

Dariusz M. Kowalski, Paweł Krawczyk

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa
Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Chemoimmunoterapia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozsiewu

Chemoimmunotherapy for the treatment of extensive-stage small cell lung cancer

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Dariusz M. Kowalski
Klinika Nowotworów Płuca
i Klatki Piersiowej
Narodowy Instytut Onkologii
— Państwowy Instytut Badawczy
ul. Roentgena 5
02-640 Warszawa
e-mail: dariusz.kowalski@pib-nio.pl
tel.: 22 546 27 58

Copyright © 2021 Via Medica
ISSN 2450-1646
e-ISSN 2450-6567

STRESZCZENIE

W artykule przedstawiono aktualny stan wiedzy dotyczący leczenia drobnokomórkowego raka płuca (DRP) w stadium rozsiewu z udziałem chemioterapii i immunoterapii.

Słowa kluczowe: drobnokomórkowy rak płuca, chemioterapia, immunoterapia, atezolizumab, durwalumab

ABSTRACT

Chemo-immunotherapy as first-line treatment for small-cell lung cancer — State of Art.

Key words: small-cell lung cancer, chemotherapy, atezolizumab, durvalumab

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, 5: 294–296

Wprowadzenie

Od kilkudziesięciu lat jedyną metodą leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca (DRP) w stadium rozsiewu (ED, *extensive disease*) była chemioterapia. Nową metodą o potwierdzonej skuteczności w badaniach klinicznych jest skojarzenie immuno- i chemioterapii. Amerykańska Agencja ds. Leków i Żywności (FDA, *Food and Drug Administration*) zarejestrowała w marcu 2019 roku atezolizumab w połączeniu z karboplatiną i etopozydem do leczenia pierwszej linii dorosłych chorych na DRP w stadium ED. W marcu 2020 roku w analogicznym wskazaniu rejestrację uzyskał durwalumab w skojarzeniu z karboplatiną lub cisplatiną i etopozydem.

Atezolizumab i durwalumab są przeciwciałami monoklonalnymi klasy IgG1 skierowanymi przeciw ligandowi dla cząsteczki programowanej śmierci typu 1 (PD-L1, *programmed death ligand 1*).

Chemioterapia w połączeniu z atezolizumabem

Rejestracja atezolizumabu do leczenia chorych na DRP w stadium ED była możliwa na podstawie wyników wieloośrodkowego i przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby badania III fazy IMpower133, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo atezolizumabu stosowanego w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem wobec chemioterapii i placebo. Kwalifikowani byli dorośli chorzy wcześniej nieleczeni z rozpoznaniem DRP w stadium ED. W badaniu wzięło udział 403 chorych, którzy zostali przydzieleni do leczenia losowo w stosunku 1 : 1. Mediana wieku chorych wynosiła 64 lata. Większość chorych w obu grupach stanowili mężczyźni rasy kaukaskiej i byli palacze tytoniu. Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) stwierdzono u 8% chorych otrzymujących chemoimmunoterapię i 9% chorych poddanych wyłącznie chemioterapii.

Przerzuty w wątrobie stwierdzono odpowiednio u 38% i 36% chorych [1]. W fazie indukcji chorzy otrzymywali atezolizumab w dawce 1200 mg lub placebo we wlewie dożylnym i następnie, kolejno, karboplatinę i etopozyd. Następnie chorzy otrzymywali leczenie podtrzymujące atezolizumabem lub placebo aż do progresji choroby (PD, *progressive disease*) zgodnie z oceną RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1 lub do wystąpienia nietolerowanej toksyczności [1]. Pierwsze wyniki badania IMpower133 opublikowano po medianie obserwacji chorych wynoszącej 13,9 miesiąca. Mediana czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) u chorych leczonych z udziałem atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią wyniosła 12,3 miesiąca wobec 10,3 miesiąca u chorych otrzymujących samodzielną chemioterapię [HR (*hazard ratio*): 0,70; 95% CI (*confidence interval*): 0,54–0,91; $p = 0,0069$]. Leczenie złożone również istotnie zmniejszało ryzyko progresji choroby (HR: 0,77; 95% CI: 0,620,96; $p = 0,017$) z wydłużeniem mediany czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) z 4,3 (chemioterapia) do 5,2 miesiąca (chemioimmunoterapia) [1].

