

Immunoterapia u chorych na drobnokomórkowego raka płuca – stanowisko ekspertów

Immunotherapy of patients with small-cell lung cancer – position of experts

Paweł Krawczyk¹, Dariusz M. Kowalski², Rodryg Ramlau³, Rafał Dziadziuszko⁴,
Maciej Krzakowski²

¹Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

²Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii – Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

³Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

⁴Klinika Onkologii i Radioterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Przedrukowano za zgodą z: Onkologia w Praktyce Klinicznej – Edukacja 2021; 7 (3): 7436–144

Streszczenie

Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) jest wykrywany u około 15–20% chorych z rozpoznaniem nowotworów płuca. Rozległą postać DRP z przerzutami odległymi rozpoznaje się u około 75% chorych, u których nie uzyskuje się przeżyć wieloletnich. Po wielu latach nieudanych prób poprawienia wyników leczenia chorych z rozległą postacią DRP pojawiła się nowa metoda – połączone zastosowanie immunoterapii i chemioterapii (immunochemioterapia), która w porównaniu ze standardową chemioterapią wydłużyła czas przeżycia całkowitego. Obecnie w wielu krajach Unii Europejskiej standardem leczenia I linii u chorych z rozpoznaniem rozległej postaci DRP jest zastosowanie przeciwciał skierowanych przeciw ligandowi programowanej śmierci typu 1 – atezolizumabu lub durwalumabu – w połączeniu ze związkami platyny i etopozydem.

Słowa kluczowe: drobnokomórkowy rak płuca, chemioterapia, immunoterapia, skojarzone leczenie systemowe

Wprowadzenie

Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) stanowi 15–20% wszystkich pierwotnych nowotworów płuca [1]. Rozwój DRP jest ściśle związany z nałogowym paleniem papierosów (nowotwór niemal nie występuje u osób nigdy niepalących) [1]. Według raportu Kantar Public dla Głównego Inspektoratu Sanitarnego w Polsce papierosy pali nadal około 24% populacji [2]. Prawidłowe rozpoznanie DRP zależy od jakości materiału pobranego do badania histologicznego. Podstawową metodą pobierania materiału do badania u chorych z podejrzeniem DRP jest – w związku ze zwykle

centralną lokalizacją guza i łatwym dostępem metodami endoskopowymi – bronchoskopia z wykorzystaniem ultrasonografii przezoskrzelowej i biopsją igłową przez ścianę oskrzela (EBUS-TBNA, *endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration*), co wpływa na nieznacznie częstsze rozpoznawanie DRP w Polsce (około 25% wszystkich raków płuca) [3].

Drobnokomórkowy rak płuca rozwija się szybko. Czas podwojenia objętości nowotworu może wynosić niespełna 2 miesiące i wcześniej powstają przerzuty odległe – u większości chorych (ok. 75%) DRP jest wykrywany w stadium zaawansowanym. Chorzy na DRP rokują bardzo źle

— mediana czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) wynosi około 6–9 miesięcy. Nowotwór jest wrażliwy na chemioterapię i radioterapię, które do niedawna były jedynymi metodami leczenia (postępowanie chirurgiczne może być stosowane jedynie u chorych w najwcześniejszych stadiach choroby). Po wielu latach niepowodzeń w ostatnim okresie pojawiła się nowa metoda leczenia chorych na zaawansowanego DRP, która polega na skojarzonym stosowaniu immunoterapii i chemioterapii.

Rozpoznawanie i określanie zaawansowania

Rozpoznanie patomorfologiczne DRP powinno być ustalane zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2015 roku. Badanie immunohistochemiczne (IHC, *immunohistochemistry*) i histochemiczne nie jest obowiązkowe w celu potwierdzenia rozpoznania DRP, ale w wątpliwych przypadkach powinno być wykonane — na przykład w celu potwierdzenia neuroendokrynnego charakteru nowotworu na podstawie obecności chromograniny A i synaptofizyny [4].

U chorych na DRP nadal w praktyce klinicznej stosuje się uproszczoną dwustopniową klasyfikację zaawansowania nowotworu, w której wyróżnia się chorobę ograniczoną (LD, *limited disease*) i rozległą (ED, *extensive disease*). Wymieniona klasyfikacja była stosowana także w badaniach klinicznych, które umożliwiły rejestrację chemioimmunoterapii do leczenia I linii chorych na DRP w stadium ED. Ograniczona postać choroby oznacza nowotwór, który nie przekracza jednej połowy klatki piersiowej, z możliwością zajęcia węzłowych węzłów chłonnych po stronie zmiany oraz węzłów śródpiersia i nadobojczykowych (w tym — po obu stronach), a także występowania wysięku nowotworowego w jamie opłucnej. Obecność ognisk nowotworu poza wymienionym obszarem oznacza rozpoznanie stadium ED. Wspomniany system został wprowadzony przez Międzynarodowe Towarzystwo do Badań nad Rakiem Płuca (IASLC, *International Association for the Study of Lung Cancer*) [5]. Obecnie rekomendowane jest stosowanie klasyfikacji TNM w określaniu zaawansowania klinicznego DRP [VIII edycja klasyfikacji TNM opracowana przez *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) oraz *Union for International Cancer Control* (UICC)] [6]. Zaawansowanie w postaci ED — stosowane przez autorów artykułów cytowanych w obecnym opracowaniu — odpowiada stadium IV według klasyfikacji TNM (każde T, każde N i M1).

