

Adam Płuzański

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

Immunoterapia niedrobnokomórkowego raka płuca w monoterapii

Immunotherapy in non-small cell lung cancer — monotherapy

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Adam Płuzański
 Klinika Nowotworów Płuca i Klatki
 Piersiowej Narodowy Instytut Onkologii
 im. Marii Skłodowskiej-Curie
 — Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa
 e-mail: Adam.Pluzanski@pib-nio.pl

STRESZCZENIE

Zastosowanie inhibitorów komórkowych punktów kontrolnych ukierunkowanych na receptor programowanej śmierci komórki typu 1 i jego ligand umożliwiło poprawę wyników leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Pierwsze badania dotyczyły stosowania monoterapii w drugiej i kolejnych liniach leczenia. Wydłużenie przeżycia wobec chemioterapii w drugiej linii leczenia po zastosowaniu immunoterapii niwolumabem, pembrolizumabem lub atezolizumabem umożliwiło dalsze badania i rozszerzenie wskazań dla immunoterapii także w pierwszej linii leczenia. W pracy przedstawiono przegląd najistotniejszych badań z zastosowaniem samodzielnej immunoterapii jednorodkowej u chorych na zaawansowanego NDRP.

Słowa kluczowe: immunoterapia, niedrobnokomórkowy rak płuca, leczenie

ABSTRACT

Immune checkpoint inhibitors targeting programmed death protein 1 (PD-1) receptor and its ligand (PD-L1), have recently led to significant improvements in the clinical outcome of non-small cell lung cancer patients (NSCLC). The randomized clinical trials with nivolumab, pembrolizumab or atezolizumab in second and third line NSCLC demonstrated prolonged overall survival versus chemotherapy and led to extended immunotherapy approval also in first line setting. This article is a review of the most important studies on one-drug immunotherapy in the treatment of advanced NSCLC patients.

Key words: immunotherapy, non-small cell lung cancer, treatment

Copyright © 2021 Via Medica

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, 5: 280–282

Wstęp

Zastosowanie przeciwciał ukierunkowanych na komórkowe punkty kontrolne odpowiedzi immunologicznej rozpoczęło erę immunoterapii u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Pierwsze wskazania dotyczyły zastosowania leków immunologicznych w monoterapii w drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego NDRP. Następnie w wyniku obserwowanych korzyści stopniowo rozszerzano wskazania rejestracyjne na wcześniejsze etapy choroby.

Druga i trzecia linia leczenia

Pierwszą rejestrację w leczeniu drugiej linii NDRP uzyskał niwolumab, który jest przeciwciałem przeciwko receptorowi programowanej śmierci 1 (PD-1, *programmed death receptor 1*). Niwolumab bezpośrednio porównano z docetakselem w badaniu III fazy z losowym doborem chorych na raka płaskonabłonkowego płuca po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii (CheckMate017) [1]. W grupie otrzymującej niwolumab w porównaniu z chemioterapią zaobserwowano wydłużenie mediany czasu przeżycia całkowitego (CheckMate017)