Zaktualizowane wyniki badania IMpower133 zostały przedstawione również na kongresie ESMO (*European Society for Medical Oncology*) we wrześniu 2020 roku. Przy medianie obserwacji wynoszącej 22,9 miesiąca, mediana OS u chorych otrzymujących chemoimmunoterapię utrzymywała się na poziomie 12,3 miesiąca wobec 10,3 miesiąca w grupie otrzymujących samodzielną chemioterapię (HR: 0,76; 95% CI: 0,60–0,95; $p = 0,0154$). Zwraçał uwagę wyższy odsetek chorych z przeżyciem jednorocznym, 18-miesięcznym i 2-letnim w grupie chorych otrzymujących chemoimmunoterapię wobec grupy chorych otrzymujących samodzielną chemioterapię. Odsetek przeżyć 12-, 18- i 24-miesięcznych wyniósł odpowiednio: 51,9, 33,5 i 22% (w grupie z wyłączną chemioterapią odpowiednio: 39, 20,4 i 16,8%). Korzyści pod względem OS obserwowano we wszystkich podgrupach chorych, ale były one słabiej wyrażone u pacjentów w wieku poniżej 65 lat (HR: 0,94; 95% CI: 0,68–1,28) oraz u osób z przerzutami w OUN (HR: 0,96; 95% CI: 0,46–2,01). Odsetek chorych z długim czasem przeżycia (ponad 18 miesięcy) był największy w grupach bez przerzutów w OUN (57%) i/lub wątrobie (47%) oraz z bardzo wysokim bTMB (*blood tumor mutation burden*) — 40% [2]. Bezpieczeństwo skojarzenia atezolizumabu i chemioterapii było zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa obu metod leczenia. Działania niepożądane III lub IV stopnia wystąpiły u 67,7% chorych otrzymujących atezolizumab w skojarzeniu z chemioterapią wobec 66,3% u osób otrzymujących samodzielną chemioterapię. Poważne działania niepożądane były związane głównie ze stosowaniem chemioterapii, a poważne działania niepożądane immunozależne w przebiegu immunoterapii obserwowano rzadko. Jakikolwiek działania niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u odpowiednio:

94,9 i 92,3% chorych [3]. Najczęściej pojawiły się one ($\geq 20\%$) u osób otrzymujących atezolizumab w skojarzeniu z chemioterapią i były to: leukopenia (23%), neutropenia (14%), niedokrwistość (14%) i małopłytkowość (10%) [3]. Działania niepożądane związane z nadreaktywnością układu immunologicznego były częstsze u chorych otrzymujących atezolizumab (41,4%) wobec otrzymujących placebo (24,5%). W pierwszej grupie 20,2% chorych wymagało leczenia glikokortykosteroidami wobec 5,6% chorych w grupie z wyłączną chemioterapią. Działania niepożądane, które doprowadziły do przerwania leczenia, wystąpiły u 11,6% chorych otrzymujących atezolizumab i 2,6% chorych przyjmujących placebo. Te związane z nieprawidłowym działaniem układu immunologicznego (irAEs, *immune-related adverse events*) obejmowały wysypkę (18,2 vs. 10,7%), zapalenie wątroby (6,1 vs. 4,6%), niedoczynność tarczycy (12,6 vs. 0,5%), nadczynność tarczycy (5,6 vs. 2,6%), reakcję związaną z wlewem (3,5 vs. 4,6%), zapalenie płuc (2,0 vs. 1,5%), zapalenie okrężnicy (0,5 vs. 0%) i niewydolność kory nadnerczy (0 vs. 1,5%) [1, 3].

Chemioterapia w połączeniu z durwalumabem

Bezpieczeństwo i skuteczność durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią stosowanego u chorych na DRP w stadium ED oceniono w wielośrodkowym badaniu III fazy — CASPIAN. Badanie przeprowadzono w ponad 200 ośrodkach w 23 krajach, a uczestniczyło w nim 805 chorych przydzielonych losowo do trzech grup otrzymujących chemioterapię i placebo, durwalumab w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatiną oraz durwalumab i tremelimumab (przeciwciała anty-CTLA-4) w skojarzeniu z chemioterapią. Odsetek chorych z przerzutami w OUN wyniósł odpowiednio: 10, 10,4 i 14,2%. Chorzy z przerzutami w wątrobie stanowili odpowiednio: 43,7, 40,3 i 38,7%. Chorzy otrzymywali maksymalnie cztery cykle chemoterapii w skojarzeniu z immunoterapią. W grupie kontrolnej istniała możliwość zastosowania sześciu cykli chemioterapii oraz profilaktycznego napromieniania ośrodkowego układu nerwowego (PCI, *Profilactic Cranial Irradiation*). W badaniu CASPIAN stosowano stałą dawkę durwalumabu (1500 mg) podawaną co 21 dni bezpośrednio przed chemioterapią przez cztery cykle i następnie co 4 tygodnie aż do wystąpienia progresji choroby (PD, *progressive disease*) według kryteriów RECIST 1.1 lub do nieakceptowalnej toksyczności [4]. Zastosowanie chemioterapii w skojarzeniu z durwalumabem zmniejszyło znamienne ryzyko zgonu o 27% wobec samodzielnej chemioterapii (HR: 0,73; 95% CI: 0,59–0,91; $p = 0,0047$). Mediana OS u chorych otrzymujących chemoimmunoterapię wyniosła 13 miesięcy wobec 10,3 miesiąca u chorych poddawanych wyłącznej chemioterapii. Odsetek obiek-