Ustalenie stopnia zaawansowania DRP wymaga wykonania przynajmniej badania komputerowej tomografii (KT) klatki piersiowej i jamy brzusznej z zastosowaniem środka kontrastowego oraz obrazowania mózgu za pomocą KT lub badania magnetycznego rezonansu (MR, *magnetic resonance*). Inne badania obrazowe (np. scyntygrafia kości) są rekomendowane w przypadku występowania objawów

sugerujących obecność zmian przerzutowych. Obecność przerzutów odległych może być też potwierdzana za pomocą badania pozytonowej tomografii emisyjnej (PET-CT, *positron emission tomography – computed tomography*). U chorych z wysiękiem w jamie opłucnej lub w osierdziu należy potwierdzić obecność komórek nowotworowych w płynie (nieobecność komórek nowotworowych wskazuje na potrzebę zastosowania leczenia przewidzianego dla chorych, u których nie wykryto przerzutów do odległych narządów) [7].

Leczenie

Drobnokomórkowy rak płuca jest zazwyczaj rozpoznawany w postaci ED. U części chorych występują cechy rozsiewu w odległych narządach nawet w przypadkach z obecnością niewielkich zmian pierwotnych bez przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych stwierdzonych w badaniach obrazowych, co uzasadnia stosowanie w leczeniu niemal zawsze chemioterapii i radioterapii. Zalecenia Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO, *European Society for Medical Oncology*), które wykorzystują skalę TNM do oceny stadium zaawansowania, dopuszczają możliwość zastosowania leczenia chirurgicznego — resekcja mięszu płucnego może być rozważana wyłącznie u chorych z cechą T1-2 (guz ≤ 5 cm) i N0-1 (węzły chłonne bez przerzutów lub jedynie zajęcie węzłów okołoskrzelowych i węzłowych po stronie guza) oraz M0 (nieobecne przerzuty odległe). Po radykalnej resekcji mięszu płucnego zawsze konieczne jest stosowanie uzupełniającej chemioterapii oraz — w przypadku stwierdzenia cechy N/+ — radioterapii uzupełniającej. Alternatywną metodą wobec leczenia chirurgicznego u chorych w bardzo wczesnych stadiach zaawansowania DRP jest chemioradioterapia — metoda (jednoczasowa lub sekwencyjna) leczenia radykalnego chorych na DRP w stadium zaawansowania miejscowego (bez przerzutów odległych) [7, 8].

Chemioradioterapia w stadium choroby ograniczonej

Chorych z rozpoznaniem DRP w stadium LD (T1-4, N0-3, M0 według klasyfikacji TNM) w dobrym i bardzo dobrym stanie sprawności (PS, *performance status*) oraz w sytuacji prawidłowej czynności narządowej i poważnych odchyłach w badaniach laboratoryjnych należy kwalifikować do leczenia radykalnego z udziałem jednoczesnej lub sekwencyjnej chemioterapii i radioterapii [8].

W ramach chemioradioterapii jednoczesnej stosuje się 4 cykle chemioterapii według schematu zawierającego cisplatynę (ewentualnie karboplatinę) i etopozyd oraz jednoczasowo radioterapię w dawce frakcyjnej 1,5 Gy 2 razy na dobę do dawki całkowitej 45 Gy lub w dawce frakcyjnej 2 Gy raz na dobę do dawki całkowitej 60–66 Gy. Obszar napromieniania obejmuje guz pierwotny oraz zajęte grupy

węzłów chłonnych. W przypadku stopnia zaawansowania LD i zastosowania – w uzasadnionych sytuacjach – wyłącznej chemioterapii radioterapia z intencją radykalną na obszar klatki piersiowej powinna się rozpocząć bezpośrednio po zakończeniu leczenia systemowego. U wszystkich chorych leczonych radykalnie, u których uzyskano odpowiedź na zastosowane leczenie, pozostających w dobrym PS, należy rozważyć profilaktyczne napromienianie (PCI, *prophylactic cranial irradiation*) ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Rekomendowaną dawką całkowitą stosowaną w PCI jest 25 Gy w 10 dawkach frakcyjnych (dawka frakcyjna 2,5 Gy) [7, 8].

