

Leczenie immunokompetentne w II i kolejnych liniach leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca

Prof. nadzw. dr hab. n. med. Dariusz M. KOWALSKI

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej,
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
w Warszawie

Wstęp

Każdego roku rak płuca jest rozpoznawany w Polsce u ponad 22 000 chorych, w tym u około 15 000 mężczyzn i 7000 kobiet. Z tego powodu rocznie umiera w Polsce około 18 000 chorych (12 000 mężczyzn i 6000 kobiet). W ostatnich latach wyraźnie wzrasta zachorowalność wśród kobiet. Liczba zgonów związanych z rakiem płuca znacznie przekracza w tej grupie umieralność spowodowaną rakiem piersi, pomimo znacznie większej zachorowalności na ten nowotwór. W porównaniu z populacją kobiet zachorowalność i umieralność z powodu raka płuca u mężczyzn stopniowo się zmniejsza.

Najwyższe ryzyko zachorowania na raka płuca dotyczy osób po 65. roku życia (około 40% zachorowań). Co roku na całym świecie notuje się ponad 1,6 mln nowych zachorowań, co stanowi 12,4% wszystkich nowo rozpoznanych nowotworów. Ze względu na rozpowszechnienie raka płuca określa się go epidemią naszych czasów i niewątpliwie jest on jednym z istotniejszych problemów zdrowotnych, z jakimi należy się zmierzyć. Głównym czynnikiem ryzyka raka płuca nadal pozostaje palenie papierosów. Aż 87% mężczyzn i 70% kobiet z rozpoznany rakiem płuca to osoby palące, ale w ostatnich latach obserwuje się stopniowy wzrost zachorowań również wśród osób, które nigdy nie paliły (15% mężczyzn i 53% kobiet), co wskazuje na istnienie innych czynników, które mogą doprowadzić do pojawienia się choroby.

Typy histopatologiczne raka płuca

Według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (ang. World Health Organisation, WHO) wśród złośliwych nabłonkowych nowotworów płuca wyróżnia się dwie grupy: drobnokomórkowego raka płuca (DRP) i niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Podział ten