tywnych odpowiedzi był wyższy w grupie chorych otrzymujących durwalumab wobec samodzielnej chemioterapii (68 vs. 58%) [4]. Zaktualizowana analiza badania CASPIAN po okresie obserwacji trwającej ponad dwa lata (mediana 25,1 miesiąca) została opublikowana w „*Lancet Oncology*” w grudniu 2020 roku. Analiza potwierdziła wcześniej uzyskane wyniki. Odsetek obiektywnych odpowiedzi był znamienne wyższy w grupie otrzymującej durwalumab wobec samodzielnej chemioterapii (68 vs. 58%). Zmniejszenie ryzyka zgonu u chorych otrzymujących chemioterapię z durwalumabem wobec samodzielnej chemioterapii nadal wynosiło 25% (HR: 0,75; 95% CI: 0,62–0,91; $p = 0,0032$). Mediana OS w tych grupach wyniosła odpowiednio: 12,9 wobec 10,5 miesiąca. Odsetek chorych z przeżyciem powyżej 18 miesięcy i powyżej dwóch lat wyniósł 32,0 i 22,2% w grupie leczonej w sposób złożony oraz 24,8 i 14,4% u chorych otrzymujących wyłącznie chemioterapię. Odsetek chorych bez progresji choroby po 12 i 24 miesiącach wyniósł odpowiednio: 17,9 i 13,5%. Po 24 miesiącach obserwacji 12% chorych nadal otrzymywało durwalumab w leczeniu podtrzymującym [5]. Wskaźniki toksyczności durwalumabu i chemioterapii były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa obu metod leczenia.

Podsumowanie

Drobnokomórkowy rak płuca nadal pozostaje chorobą o złym rokowaniu. W ostatnich latach doszło do — pierwszego od kilku dziesięcioleci — postępu w leczeniu. Zastosowanie chemioimmunoterapii znamienne wydłużyło czas życia chorych na DRP w stadium

ED. Zastosowanie leczenia systemowego z udziałem durwalumabu lub atezolizumabu i chemioterapii istotnie zwiększyło odsetek chorych z długim — ponad 18-miesięcznym — przeżyciem. Chemioimmunoterapia stała się standardowym leczeniem w wielu krajach Unii Europejskiej, w tym w Polsce.

Konflikt interesów

Udział w Komitecie Doradczym (Advisory Board) firm: AstraZeneca, Pfizer, BMS, MSD, TAKEDA, ROCHE, Novartis, Amgen, MERCK.

Piśmiennictwo

1. Mansfield AS, Kaźarnowicz A, Karaseva N, et al. Impower133 Study Group. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379(23): 2220–2229, doi: [10.1056/NEJMoa1809064](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809064), indexed in Pubmed: [30280641](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30280641/).
2. Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, et al. CASPIAN investigators. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019; 394(10212): 1929–1939, doi: [10.1016/S0140-6736\(19\)32222-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32222-6), indexed in Pubmed: [31590988](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31590988/).
3. Liu SV, Horn L, Mok T, et al. 1781MO Impower133: Characterisation of long-term survivors treated first-line with chemotherapy ± atezolizumab in extensive-stage small cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2020; 31: S1032–S1033, doi: [10.1016/j.annonc.2020.08.1543](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.1543).
4. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab ± tremelimumab + platinum-etoposide in first-line extensive-stage SCLC (ES-SCLC): Updated results from the phase III CASPIAN study. *J Clin Oncol*. 2020; 38(15_suppl): 9002–9002, doi: [10.1200/jco.2020.38.15_suppl.9002](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.9002).
5. Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, et al. CASPIAN investigators. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021; 22(1): 51–65, doi: [10.1016/S1470-2045\(20\)30539-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30539-8), indexed in Pubmed: [33285097](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33285097/).