z 6 miesięcy do 9,2 miesiąca i zmniejszenie względnego ryzyka progresji choroby lub zgonu o 38% (iloraz ryzyka [HR, hazard ratio]: 0,62; 95% przedział ufności [CI, confidence interval], 0,47–0,81; $p < 0,001$). Uzyskane różnice w przeżyciu całkowitym na korzyść chorych leczonych niwolumabem utrzymywały się niezależnie od stopnia ekspresji liganda cząsteczki programowanej śmierci 1 (PD-L1, *programmed death ligand 1*). W badaniu klinicznym CheckMate057 prowadzonym u chorych z rozpoznaniem niepłaskonabłonkowego raka płuca, o analogicznym do badania CheckMate017 projekcie, zastosowanie niwolumabu poprawiało przeżycie całkowite z 9,4 miesiąca do 12,2 miesiąca. W przeciwieństwie do chorych na raka płaskonabłonkowego płuca uzyskane różnice były istotne jedynie w grupach z dodatnim stopniem ekspresji liganda PD-L1. Za próg dodatniej wartości ekspresji PD-L1 przyjmowano 1%, 5% lub 10% barwionych na obecność PD-L1 komórek nowotworowych [2]. Badania CheckMate 017 i CheckMate 057 były pierwszymi badaniami potwierdzającymi korzyści z zastosowania immunoterapii u chorych na zaawansowanego NDRP. Dostępne długoletnie obserwacje losów chorych zakwalifikowanych do obu badań wskazują na większą szansę 5-letniego przeżycia u chorych po zastosowaniu niwolumabu w porównaniu z docetakselem (13,4% vs. 2,6%). Brak progresji choroby po pięciu latach obserwuje się u 8% chorych otrzymujących niwolumab wobec braku takich pacjentów (0%) w grupie otrzymującej chemioterapię [3]. W grupie otrzymującej niwolumab przeżycie 3 lat bez progresji choroby daje 93% szansę przeżycia 5 lat i 78% szansę pozostania bez progresji choroby po 5 latach. W łączonej analizie obu badań wykazano, że poprawa przeżycia dotyczy grup chorych niezależnie od rozpoznania histopatologicznego (rak płaskonabłonkowy i niepłaskonabłonkowy) czy stopnia ekspresji PD-L1 ($< 1\%$ ekspresji i $\geq 1\%$ ekspresji). Stopień ekspresji liganda PD-L1 może natomiast korelować ze stopniem uzyskanej odpowiedzi. U chorych z ekspresją obecną w minimum 50% komórek uzyskuje się ponad 30% obiektywnych odpowiedzi w porównaniu z około 10% obiektywnych odpowiedzi w grupie z ekspresją w mniej niż 1% komórek [4, 5].

Drugim zarejestrowanym w drugiej linii leczenia NDRP przeciwciałem przeciwko receptorowi PD-1 jest pembrolizumab. Warunkiem stosowania leku w monoterapii jest stwierdzenie obecności ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych. U chorych po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii, u których występuje ekspresja PD-L1 na co najmniej 1% komórek nowotworowych, zaobserwowano istotne wydłużenie przeżycia do progresji choroby z 4,1 miesiąca do 5 miesięcy i poprawę przeżycia całkowitego z 8,2 miesiąca do 14,9 miesiąca [5]. Obecnie pembrolizumab, mimo swojej rejestracji w tym wskazaniu, nie jest rutynowo stosowany w drugiej linii leczenia z uwagi na konieczność oznaczania statusu PD-L1. Przedstawicielem grupy leków blokujących połączenie PD-1 z PD-L1 na poziomie liganda jest atezolizumab będący przeciwcia-

łem przeciwko PD-L1. W badaniu III fazy o akronimie OAK w porównaniu z docetakselem zastosowanie atezolizumabu poprawiało medianę przeżycia całkowitego z 9,6 miesiąca do 13,8 miesiąca [6]. Do badania OAK kwalifikowano chorych po niepowodzeniu jednej lub dwóch linii wcześniejszej chemioterapii. Największą korzyść z zastosowania atezolizumabu w drugiej linii leczenia zaobserwowano w populacji chorych z wysokim stopniem ekspresji liganda PD-L1 ocenianym jednocześnie na komórkach nowotworowych i na komórkach immunologicznych wokół komórek nowotworowych. Podgrupa ta stanowiła jedynie 16% chorych włączonych do badania, ale obserwowano istotną poprawę mediany przeżycia całkowitego z 8,9 miesiąca do 20,5 miesiąca. Jednak także w grupie bez ekspresji PD-L1 obserwowano korzyść z zastosowania atezolizumabu i 25% zmniejszenie względnego ryzyka zgonu w porównaniu z chorymi leczonymi docetakselem (HR: 0,75; 95% CI 0,59–0,96). Obecnie w codziennej praktyce klinicznej w drugiej linii leczenia NDRP stosuje się zarówno atezolizumab, jak i niwolumab, niezależnie od typu histologicznego NDRP, a oznaczenie ekspresji PD-L1 nie jest wymagane do rozpoczęcia immunoterapii.