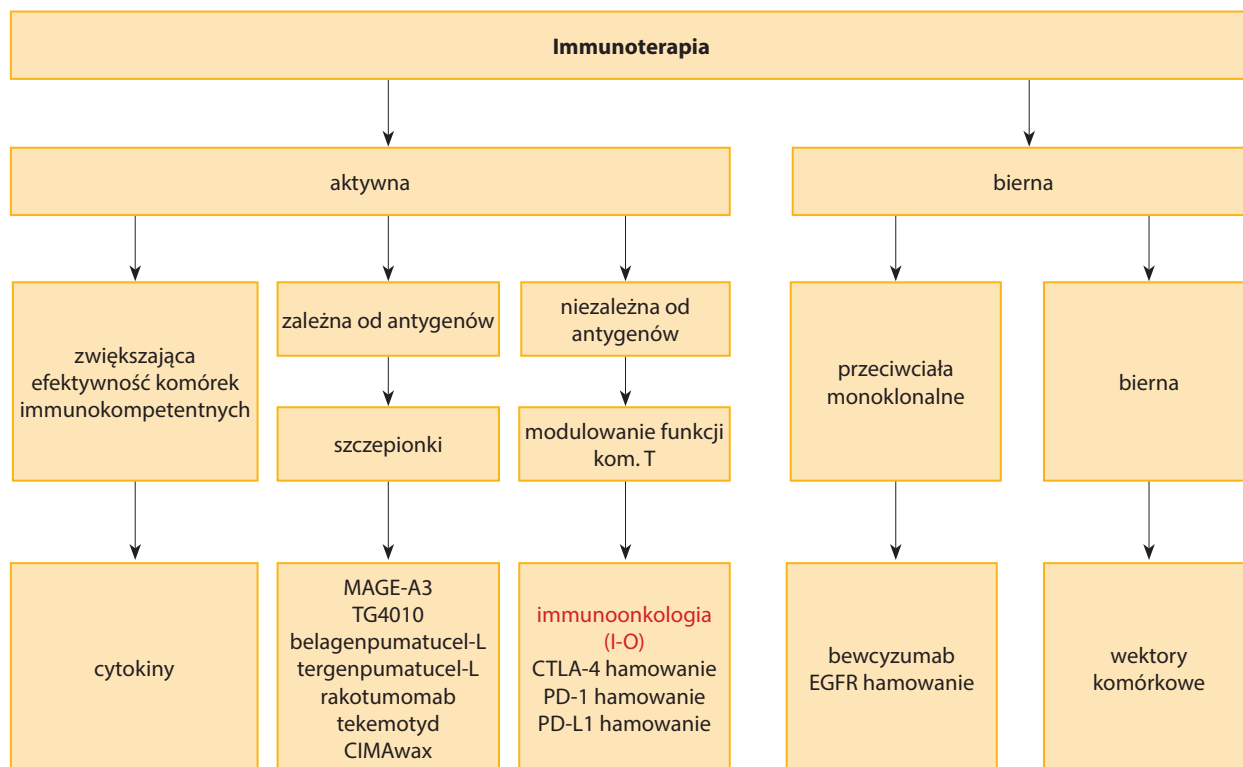
uzasadniają różnice w biologii, a w konsekwencji – odmienności w zakresie leczenia. Ponad 80% przypadków wszystkich raków płuca stanowią NDRP, które dzielą się na trzy podstawowe typy histologiczne: rak gruczołowy (ang. *adenocarcinoma*), rak płaskonabłonkowy (ang. *carcinoma planoepitheliale*) oraz rak wielkomórkowy (ang. *carcinoma macrocellulare*). Każdy z nich ma kilka odmian morfologicznych. Najczęstszym obecnie typem histologicznym NDRP jest rak gruczołowy (50% wszystkich NDRP). Częstość raka płaskonabłonkowego szacuje się na około 30%. Przedmiot artykułu stanowić będzie wyłącznie leczenie raka niedrobnokomórkowego.

Leczenie NDRP – zasady ogólne

Pomimo olbrzymiego postępu, jaki dokonuje się w leczeniu nowotworów złośliwych, w przypadku NDRP metodą pozwalającą uzyskać najwyższy odsetek wyleczeń nadal jest leczenie chirurgiczne (lobektomia, bilobektomia lub pneumonektomia). Obecnie nie rekomenduje się wykonywania operacji oszczędzających (segmentektomie, tumorektomie) poza kontrolowanymi badaniami klinicznymi. Niestety, do leczenia operacyjnego kwalifikuje się jedynie około 10–15% chorych (głównie w stopniu zaawansowania klinicznego I i II). Metodą wykorzystywaną u chorych w stopniu zaawansowania III jest skojarzona radiochemioterapia (sekwencyjna lub jednoczasowa), pozwalająca uzyskać odsetek przeżyć jednorocznych na poziomie 20–30%. Leczenie paliatywne NDRP obejmuje stosowanie klasycznej chemioterapii w I (schematy dwulekowe) i II (monoterapia) linii leczenia, leków ukierunkowanych molekularnie (inhibitory kinaz tyrozynowych EGFR, ALK i ROS-1) oraz radioterapii (radioterapia hipofrakcjonowana).

Leczenie immunokompetentne niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP)

Proces nadzoru immunologicznego w chorobie nowotworowej jest wysoce skomplikowany ze względu na wzajemne oddziaływanie pomiędzy komórkami nowotworowymi, mikrośrodowiskiem guza i układem



