCLC 2016].
4. Wu Y et al. Brain: A Phase III Trial Comparing WBI and Chemotherapy with Icotinib 023333 in NSCLC with Brain Metastases Harboring EGFR Mutations (CTONG 1201) [abstract PL03.05, WCLC 2016]. J Thorac Oncol 2017; 12(1): S6.
5. Jerusalem G. JAVELIN Solid Tumor: Safety and Clinical Activity of Avelumab (Anti-PD-L1) as First-Line Treatment in Patients with Advanced NSCLC [abstract OA03.03, WCLC 2016]. J Thorac Oncol 2017; 12(1): S252.
6. Garassino M et al. Atezolizumab as 1L Therapy for Advanced NSCLC in PD-L1-Selected Patients: Updated ORR, PFS and OS Data from the BIRCH Study [abstract OA03.02, WCLC 2016]. J Thorac Oncol 2017; 12(1): S251–S252.
7. Garassino M et al. Durvalumab in ≥3rd-Line Locally Advanced or Metastatic, EGFR/ALK Wild-Type NSCLC: Results from the Phase 2 ATLANTIC Study [abstract PL04a.03, WCLC 2016]. J Thorac Oncol 2017; 12(1): S10–S11.
8. Brahmer J et al. Health-Related Quality of Life for Pembrolizumab vs Chemotherapy in Advanced NSCLC with PD-L1 TPS ≥50%: Data from KEYNOTE-024 [abstract PL04a.01, WCLC 2016]. J Thorac Oncol 2017; 12(1): S8–S9.
9. Gadgeel S et al. OAK, a Randomized Ph III Study of Atezolizumab vs Docetaxel in Patients with Advanced NSCLC: Results from Subgroup Analyses [abstract PL04a.02, WCLC 2016]. J Thorac Oncol 2017; 12(1): S9–S10.
10. Gettinger S et al. First-Line Nivolumab Monotherapy and Nivolumab plus Ipilimumab in Patients with Advanced NSCLC: Long-Term Outcomes from CheckMate 012 [abstract OA03.01, WCLC 2016]. J Thorac Oncol 2017; 12(1): S250–S251.
11. Langer C et al. Pembrolizumab + Carboplatin and Pemetrexed as 1st-Line Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: KEYNOTE-021 Cohort G [abstract MA09.02, WCLC 2016]. J Thorac Oncol 2017; 12(1): S391–S392.
12. Pillai RN et al. Evaluation of Toxicity Profile of PD-1 versus PD-L1 Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [abstract OA03.06, WCLC 2016].