U chorych poddanych radykalnej chemioradioterapii konieczna jest regularna kontrola z wykonywaniem badań obrazowych w określonej sekwencji. Badanie TK wykonuje się początkowo co 3 miesiące i następnie co 6 miesięcy przez okres 2–3 lat. Kolejne kontrole mogą być wykonywane rzadziej, ale należy nadzorować chorych z uwagi na ryzyko nawrotów lub wystąpienia kolejnych nowotworów [7, 8].

Chemioterapia w stadium choroby rozległej

Pierwsza linia leczenia

U chorych na DRP w stadium ED stosuje się w I linii chemioterapię, a leczenie ma założenie paliatywne. Zaleca się stosowanie 4–6 cykli leczenia z udziałem cisplatyny lub karboplatyny i etopozydu (schemat PE lub KE). Czas leczenia zależy od uzyskanej odpowiedzi obiektywnej ocenianej według kryteriów RECIST 1.1 (*response evaluation criteria in solid tumors*) na podstawie wyników badania KT wykonywanego przed 3. i 5. cyklem leczenia. W przypadku wystąpienia niepożądanych działań 3. i 4. stopnia leczenie należy okresowo przerwać lub definitywnie zakończyć. Istnieją rzadko stosowane schematy w przypadku przeciwwskazań do stosowania cisplatyny i etopozydu (np. schemat z udziałem pochodnych platyny oraz irynotekanu). Alternatywnym schematem jest chemioterapia trójlekowa z udziałem cyklofosfamidu, doksorubicyny i winkrystyny lub etopozydu (CAV lub CAE), aczkolwiek skuteczność jest nieco mniejsza. W trakcie chemioterapii nie ma wskazań do intensyfikacji dawek oraz przedłużania leczenia powyżej 6 cykli [7, 8].

U chorych uzyskujących odpowiedź na chemioterapię I linii będących w dobrym PS należy rozważyć zastosowanie PCI (dawkowanie i frakcjonowanie jak u chorych w stadium LD) [8]. Wynik badania klinicznego z randomizacją wykazał wartość radioterapii klatki piersiowej u chorych na DRP w stadium ED, którzy odnieśli korzyść z chemioterapii I linii – uzyskano większy odsetek chorych bez progresji choroby w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia (24 v. 7%) oraz odsetek chorych z przeżyciem dwuletnim (13 v. 3%). Nie uzyskano jednak znamiennego wydłużenia OS, co było głównym celem badania [9].

Z uwagi na ryzyko progresji choroby po zakończeniu chemioterapii I linii konieczna jest regularna kontrola za pomocą badania KT wykonywanego co 3 miesiące, co dotyczy chorych potencjalnie kwalifikujących się do II linii leczenia [7, 8].

Druga linia leczenia

U chorych na DRP w stadium ED z progresją choroby w trakcie chemioterapii I linii lub z wczesnym nawrotem (przed upływem 6 tygodni) nie ma przesłanek do stosowania chemioterapii II linii. U większości chorych należy wówczas zastosować wyłącznie najlepsze leczenie wspomagające (BSC, *best supportive care*). U chorych z krótkotrwałą odpowiedzią na leczenie (progresja w czasie 3–6 miesięcy) w II linii leczenia należy rozważyć zastosowanie topotekanu w monoterapii. Coraz rzadziej u takich chorych wykorzystuje się schematy CAV lub CAE. Chorzy z odpowiedzią na chemioterapię I linii trwającą ponad 6 miesięcy mogą odnieść korzyść z ponownego zastosowania schematu wykorzystywanego w I linii leczenia (reindukcja) [7, 8].

Chemioimmunoterapia w stadium choroby rozległej

Od kilkudziesięciu lat jedyną metodą leczenia chorych na DRP w stadium ED była chemioterapia. Nową metodą o potwierdzonej skuteczności w badaniach klinicznych jest skojarzenie immunoterapii i chemioterapii. Amerykańska Agencja ds. Leków i Żywności (FDA, *Food and Drug Administration*) zarejestrowała w marcu 2019 roku atezolizumab w połączeniu z karboplatyną i etopozydem do leczenia I linii dorosłych chorych na DRP w stadium ED. Jednocześnie stosowanie atezolizumabu w połączeniu z chemioterapią znalazło się w rekomendacjach *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN). Rok później – w marcu 2020 roku – rejestrację FDA w analogicznym wskazaniu uzyskał durwalumab w skojarzeniu z karboplatyną lub cisplatyną i etopozydem. Rejestracja obu leków w krajach Unii Europejskiej na podstawie rekomendacji Europejskiej Agencji Leków (EMA, *European Medicines Agency*) odbyła się odpowiednio – 6 września 2019 roku oraz 23 lipca 2020 roku [10–12].