Ryc. 1. Podział immunoterapii i możliwe jej zastosowania w leczeniu NDRP

immunologicznym gospodarza. W procesie aktywnego rozpoznawania i niszczenia potencjalnych komórek nowotworowych główną rolę odgrywa efektywny proces prezentacji antygenów oraz aktywacja i funkcjonalność komórek efektorowych. Do komórek układu immunologicznego, których wysokie miano ma wpływ na poprawę rokowania, pod postacią wydłużenia mediany czasu wolnego od progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS), całkowitego czasu przeżycia (ang. *overall survival*, OS) czy kontroli miejscowej, należą: komórki dendrytyczne, komórki CD3+, CD8+, CD4 i makrofagi. Z kolei do komórek układu immunologicznego, których wysokie miano ma wpływ na pogorszenie rokowania, pod postacią skrócenia mediany czasu wolnego od progresji choroby, całkowitego czasu przeżycia czy mniejszej kontroli miejscowej, należą: komórki T regulatorowe i komórki NK. Do głównych mechanizmów prowadzących do wydostania się komórek nowotworowych spod nadzoru układu immunologicznego należą:

- nieefektywna prezentacja antygenów guza komórkom immunokompetentnym;
- rekrutacja komórek immunosupresorowych (Treg, MDSCs i inne);
- uwalnianie czynników immunosupresorowych;
- dysregulacja punktów kontroli limfocytów T.

Terapeutyczne możliwości zastosowania leków immunokompetentnych w leczeniu NDRP obejmują immunoterapię czynną lub bierną, według załączonego schematu (ryc. 1).

Obecnie możliwości leczenia immunokompetentnego NDRP obejmują wyłącznie leki z grupy przeciwciał monoklonalnych blokujących receptor programowanej śmierci typu 1 (PD-1) – niwolumab, pembrolizumab – lub blokujących ligand dla receptora programowanej śmierci typu 1 (PD-L1) – atezolizumab, durwalumab i awelumab.

Pierwsza linia leczenia

W badaniu III fazy z losowym doбором chorych KEYNOTE-024 porównano chemioterapię (wybór badacza) wobec pembrolizumabu w I linii leczenia NDRP. Do badania zakwalifikowano 305 chorych (154 w ramieniu z pembrolizumabem i 151 w ramieniu z chemioterapią). Pembrolizumab podawano w stałej dawce 200 mg *iv* w rytmie co 21 dni. Schematy wyboru chemioterapii obejmowały możliwość zastosowania cisplatyny z pemetrekselem lub karboplatyny z pemetrekselem, lub cisplatyny z gemcytabiną, lub karboplatyny z gemcytabiną, lub karboplatyny z paklitaksemem. Wszyscy chorzy zakwalifikowani do badania byli w stanie ogólnym dobrym (WHO 0–1). Ponad 90% pacjentów w przeszłości lub aktualnie paliło tytoń.

Wykazano znamienne statystyczną różnicę na korzyść pembrolizumabu w zakresie odsetka odpowiedzi objektivnych (44,8 wobec 27,7%), czasu wolnego od progresji (10,3 wobec 6,0 miesiąca), odsetka przeżyć całkowitych 6 miesięcy (80,2 wobec 72,4%) oraz czasu trwania odpowiedzi (nie osiągnięto dla pembrolizumabu wobec 6,3 miesiąca). Odsetek działań niepożądanych (stopnie I–V) w grupie leczonych pembrolizumabem wyniósł 73,4% wobec chemioterapii 90,0%. Odsetek działań niepożądanych III–V stopnia wyniósł odpowiednio 26,6 wobec 53,3%.

W opozycji do powyższego stoją wyniki badania CheckMate 026, podobnie skonstruowanego i obejmującego podobną populację chorych (I linia leczenia). W badaniu porównano niwolumab (3 mg/kg co 21 dni) wobec chemioterapii (wybór badacza). Nie wykazano różnicy statystycznej w 1-rzędowym punkcie końcowym, jakim był czas wolny od progresji choroby (4,2 wobec 5,9 miesiąca). Nie wykazano różnicy w zakresie odsetka przeżyć 1-roczych PFS (23,6 wobec 23,2%) ani znamiennej różnicy w medianie przeżycia całkowitego (14,4 wobec 13,2 miesiąca). Nie wykazano też różnicy w zakresie odsetka przeżyć 1-roczych OS (56,3 wobec 53,6%).

Zakres publikacji nie pozwala na analizę różnic uzyskanych wyników w obu badaniach.

