

Maciej Głogowski

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

Leczenie chirurgiczne niedrobnokomórkowego raka płuca w skojarzeniu z immunoterapią

Surgery with neoadjuvant and adjuvant immunotherapy in non-small-cell lung cancer

Adres do korespondencji:

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

STRESZCZENIE

Leczenie chirurgiczne raka płuca jest nadal terapią z wyboru u chorych z rozpoznaniem wczesnego niedrobnokomórkowego raka płuca. Chemioterapia neoadjuwantowa i adjuwantowa jest stosowana u chorych w II i III stopniu zaawansowania w skojarzeniu z leczeniem chirurgicznym. Rola leczenia immunoterapią w skojarzeniu z leczeniem chirurgicznym jest nadal przedmiotem badań klinicznych. W artykule dokonano krótkiego przeglądu aktualnych badań klinicznych z użyciem immunoterapii z leczeniem chirurgicznym wczesnego niedrobnokomórkowego raka płuca.

Słowa kluczowe: wczesny rak płuca, niedrobnokomórkowy rak płuca, immunoterapia

ABSTRACT

Surgical resection remains still treatment of choice for patients with early-stage non-small-cell lung cancer. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy with surgical resection is applied for patients in stage II or III. The role of immunotherapy in this indication is the subject of ongoing clinical trials. This article briefly review this studies.

Key words: early-stage lung cancer, non-smal-cell lung cancer, immunotherapy

Copyright © 2021 Via Medica

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, 5: 291–293

Leczenie chirurgiczne chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) jest terapią z wyboru we wczesnych stopniach zaawansowania klinicznego, choć ryzyko nawrotu nowotworu na poziomie 40–60% w stopniach zaawansowania IIA-III A (według 8. edycji klasyfikacji TNM — *tumor, node, metastasis classification*) należy uznać za bardzo wysokie [1]. Uzupełniająca konwencjonalna chemioterapia może poprawić odsetek 5-letnich przeżyć po radykalnym leczeniu chirurgicznym NDRP o około 5% [2–4].

Czas rozpoczęcia leczenia uzupełniającego chemioterapią w ramach kontrolowanych badań klinicznych określany był na 6–8 tydzień od operacji [3, 4], choć zarówno w badaniach populacyjnych, jak i analizach retrospektywnych oceniających wpływ odroczenia chemioterapii nawet do 16 tygodni od operacji nie

stwierdzono zależności między czasem podania leczenia uzupełniającego a odsetkiem przeżyć 5-letnich [5, 6].

Znaczący wpływ na całkowity czas przeżycia chorych z rozsianym NDRP związany z zastosowaniem immunoterapii stał się podstawą badań do stosowania immunoterapii po radykalnym leczeniu chirurgicznym [7, 8]. Obecnie prowadzone są cztery badania III fazy z zastosowaniem immunoterapii po radykalnym leczeniu chirurgicznym NDRP w stopniach zaawansowania IB–III A (według 7. edycji klasyfikacji TNM) [7]. We wszystkich tych badaniach chorzy są przydzielani losowo po zakończeniu chemioterapii uzupełniającej. W badaniach stosowany jest pembrolizumab (PEARLS) oraz durwalumab (BR31). W ramieniu kontrolnym chorzy otrzymują placebo. W dwóch kolejnych badaniach stosowany jest niwolumab (ANVIL) oraz atezolizumab

(IMpower010). We wszystkich badaniach punktem końcowym jest czas wolny od choroby (DFS, *disease free survival*). Tylko w badaniu IMpower010 chemioterapia pooperacyjna jest obligatoryjna, a w pozostałych dopuszczona jest randomizacja u chorych, którzy nie otrzymali chemioterapii uzupełniającej. Pod koniec marca 2021 roku ogłoszono w środkach przekazu, że wyniki analizy pośredniej badania IMpower010 wskazujące na znaczący wpływ na DFS w całej populacji badanej, wynikający z zastosowania atezolizumabu będą oficjalnie ogłoszone na kongresie *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) 2021 i przesłane do Agencji Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) i Europejskiej Agencji Leków (EMA, *European Medicines Agency*). We wrześniu 2021 roku opublikowano pełne wyniki badania IMpower010 [9]. Chorzy w stopniu zaawansowania II–IIIa otrzymujący w leczeniu uzupełniającym atezolizumab mieli o 34% niższe ryzyko nawrotu choroby w porównaniu z pacjentami, u których zastosowano BSC (best supportive care) w populacji chorych, u których stwierdzono ekspresję PD-L1 co najmniej 1%. W całej badanej populacji odnotowano również redukcję ryzyka nawrotu choroby na poziomie 21% na korzyść pacjentów otrzymujących atezolizumab. W populacji pacjentów ITT (intent-to-treat) — stopień zaawansowania IB–IIIa — redukcja ryzyka nawrotu wynosiła 19%.