Mimo rejestracji chemioimmunoterapii do stosowania u chorych na DRP w krajach Unii Europejskiej, poszczególne kraje posługują się różnymi zaleceniami dotyczącymi tej metody leczenia. Nadal brakuje uaktualnionych rekomendacji ESMO. W Niemczech obowiązują rekomendacje opublikowane na stronie internetowej <http://www.onkopedia.com/de/>, które wskazują na uzasadnienie dla stosowania atezolizumabu u chorych na DRP w stadium ED pod warunkiem dobrego lub bardzo dobrego PS i nieobecności przerzutów w OUN. Atezolizumab w połączeniu z chemioterapią jest także uznany za standard leczenia I linii u chorych na DRP w stadium uogólnienia we Włoszech, Austrii, Hiszpanii

i Szwajcarii. Natomiast durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią jest dostępny dla chorych na DRP w stadium ED, między innymi, w Niemczech, Austrii i Belgii. Brytyjska agencja *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) zarekomendowała 1 lipca 2020 roku stosowanie atezolizumabu w powyższym wskazaniu u chorych na DRP. W Polsce (grudzień 2020 roku) chemioimmunoterapia nie jest refundowana w I linii leczenia chorych na DRP w stadium ED [13–16].

Atezolizumab i durwalumab są przeciwciałami monoklonalnymi klasy IgG1 skierowanymi przeciw ligandowi dla cząsteczki programowanej śmierci typu 1 (PD-L1, *programmed death ligand 1*). Ekspresja PD-L1 jest stwierdzana na większości komórek organizmu, ale szczególnie wysoką ekspresję można wykazać na komórkach nowotworowych. Rolą PD-L1 w warunkach zdrowia jest zabezpieczenie własnych komórek organizmu przed niszczeniem przez układ immunologiczny. Komórki nowotworowe wykorzystują ten mechanizm w celu wywołania anergii limfocytów T cytotoksycznych w środowisku guza. Połączenie PD-L1 na komórkach nowotworowych z cząsteczką PD-1 na limfocytach blokuje reakcję cytotoksyczną. Zastosowanie przeciwciał anti-PD-L1 przywraca aktywność limfocytów i ich zdolność do niszczenia komórek nowotworowych. Chemioterapia i immunoterapia działają w sposób synergistyczny. Chemioterapia niszczy komórki nowotworowe z uwalnianiem neoantygenów i antygenów swoistych dla nowotworu, co zwiększa immunogenność nowotworu. Dodanie immunoterapii do chemioterapii przełamuje bariery obronne nowotworu [17].

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 papierosów. Przerzuty do OUN stwierdzono u 8% chorych otrzymujących chemioimmunoterapię i 9% chorych otrzymujących wyłącznie chemioterapię. Przerzuty w wątrobie stwierdzono odpowiednio u 38% i 36% chorych [18]. W fazie indukcji chorzy otrzymywali atezolizumab w dawce 1200 mg lub placebo we wlewie dożylnym i następnie, kolejno, karboplatinę i etopozyd. Karboplatinę stosowano w dniu 1. cyklu 21-dniowego, a etopozyd w dniach 1., 2., 3.

cyklu. Stosowano 4 cykle chemioterapii. Następnie chorzy otrzymywali leczenie podtrzymujące atezolizumabem lub placebo aż do progresji choroby (PD, *progressive disease*) zgodnie z oceną RECIST 1.1 lub do wystąpienia nietolerowanej toksyczności [18] (tab 1.).

Pierwsze wyniki badania IMpower133 opublikowano po medianie obserwacji chorych wynoszącej 13,9 miesiąca. Mediana OS 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) [18]. W kwietniu 2020 roku – podczas kongresu Amerykańskiego Stowarzyszenia Badań nad Rakiem (AACR, *American Association for Cancer Research*) – zaprezentowano wyniki eksploracyjnej analizy skuteczności skojarzonego leczenia systemowego z udziałem atezolizumabu i chemioterapii u chorych biorących udział w badaniu IMpower133 uwzględniającej status PD-L1 oraz obciążenie mutacyjnego w nowotworze (TMB, *tumour mutation burden*) na podstawie badania wolnego krążącego DNA (bTMB, *blood TMB*). Skuteczność ocenianych metod leczenia przeprowadzono w grupach chorych bez ekspresji PD-L1 oraz z ekspresją PD-L1 na 1–5% i na ponad 5% komórek nowotworowych oraz z bTMB poniżej 10 mutacji na milion par zasad (Mbp, *mega base pairs*), z bTMB wynoszącym od 10 do 16 mutacji na Mbp i z bTMB powyżej 16 mutacji na Mbp. Wykazano, że mediana OS była podobna we wszystkich podgrupach chorych niezależnie od ekspresji PD-L1 i bTMB, co sugeruje, że status PD-L1 i bTMB nie jest czynnikiem predykcyjnym wobec skuteczności chemioimmunoterapii i nie powinien być rutynowo stosowany podczas kwalifikowania i chorych na DRP w stadium ED do leczenia złożonego z udziałem chemioterapii i atezolizumabu [19] (tab. 2).