Pierwsza linia leczenia

W badaniach fazy I i II z zastosowaniem immunoterapii w pierwszej linii leczenia zaobserwowano, że stopień ekspresji PD-L1 silnie koreluje z szansą uzyskania obiektywnej odpowiedzi. Odsetek obiektywnych odpowiedzi u chorych z wysokim stopniem ekspresji PD-L1 obserwowanym na co najmniej 50% komórek nowotworowych umożliwia uzyskanie obiektywnej odpowiedzi nawet u 50% uprzednio nieleczonych chorych [4]. Wysoki poziom ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$ występuje u około 30% chorych [7]. Do badania III fazy KEYNOTE024 bez próby zaślepionej zakwalifikowano 305 chorych z ekspresją PD-L1 minimum 50%, których losowo przydzielono do ramienia otrzymującego pembrolizumab w stałej dawce 200 mg co 3 tygodnie lub chemioterapię dwulekową opartą na pochodnych platyny. Do badania kwalifikowano jedynie chorych w IV stopniu zaawansowania NDRP, bez obecnych zmian molekularnych w genach *EGFR* i *ALK*. Zastosowanie pembrolizumabu w stałej dawce 200 mg podawanej co trzy tygodnie w porównaniu ze standardową chemioterapią opartą na pochodnych platyny umożliwiło wydłużenie PFS z 6 miesięcy do 10,3 miesiąca oraz zmniejszało ryzyko progresji choroby lub zgonu o 50% (HR: 0,50; 95% CI, 0,37–0,68; $p < 0,001$) [8]. Pembrolizumab w grupie z wysoką ekspresją PD-L1 znacząco wydłużał przeżycie całkowite z obserwowanej w grupie otrzymującej chemioterapię mediany OS 14,2 miesiąca do 30 miesięcy [7]. Częstość obserwowanych częściowych i całkowitych remisji w ramieniu z immunoterapią nie przekraczała 46%, jednak u chorych,

u których uzyskano obiektywną odpowiedź, czas jej trwania był znacząco dłuższy niż czas trwania odpowiedzi po chemioterapii. W porównaniu z chemioterapią znacząco lepsza była jakość życia po zastosowaniu immunoterapii i dłuższy czas do nasilenia objawów związanych z rakiem płuca [9]. Wyniki badania KEYNOTE 024 stanowiły podstawę rejestracji pembrolizumabu w monoterapii w I linii leczenia chorych na NDRP w IV stopniu zaawansowania.