W październiku 2021 roku FDA dopuściła zastosowanie atezolizumabu u chorych po radykalnej resekcji NDRP w II–IIIa stopnia zaawansowania i uzupełniającej chemioterapii oznaczoną ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$. Po uzyskaniu pełnych wyników wszystkich wymienionych badań nadal pozostanie otwarty problem ustalenia optymalnego czasu rozpoczęcia immunoterapii po leczeniu operacyjnym i chemioterapii uzupełniającej.

Teoretyczne zalety wynikające z zastosowania leczenia neoadjuwantowego przed zabiegiem operacyjnym w NDRP obejmują między innymi: zmniejszenie się guza i przerzutowych węzłów chłonnych śródpiersia (*downstaging*), zwiększenie prawdopodobieństwa radykalnej resekcji, wczesne działanie na populację mikroprzerzutów i komórek nowotworowych krążących oraz możliwość oceny odpowiedzi komórkowej na zastosowane leczenie. Wyniki metaanalizy 15 badań randomizowanych z zastosowaniem chemioterapii neoadjuwantowej wykazały 5-proc. zysk wobec odsetka 5-letnich przeżyć u chorych poddanych chemioterapii przedoperacyjnej w stopniach zaawansowania IB–IIIa wobec grupy kontrolnej poddanej wyłącznie leczeniu operacyjnemu [10], czyli uzyskano wynik porównywalny z chemioterapią pooperacyjną. Dodatkowo w systematycznym przeglądzie retrospektywnym obejmującym 10 000 chorych nie stwierdzono różnic znamiennej statystycznych w przeżyciach między grupami poddanymi chemioterapii przed- i pooperacyjnej [11]. Trzeba dodać, że w badaniu NATCH (*Neoadjuvant/Adjuvant Taxol/Carboplatin Hope*), jedynym jak dotychczas, randomizowanym prospektywnym

badaniu bezpośrednio porównującym chemioterapię przedoperacyjną z pooperacyjną nie odnotowano różnic w odsetku przeżyć zarówno między obiema grupami, jak i między nimi a trzecią grupą poddaną tylko leczeniu chirurgicznemu, choć ponad 75% chorych włączonych do badania było w I stopniu zaawansowania, co mogło według samych autorów mieć wpływ na uzyskane wyniki [12]. Jednocześnie zaobserwowano blisko 30-proc. różnicę na korzyść chemioterapii przedoperacyjnej wobec pooperacyjnej w liczbie chorych otrzymujących wszystkie cykle zaplanowanej chemioterapii. Taka obserwacja wspiera sugestię wielu badaczy twierdzących, że chorzy mogą lepiej tolerować leczenie przed- niż pooperacyjne [7]. Zastosowanie immunoterapii przedoperacyjnej u chorych kwalifikowanych do radykalnej resekcji NDRP może teoretycznie zmienić obecne standardy. W badaniu przeprowadzonym przez Forde i wsp. u 21 chorych w stopniu zaawansowania I–IIIa zastosowano przedoperacyjnie niwolumab w dwóch cyklach z następową operacją. Leczenie było bardzo dobrze tolerowane, odnotowano jedynie 23-proc. odsetek działań niepożądanych (większość w stopniu I i II, a tylko jeden w stopniu III), które pozostały bez wpływu na czas zaplanowanego leczenia chirurgicznego. Resekcją radykalną wykonano u 20 chorych, odnotowując 45-proc. odsetek MPR (*major pathological response*) i 15-proc. odsetek pCR (*pathological completely response*) oraz 40-proc. odsetek *downstaging*'u w badaniu histopatologicznym [13]. Także w kolejnych badaniach II fazy z innymi inhibitorami punktów kontrolnych prezentowanymi w streszczeniach konferencyjnych zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z chemioterapią stwierdzono dobrą tolerancję leczenia przy bardzo wysokim odsetku odpowiedzi patologicznych [8, 13, 14]. Część z badań II fazy z zastosowaniem immunoterapii w monoterapii oraz chemioimmunoterapii jest nadal prowadzona, podobnie jak badania III fazy porównujące leczenie przedoperacyjną chemioterapią z chemioimmunoterapią (punkty końcowe DFS i/lub OS) [7, 8]. Podkreślenia wymaga to, że wszystkie prowadzone badania dotyczą NDRP bez względu na stopień zaawansowania resekcijnego raka płuca. Ważną kwestią po potencjalnym zakończeniu sukcesem prowadzonych badań III fazy pozostanie zastosowanie odpowiedniej techniki obrazowania do oceny odpowiedzi na leczenie, lepiej korelującej z uzyskaną patologiczną odpowiedzią niż klasyczne kryteria RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1 [8, 15], a także określenie optymalnego czasu leczenia operacyjnego po zakończeniu przedoperacyjnej immunoterapii lub chemioimmunoterapii w związku z potencjalną toksycznością oraz ustalenie maksymalnego czasu, jaki może upłynąć od zastosowanego leczenia chirurgicznego w związku z planowaną immunoterapią pooperacyjną w przypadku leczenia podtrzymującego (*maintenance*) [8, 15]. Kolejnymi wyzwaniami będą określenie optymalnego czasu trwania