Uaktualnione wyniki badania IMpower133 – opublikowane podczas kongresu AACR – wykazały, że odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 60,2% w grupie chorych otrzymujących atezolizumab i chemioterapię wobec 64,4% w grupie chorych otrzymujących wyłącznie chemioterapię. Mediana czasu trwania odpowiedzi (DoR, *duration of response*) wyniosła odpowiednio: 4,2 miesiąca i 3,9 miesiąca (HR = 0,67; 95% CI: 0,51–0,88) [19].

Zaktualizowane wyniki badania IMpower133 zostały przedstawione również na kongresie ESMO we wrześniu 2020 roku. Przy medianie obserwacji wynoszącej 22,9 miesiąca, mediana OS u chorych otrzymujących chemioimmunoterapię utrzymywała się na poziomie 12,3 miesiąca wobec 10,3 miesiąca w grupie otrzymujących samodzielną

Tabela 1. Skuteczność chemioterapii i chemioterapii w skojarzeniu z immunoterapią (atezolizumab lub durwalumab) u chorych na rozległą postać drobnokomórkowego raka płuca według uaktualnionych danych z badań klinicznych IMpower133 i CASPIAN

	Badanie IMpower133		Badanie CASPIAN	
	Atezolizumab w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem (201 chorych)	Karboplatyna i etopozyd (202 chorych)	Durwalumab w skojarzeniu z karboplatiną lub cisplatiną i etopozydem (266 chorych)	Karboplatyna lub cisplatiną i etopozyd (265 chorych)
OS				
Mediana OS (miesiące)	12,3	10,3	12,9	10,5
HR (95% CI)	0,76 (0,60–0,95)		0,75 (0,62–0,91)	
Wartość p	0,0154		0,0032	
Przeżycia 18-miesięczne (%)	33,5	20,4	32	24,8
PFS				
Mediana PFS (miesiące)	5,2	4,3	5,1	5,4
HR (95% CI)	0,77 (0,62–0,96)		0,80 (0,66–0,96)	
Wartość p	0,017		> 0,05	
Półroczne przeżycia bez progresji (%)	30,9	22,4	45,4	45,8
Roczne przeżycia bez progresji (%)	12,6	5,4	17,9	5,3
ORR n (%)	121 (60,2)	130 (64,4)	182 (67,9)	156 (58)
CR n (%)	5 (2,5)	2 (1)	7 (2,6)	2 (0,7)
PR n (%)	116 (57,7)	128 (63,4)	175 (65,3)	154 (57,2)
SD n (%)	42 (20,9)	43 (21,3)	20 (7)	42 (16)
PD n (%)	22 (10,9)	14 (6,9)	32 (12)	31 (12)
Mediana DoR (miesiące)	4,2	3,9	5,1	5,1

OS (overall survival) – czas przeżycia całkowitego; PFS (progression free survival) – czas przeżycia wolnego od progresji; HR (hazard ratio) – iloraz ryzyka; CI (confidence interval) – zakres ufności; ORR (overall response rate) – odsetek odpowiedzi ogółem; CR (complete response) – odpowiedź całkowita; PR (partial response) – odpowiedź częściowa; SD (stable disease) – stabilizacja choroby; PD (progressive disease) – progresja choroby; DoR (duration of response) – długość odpowiedzi

chemioterapię (HR = 0,76; 95% CI: 0,60–0,95; p = 0,0154). Zwracały uwagę wyższe odsetki chorych z przeżyciem jednorocznym, 18-miesięcznym i 2-letnim w grupie chorych otrzymujących chemioimmunoterapię wobec grupy chorych otrzymujących samodzielną chemioterapię. Odsetki przeżyć 12-, 18- i 24-miesięcznych wyniosły 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 chorych 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). Odsetki chorych z długim czasem przeżycia (ponad 18 miesięcy) były największe w grupach bez przerzutów w OUN (57%) i/lub wątrobie (47%) oraz z bardzo wysokim bTMB (40%). Wśród chorych w gorszym PS (= 1) oraz z dużymi wymiarami zmian mierzalnych (LTS, *longest diameter sum*) nieco większy odsetek chorych z długim przeżyciem wystąpił w grupie otrzymującej skojarzenie atezolizumabu i chemioterapii (odpowiednio: 29% i 24%) niż w grupie poddanej samej chemioterapii (odpowiednio: 21% i 12%) [20].