Druga linia leczenia

W badaniu III fazy z losowym doбором chorych porównującym niwolumab z docetakselem, stosowane w leczeniu po niepowodzeniu I linii chemioterapii wyłącznie w grupie z typem płaskonabłonkowym raka płuca, wykazano znamienne statystycznie wydłużenie całkowitego czasu przeżycia na korzyść niwolumabu (9,2 wobec 6 miesięcy). Odsetek przeżyć 12- i 18-miesięcznych dla niwolumabu i docetakselu wyniósł odpowiednio: 42% wobec 24% i 28% wobec 13%. Wykazano znamienne statystycznie wydłużenie czasu wolnego od progresji na korzyść niwolumabu (3,5 wobec 2,8 miesiąca). Odsetek PFS 12- i 18-miesięcznych dla niwolumabu i docetakselu wyniósł odpowiednio: 21% wobec 6,4% i 17% wobec 2,7%. Odsetek powikłań III i IV stopnia dla niwolumabu i docetakselu wyniósł odpowiednio 7% wobec 55%. Wyniki leczenia w grupie niwolumabu nie były zależne od stopnia ekspresji PD-L1. Odsetek powikłań III i IV stopnia był znamienne częstszy w grupie otrzymującej docetaksel (55%) wobec niwolumabu (7%). Najczęstszymi powikłaniami wynikającymi z nadmiernej aktywacji układu immunologicznego były: niedoczynność tarczycy, zapalenie jelita grubego, wzrost aktywności transferaz (AspAT i AlAT), zapalenie płuc, zapalenie nerek.

W badaniu III fazy z losowym doбором chorych porównującym niwolumab z docetakselem, stosowane

w leczeniu po niepowodzeniu I linii chemioterapii wyłącznie w grupie z typem niepłaskonabłonkowym raka płuca, wykazano znamienne statystycznie wydłużenie całkowitego czasu przeżycia na korzyść niwolumabu (12,2 wobec 9,4 miesiąca). Odsetek przeżyć 12-miesięcznych dla niwolumabu i docetakselu wyniósł 51% wobec 39%. Nie wykazano znamienne statystycznie wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby (2,3 wobec 4,2 miesiąca). Odsetek PFS 12-miesięcznych dla niwolumabu i docetakselu wyniósł 19% wobec 8%. Wyniki leczenia w grupie niwolumabu były wysoce zależne od stopnia ekspresji PD-L1.

W badaniu II fazy z losowym doбором chorych porównano pembrolizumab (dawki 2 mg/kg i 10 mg/kg) z docetakselem po niepowodzeniu co najmniej I linii chemioterapii paliatywnej w grupie chorych z rozpoznaniem rakiem niedrobnokomórkowym (typy raka niepłaskonabłonkowego i rak płaskonabłonkowy). Mediana czasu przeżycia całkowitego w całej populacji dla pembrolizumabu 2 mg/kg wobec pembrolizumabu 10 mg/kg oraz docetakselu wyniosła odpowiednio 10,4, 12,7 i 8,5 miesiąca. Analiza podgrupy z wysokim odsetkiem ekspresji PD-L1 (> 50%) wykazała jeszcze lepsze wyniki. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła odpowiednio: 14,9, 17,3 i 8,2 miesiąca. Odsetek powikłań II–V stopnia wyniósł odpowiednio 13, 16 i 35%.

W kolejnym badaniu III fazy z losowym doбором chorych porównano atezolizumab (1200 mg iv co 21 dni) z docetakselem (75 mg/m² co 21 dni) w grupie pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca po niepowodzeniu co najmniej I linii chemioterapii (maksymalnie II). Podobnie jak w badaniach poprzednich wykazano różnicę znamienne statystycznie na korzyść leczenia atezolizumabem w analizowanych parametrach. Mediana przeżycia całkowitego dla atezolizumabu wyniosła 13,8 miesiąca wobec 9,6 dla docetakselu. Odsetki przeżyć 12- i 18-miesięcznych wyniosły odpowiednio 55% wobec 41% oraz 40% wobec 27%. Uzyskane różnice były niezależne od typu histopatologicznego (niepłaskonabłonkowy wobec płaskonabłonkowy). W podgrupie chorych z wysoką ekspresją PD-L1 różnica w medianie OS sięgnęła 12 miesięcy (20,5 wobec 8,9 miesiąca).