Pembrolizumab jest zarejestrowany w pierwszej linii leczenia chorych na NDRP, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 minimum 50%. W badaniu III fazy z losowym doborem chorych oceniono skuteczność pembrolizumabu wobec chemioterapii u chorych z ekspresją PD-L1 minimum 1% [10]. Wśród leczonych pembrolizumabem zaobserwowano istotną poprawę w zakresie przeżycia całkowitego. Wyniki badania potwierdziły, że największą korzyść z monoterapii pembrolizumabem w pierwszej linii leczenia odnoszą chorzy z wysokim stopniem ekspresji PD-L1. W tej grupie chorych obserwowano wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) z 12,2 miesiąca do 20 miesięcy. Nie stwierdzono jednak znamienych korzyści w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby. W badaniu III fazy z losowym doborem chorych oceniono także atezolizumab do stosowania w monoterapii w pierwszej linii leczenia u chorych z ekspresją PD-L1 na komórkach nowotworowych lub komórkach układu immunologicznego [11]. W przeciwieństwie do poprzednio przedstawionych badań w pierwszej linii leczenia, w całej grupie włączonej do badania nie stwierdzono różnic w czasie przeżycia całkowitego dla atezolizumabu w porównaniu z chemioterapią. W podgrupie chorych, którzy mieli najwyższy poziom ekspresji PD-L1 (205 z 572 włączonych do badania chorych) mediana OS była o 7,1 miesiąca dłuższa wśród leczonych atezolizumabem w porównaniu z grupą otrzymującą chemioterapię (20,2 miesiąca vs. 13,1 miesiąca). Atezolizumab posiada europejską rejestrację do stosowania w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP. We wszystkich badaniach u chorych otrzymujących immunoterapię, niezależnie od linii leczenia zaobserwowano mniej działań niepożądanych w stopniu co najmniej trzecim (8–26%) w porównaniu ze standardową chemioterapią (35–60%). Podczas immunoterapii u około 10% chorych obserwuje się działania niepożądane wynikające bezpośrednio z nadmiernej aktywacji układu immunologicznego. W większości przypadków mają one łagodny i umiarkowany stopień nasilenia, a działania niepożądane stanowiące bezpośrednie zagrożenie życia stanowią mniej niż 5% przypadków. Toksyczność związana z immunoterapią wymaga przerwania leczenia u mniej niż 10% chorych.

Podsumowanie

W codziennej praktyce klinicznej immunoterapia chorych na NDRP z użyciem pojedynczych leków

ukierunkowanych na modyfikowanie immunologicznej odpowiedzi komórkowej znalazła zastosowanie zarówno w pierwszej, jak i drugiej linii leczenia. Leczenie niwolumabem lub atezolizumabem poprawia czas całkowitego przeżycia chorych w porównaniu z chemioterapią drugiej linii niezależnie od stanu ekspresji PD-L1. W pierwszej linii leczenia w grupie chorych z minimum 50% ekspresją PD-L1 standardem leczenia jest pembrolizumab poprawiający ponad dwukrotnie czas przeżycia chorych, u których dotychczas stosowano chemioterapię dwulekową.

Konflikt interesów

Autor zgłasza brak konfliktu interesów dotyczącego tej publikacji.

Piśmiennictwo

1. 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, doi: [10.1056/NEJMoa1504627](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504627), indexed in Pubmed: [26028407](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26028407/).
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, doi: [10.1056/NEJMoa1507643](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507643), indexed in Pubmed: [26412456](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26412456/).
3. Borghaei H, Gettinger S, Vokes EE, et al. Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase III Trials CheckMate 017 and 057: Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2021; 39(7): 723–733, doi: [10.1200/JCO.20.01605](https://doi.org/10.1200/JCO.20.01605), indexed in Pubmed: [33449799](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33449799/).
4. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. KEYNOTE-001 Investigators. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015; 372(21): 2018–2028, doi: [10.1056/NEJMoa1501824](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501824), indexed in Pubmed: [25891174](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25891174/).
5. 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, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)01281-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01281-7), indexed in Pubmed: [26712084](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26712084/).
6. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. OAK Study Group. 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, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)32517-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32517-X), indexed in Pubmed: [27979383](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27979383/).
7. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol.* 2019; 37(7): 537–546, doi: [10.1200/JCO.18.00149](https://doi.org/10.1200/JCO.18.00149), indexed in Pubmed: [30620668](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30620668/).
8. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(19): 1823–1833, doi: [10.1056/NEJMoa1606774](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774), indexed in Pubmed: [27718847](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27718847/).
9. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(12): 1600–1609, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30690-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30690-3), indexed in Pubmed: [29129441](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29129441/).
10. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. KEYNOTE-042 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2019; 393(10183): 1819–1830, doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)32409-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32409-7), indexed in Pubmed: [30955977](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30955977/).
11. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med.* 2020; 383(14): 1328–1339, doi: [10.1056/NEJMoa1917346](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917346), indexed in Pubmed: [32997907](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32997907/).