Bezpieczeństwo skojarzenia atezolizumabu i chemioterapii było zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa obu metod leczenia. Działania niepożądane 3. lub 4. 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 immunologiczne w przebiegu immunoterapii obserwowano rzadko. Jakiegokolwiek działania niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u odpowiednio: 94,9 i 92,3% chorych [19]. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) u osób otrzymujących atezolizumab w skojarzeniu z chemioterapią były: leukopenia (23%), neutropenia (14%), niedokrwistość (14%) i małopłytkowość (10%) [19]. 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

Tabela 2. Zdarzenia niepożądane chemioterapii i chemioterapii w skojarzeniu z immunoterapią (atezolizumab lub durwalumab) u chorych na rozległą postać drobnokomórkowego raka płuca w badaniach IMpower133 i CASPIAN (zdarzenia niepożądane, które wystąpiły z częstością $\geq 10\%$ w jakimkolwiek stopniu nasilenia lub zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4., które wystąpiły z częstością $\geq 2\%$)

	Badanie IMpower133					Badanie CASPIAN				
	Atezolizumab w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem (201 chorych)		Karboplatyna i etopozyd (202 chorych)			Durwalumab w skojarzeniu z karboplatiną lub cisplatiną i etopozydem (266 chorych)		Karboplatyna lub cisplatiną i etopozyd (265 chorych)		
	G1-2	G3-4	G5	G1-2	G3-4	G5	G1-2	G3-4	G5	G5
Toksyczność ogółem, n (%)	73 (37)	112 (57)	3 (1,5)	68 (35)	110 (56)	3 (1,5)	89 (34)	158 (60)	13 (5)	15 (6)
Neutropenia, n (%)	26 (13)	45 (23)	1 (0,5)	20 (10)	48 (24,5)	0	47 (18)	64 (24)	0	0
Niedokrwistość, n (%)	49 (25)	28 (14)	0	41 (21)	24 (12)	0	78 (29)	24 (9)	0	0
Nudności, n (%)	62 (31)	1 (0,5)	0	58 (30)	1 (0,5)	0	88 (33)	1 (0,5)	0	0
Wyśnienie, n (%)	69 (35)	0	0	66 (34)	0	0	81 (31)	3 (1)	0	0
Spadek apetytu, n (%)	39 (20)	2 (1)	0	26 (13)	0	0	44 (17)	2 (1)	0	0
Zaparcia, n (%)	19 (10)	1 (0,5)	0	25 (13)	0	0	43 (16)	2 (1)	0	0
Trombocytopenia, n (%)	12 (6)	20 (10)	0	14 (7)	15 (8)	0	26 (10)	15 (6)	0	1 (0,5)
Zmęczenie, n (%)	39 (20)	3 (1,5)	0	37 (19)	1 (0,5)	0	44 (17)	4 (2)	0	0
Astenia, n (%)	14 (7)	3 (1,5)	0	12 (6)	2 (1)	0	37 (14)	5 (2)	0	0
Wymioty, n (%)	25 (13)	2 (1)	0	19 (10)	3 (1,5)	0	39 (15)	0	0	0
Leukopenia, n (%)	15 (8)	10 (5)	0	10 (5)	8 (4)	0	23 (9)	17 (6)	0	0
Biegunka, n (%)	15 (8)	4 (2)	0	18 (9)	1 (0,5)	0	25 (9)	4 (2)	0	0
Nadczynność tarczycy, n (%)	11 (13)	0	0	5 (3)	0	0	26 (10)	0	0	0
Zapalenie płuc, n (%)	3 (1,5)	4 (2)	1 (0,5)	1	0	0,5	6 (2)	5 (2)	0	1 (0,5)
Gorączka neutropeniczna, n (%)	0	6 (3)	0	0	12 (6)	0	3 (1)	13 (5)	1 (0,5)	0

G (grade) – stopień

leczenia, wystąpiły u 11,6% chorych otrzymujących atezolizumab i 2,6% chorych otrzymujących placebo. Działania niepożądane związane z nieprawidłowym działaniem układu immunologicznego (irAEs, *immune-related adverse events*) obejmowały wysypkę (18,2% v. 10,7%), zapalenie wątroby (6,1% v. 4,6%), niedoczynność tarczycy (12,6% v. 0,5%), nadczynność tarczycy (5,6% v. 2,6%), reakcję związaną z wlewem (3,5% v. 4,6%), zapalenie płuc (2,0% v. 1,5%), zapalenie okrężnicy (0,5% v. 0%) i niewydolność kory nadnerczy (0 v. 1,5%). Działania o typie IrAE stopnia 3. lub 4. były bardzo rzadkie i obejmowały wysypkę (2,0% v. 0), zapalenie wątroby (1,5% v. 0), reakcje związane z wlewem (2,0% v. 0,5%), zapalenie płuc (0,5% v. 1,0%) i zapalenie okrężnicy (1,0% v. 0) [18, 19].