leczenia przed- i pooperacyjnego, ustalenie optymalnych biomarkerów predykcyjnych i prognostycznych i porównanie zależności od stopnia zaawansowania wobec leczenia przedoperacyjnego z pooperacyjnym [8, 15]. Niewątpliwie wkraczamy w erę nie tylko nowych wyzwań, ale i nowych możliwości w zakresie radykalnego leczenia NDRP z udziałem leczenia chirurgicznego.

Konflikt interesów

Autor zgłasza brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for revisions of the TNM stage groupings in the forthcoming (eight) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2016; 11: 39–51.
- Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. LACE Collaborative Group. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 2008; 26(21): 3552–3559, doi: [10.1200/JCO.2007.13.9030](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.9030), indexed in Pubmed: [18506026](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18506026/).
- Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2006; 7(9): 719–727, doi: [10.1016/S1470-2045\(06\)70804-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70804-X), indexed in Pubmed: [16945766](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16945766/).
- Gauthier I, Ding K, Winton T, et al. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, National Cancer Institute of the United States Intergroup JBR.10 Trial Investigators. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2005; 352(25): 2589–2597, doi: [10.1056/NEJMoa043623](https://doi.org/10.1056/NEJMoa043623), indexed in Pubmed: [15972865](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15972865/).
- Booth C, Shepherd F, Peng Y, et al. Time to adjuvant chemotherapy and survival in non-small cell lung cancer. *Cancer.* 2012; 119(6): 1243–1250, doi: [10.1002/cncr.27823](https://doi.org/10.1002/cncr.27823).
- Salazar MC, Rosen JE, Wang Z, et al. Association of Delayed Adjuvant Chemotherapy With Survival After Lung Cancer Surgery. *JAMA Oncol.* 2017; 3(5): 610–619, doi: [10.1001/jamaoncol.2016.5829](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5829), indexed in Pubmed: [28056112](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28056112/).
- Upreti D, Mandrekar SJ, Wigle D, et al. Neoadjuvant Immunotherapy for NSCLC: Current Concepts and Future Approaches. *J Thorac Oncol.* 2020; 15(8): 1281–1297, doi: [10.1016/j.jtho.2020.05.020](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.05.020), indexed in Pubmed: [32522713](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32522713/).
- Huynh C, Walsh LA, Spicer JD. Surgery after neoadjuvant immunotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2021; 10(1): 563–580, doi: [10.21037/tlcr-20-509](https://doi.org/10.21037/tlcr-20-509), indexed in Pubmed: [33569337](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33569337/).
- Felip E, Altorki N, Zhou C, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *The Lancet.* 2021; 398(10308): 1344–1357, doi: [10.1016/s0140-6736\(21\)02098-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02098-5).
- Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet.* 2014; 383(9928): 1561–1571, doi: [10.1016/s0140-6736\(13\)62159-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)62159-5).
- Lim E, Harris G, Patel A, et al. Preoperative versus postoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: systematic review and indirect comparison meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Oncol.* 2009; 4(11): 1380–1388, doi: [10.1097/JTO.0b013e3181b9ecca](https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181b9ecca), indexed in Pubmed: [19861907](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19861907/).
- Felip E, Rosell R, Maestre JA, et al. Spanish Lung Cancer Group. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28(19): 3138–3145, doi: [10.1200/JCO.2009.27.6204](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.6204), indexed in Pubmed: [20516435](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20516435/).
- Cascone T, William W, Weissferdt A, et al. Neoadjuvant nivolumab (N) or nivolumab plus ipilimumab (NI) for resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): Clinical and correlative results from the NEOSTAR study. *J Clin Oncol.* 2019; 37(15_suppl): 8504–8504, doi: [10.1200/jco.2019.37.15_suppl.8504](https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.15_suppl.8504).
- Provencio M, NE IA, et al. Neo-adjuvant chemoimmunotherapy for the treatment of stage IIIA resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): a phase II multicenter exploratory study-final data of patients who underwent surgical assessment. *J Clin Oncol.* 2019; 37(suppl 15): 8509–8509.
- Kang J, Zhang C, Zhong WZ. Neoadjuvant immunotherapy for non-small cell lung cancer: State of the art. *Cancer Commun (Lond).* 2021; 41(4): 287–302, doi: [10.1002/cac2.12153](https://doi.org/10.1002/cac2.12153), indexed in Pubmed: [33689225](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33689225/).