Kolejne linie leczenia

Do badania I fazy obejmującego leczenie niwolumabem zakwalifikowano 139 chorych z rozpoznaniem NDRP, po niepowodzeniu leczenia systemowego I i kolejnych linii. W badaniu mogli uczestniczyć pacjenci ze wszystkimi typami histologicznymi NDRP. Krótką charakterystykę kliniczną chorych przedstawiono w tab. 1.

W badaniu porównano dawki: 1 mg/kg, 3 mg/kg i 10 mg/kg, podawane w każdym przypadku co 14 dni.

Wcześniejsze linie leczenia, n (%)	
1–2	59 (46)
3–5	70 (54)
Rodzaj leczenia, n (%)	
Chemioterapia z DDP	128 (99)
TKI	36 (28)
Histologia, n (%)	
Rak płaskonabłonkowy	54 (42)
Rak niepłaskonabłonkowy	74 (57)
Inne	1 (1)
ECOG PS, n (%)	
0–1	127 (98)
2	2 (2)

Tab. 1. Charakterystyka kliniczna chorych badania CA 209-003 (skrótowa)

Odsetek przeżyć 1-, 2- i 3-letnich w całej grupie wyniósł odpowiednio: 42, 24 i 18%. Mediana czasu przeżycia wyniosła 9,9 miesiąca. Dawką optymalną było 3 mg/kg. Odsetki przeżyć 1-, 2- i 3-letnich dla dawki 3 mg/kg wyniosły odpowiednio: 56, 42 i 27%. Mediana całkowitego czasu przeżycia w tej grupie wyniosła 14,9 miesiąca. Nie odnotowano znamiennej statystycznie różnicy pomię-

dzy medianą czasu przeżycia i odsetkami przeżyć 1-, 2- i 3-letnich w odniesieniu do typu histologicznego (rak płaskonabłonkowy wobec raka niepłaskonabłonkowego).

Nie opublikowano dotychczas badań klinicznych z awelumabem i durwalumabem powyżej fazy I.

Obecnie w Unii Europejskiej do II linii leczenia płaskonabłonkowego i niepłaskonabłonkowego raka płuca zarejestrowane są niwolumab i pembrolizumab.

Zastosowanie niwolumabu nie jest ograniczone obecnością żadnego czynnika predykcyjnego. Pembrolizumab może być stosowany jedynie w przypadku obecności ekspresji PD-L1 w co najmniej 1% komórek nowotworowych. Pembrolizumab uzyskał również akceptację do stosowania w I linii leczenia NDRP pod warunkiem stwierdzenia co najmniej 50% komórek z ekspresją PD-L1.

Podsumowanie

Leki immunokompetentne stanowią całkowicie nową klasę w arsenale terapii zaawansowanej postaci NDRP. Charakteryzują się one:

- długim czasem PFS;
- długim czasem OS;
- potencjalnym zastosowaniem w I, II i kolejnych liniach leczenia;
- aktywnością w NDRP o typie raka płaskonabłonkowego i gruczolowego;
- poprawą jakości życia;
- minimalną toksycznością.



Adres do korespondencji

Prof. nadzw. dr hab. n. med. Dariusz M. Kowalski

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej
Centrum Onkologii
Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
tel.: +22 54 62 758
dariusz.kowalski@coi.waw.pl

Piśmiennictwo

1. Thatcher N, Heihway J. Maintenance and consolidation therapy in patients with unresectable stage III/IV non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2010; 15(10): 1034–1042.
2. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(17): 1627–1639.
3. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(2): 123–135.
4. Reck M, Rodriguez-Areu D, Robinson AG et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1823–1833.
5. Bustamante Alvarez JG, González-Cao M, Karachaliou N et al. Advances in immunotherapy for treatment of lung cancer. *Cancer Biol Med* 2015; 12(3): 209–222.
6. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389(10066): 255–265.
7. Herbst RS, Baas P, Kim DW et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10027): 1540–1550.