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 3 grup otrzymujących chemioterapię i placebo, durwalumab w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatyną oraz durwalumab i tremelimumab (przeciwciało anty-CTLA-4, *cytotoxic T-lymphocyte associated protein 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 4 cykle chemoterapii w skojarzeniu z immunoterapią. W grupie kontrolnej istniała możliwość zastosowania 6 cykli chemioterapii oraz PCI. W badaniu CASPIAN stosowano stałą dawkę durwalumabu (1500 mg) podawaną co 21 dni bezpośrednio przed chemioterapią przez 4 cykle i następnie co 4 tygodnie aż do wystąpienia PD według kryteriów RECIST 1.1 lub do nieakceptowalnej toksyczności [20].

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 chemioimmunoterapię wyniosła 13 miesięcy wobec 10,3 miesiąca u chorych poddawanych wyłącznie chemioterapii. Odsetek obiektywnych odpowiedzi był wyższy w grupie chorych otrzymujących durwalumab wobec samodzielnej chemioterapii (68% v. 58%) [21].

Zaktualizowana analiza badania CASPIAN po okresie obserwacji trwającej ponad dwa lata (mediana 25,1 miesiąca) została opublikowana podczas kongresu ASCO w kwietniu 2020 roku oraz 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% v. 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 wynosił 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 wynosił odpowiednio: 17,9 i 13,5%. Po 24 miesiącach obserwacji 12% chorych nadal otrzymywało durwalumab w leczeniu podtrzymującym. W zaktualizowanej analizie badania CASPIAN wykazano dodatkowo brak znamiennego wydłużenia PFS i OS w grupie otrzymującej chemioterapię w skojarzeniu z durwalumabem i tremelimumabem w porównaniu z grupą otrzymującą wyłącznie chemioterapię [22].

Wskaźniki toksyczności durwalumabu i chemioterapii były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa obu metod leczenia. W badaniu CASPIAN działania niepożądane w stopniach 3. lub 4. obserwowano u 32% chorych otrzymujących chemioimmunoterapię z udziałem durwalumabu oraz u 36% chorych w grupie otrzymującej samodzielnie chemioterapię. Odsetek chorych, u których przerwano leczenie, wyniósł – odpowiednio – 10,2% i 9,4%. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3. lub 4. były neutropenia (24% chorych leczonych durwalumabem i chemioterapią wobec 33% chorych otrzymujących chemioterapię) oraz niedokrwistość (odpowiednio: 9% i 18% chorych). Zgony związane z leczeniem wystąpiły u 2% chorych leczonych w sposób złożony (m.in. pojedyncze zgony z powodu hepatotoksyczności, śródmiąższowego zapalenia płuc, pancytopenii i posocznicy) i u 1% chorych otrzymujących chemioterapię (zgony z powodu pancytopenii i trombocytopenii) [21, 22].

Chemioterapia w połączeniu z pembrolizumabem

Wartość leczenia złożonego z chemioterapii i pembrolizumabu u chorych na DRP w stadium ED została oceniona w badaniu III fazy KEYNOTE-604, które zakładało stosowanie chemioterapii z udziałem etopozydu i cisplatyny lub karboplatyny (4 cykle) oraz pembrolizumabu (maksymalnie 35 podań w dawce 200 mg co 3 tygodnie) lub placebo (opcjonalnie – elektywne napromienianie mózgu u chorych z odpowiedzią po 4. cyklu chemioterapii). W badaniu mogli uczestniczyć chorzy w przerzutami w mózgu pod warunkiem wcześniejszego przeprowadzenia leczenia miejscowego. Głównymi celami badania było potwierdzenie możliwości znamiennego wydłużenia PFS i OS. Różnica w zakresie PFS była znamienna (HR = 0,75; 95% CI: 0,61–0,91;

$p = 0,0023$), ale liczbowo mediany różniły się minimalnie (4,5 miesiąca po chemioimmunoterapii v. 4,3 miesiąca po chemioterapii). Nie uzyskano znamiennej różnicy w zakresie OS (mediany odpowiednio: 10,8 i 9,7) [23].

Podsumowanie

Drobnokomórkowy rak płuca pozostaje nadal chorobą o złym rokowaniu. W ostatnich latach doszło do — pierwsze- go 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 i w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej.

Konieczne jest prowadzenie dalszych badań w celu określenia bardziej wiarygodnych czynników predykcyjnych dla korzyści z chemioimmunoterapii u chorych na DRP. Dotychczasowe doświadczenia wskazują, że wartościowym czynnikiem predykcyjnym w DRP nie jest stopień ekspresji PD-L1 (wątpliwości dotyczą również predykcyjnej wartości TMB). Wskazane jest poszukiwanie innych biomarkerów predykcyjnych analogicznie do prób podejmowanych w przypadku niedrobnokomórkowego raka płuca (np. ekspresja genów związanych z aktywnością limfocytów T) [24].

Abstract

Small-cell lung cancer is diagnosed in 15–20% of patients with lung cancer. Extensive-stage small-cell lung cancer with distant metastases is diagnosed in approximately 75% of patients in whom long survival is not achieved. Following many years of failed attempts to improve the results of treatment in patients with extensive-stage small-cell lung cancer new therapeutic option emerged — the use of combined immunotherapy and chemotherapy (immunochemotherapy) prolonged an overall survival in comparison to standard chemotherapy. The standard first-line treatment of patients with extensive-stage small-cell lung cancer in many European Union countries is the use of antibodies targeting programmed death ligand 1 — atezolizumab or durvalumab — in combination with platinum compounds and etoposide.

Key words: small-cell lung cancer, chemotherapy, immunotherapy, combination systemic therapy

Piśmiennictwo

- Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review 1975-2011. National Cancer Institute. Bethesda. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/ (1975).
- Raport z ogólnopolskiego badania ankietowego na temat postaw wobec palenia tytoniu. Kantar Public dla Głównego Inspektoratu Sanitarnego. <https://gis.gov.pl/wp-content/uploads/2018/04/Postawy-Polak%C3%B3w-do-palenia-tytoniu-Raport-2017.pdf>.
- Krawczyk P, Błach J, Frąk M, et al. Efektywność bronchoskopii w diagnostyce raka płuca. *Kardiochir Torakochir Pol.* 2019; 16(suppl.): 40–41.
- Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. IARC Publications 2015.
- Vallières E, Shepherd FA, Crowley J, et al. International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals regarding the relevance of TNM in the pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2009; 4(9): 1049–1059, doi: [10.1097/JTO.0b013e3181b27799](https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181b27799), indexed in Pubmed: [19652623](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19652623/).
- Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards, and Participating Institutions, International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee Advisory Boards and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016; 11(1): 39–51, doi: [10.1016/j.jtho.2015.09.009](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009), indexed in Pubmed: [26762738](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26762738/).
- Früh M, De Ruyscher D, Popat S, et al. ESMO Guidelines Working Group. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013; 24 Suppl 6: vi99–v105, doi: [10.1093/annonc/mdt178](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt178), indexed in Pubmed: [23813929](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23813929/).
- Dómine M, Moran T, Isla D, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of small-cell lung cancer (SCLC) (2019). *Clin Transl Oncol.* 2020; 22(2): 245–255, doi: [10.1007/s12094-020-02295-w](https://doi.org/10.1007/s12094-020-02295-w), indexed in Pubmed: [32040815](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32040815/).
- Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2015; 385(9962): 36–42, doi: [10.1016/S0140-6736\(14\)61085-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61085-0), indexed in Pubmed: [25230595](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25230595/).
- <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/>.
- https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/scl.pdf.
- <https://www.ema.europa.eu/en>.

13. <https://www.tako.or.at/wp-content/uploads/Lunge2020.pdf>.
14. https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020_LG_AIOM_Polmone.pdf.
15. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta638>.
16. Darvin P, Toor SM, Sasidharan Nair V, et al. Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers. *Exp Mol Med*. 2018; 50(12): 1–11, doi: [10.1038/s12276-018-0191-1](https://doi.org/10.1038/s12276-018-0191-1), indexed in Pubmed: [30546008](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30546008/).
17. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A. 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/).
18. Horn L, Liu SV, Mansfield AS, et al. IMpower133: updated overall survival and exploratory analyses of first-line atezolizumab plus carboplatin/etoposide in extensive-stage small cell lung cancer. Presented at: 2020 AACR Virtual Annual Meeting II; June 22-24, 2020; Abstract CT220.
19. Liu SV, Horn L, Mok T, et al. IMpower133: Characterisation of long-term survivors treated first-line with chemotherapy ± atezolizumab in extensive-stage small cell lung cancer. *Annals of Oncology*. 2020; 31: S1032–S1033, doi: [10.1016/j.annonc.2020.08.1543](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.1543).
20. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. CASPIAN investigators, 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/).
21. 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).
22. 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/).
23. Rudin CM, Awad MM, Navarro A, et al. KEYNOTE-604 Investigators. Pembrolizumab or Placebo Plus Etoposide and Platinum as First-Line Therapy for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Randomized, Double-Blind, Phase III KEYNOTE-604 Study. *J Clin Oncol*. 2020; 38(21): 2369–2379, doi: [10.1200/JCO.20.00793](https://doi.org/10.1200/JCO.20.00793), indexed in Pubmed: [32468956](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32468956/).
24. Wojas-Krawczyk K, Kubiowski T. Imperfect Predictors for Lung Cancer Immunotherapy-A Field for Further Research. *Front Oncol*. 2020; 10: 568174, doi: [10.3389/fonc.2020.568174](https://doi.org/10.3389/fonc.2020.568174), indexed in Pubmed: [33330041](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33330041/).