



# SISTEMSKO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S PLJUČNIM RAKOM – ZAVIRALCI IMUNSKIH NADZORNIH TOČK

Nina Turnšek

## POVZETEK

Zaviralci imunskih nadzornih točk (ZINT) predstavljajo pravo revolucijo v sistemskem zdravljenju raka pljuč in so v zadnjem desetletju korenito spremenili standardno zdravljenje teh bolnikov. Prepričljivo dobrobit s podaljšanjem preživetja so sprva izkazali kot samostojno zdravljenje pri bolnikih z razsejanim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NDRP), ki je napredoval po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo na osnovi platine. Kmalu zatem je sledil njihov premik v prvi red zdravljenja razsejane bolezni najprej kot samostojno zdravljenje, nato pa še v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine in tudi kot kombinirana imunoterapija dveh ZINT. Korenito so spremenili tudi obravnavo bolnikov z NDRP v zgodnejših stadijih bolezni, predvsem lokalno napredovale oblike, še posebej veliko obetajo v perioperativnem obdobju. Imunoterapija z ZINT se pri raku pljuč uporablja kot monoterapija, kot kombinacija s kemoterapijo z ali brez zaviralca angiogeneze oziroma kombinacija dveh različnih ZINT.

## ZINT V SISTEMSKEM ZDRAVLJENJU RAKA PLJUČ

Pred ero imunoterapije z ZINT je bilo povprečno celokupno preživetje bolnikov z razsejanim rakom pljuč brez molekularnih označevalcev, torej zdravljenih le s kemoterapijo na osnovi platine, skromno, okrog 12-14 mesecev. Leta 2015 je nivolumab prvi izkazal statistično značilno podaljšanje celokupnega preživetja v primerjavi s kemoterapijo z docetakselom pri bolnikih z razsejanim NDRP za okrog 3 mesece, tako neploščatoceličnim kot tudi ploščatoceličnim, ki so napredovali po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo s platino. Zelo podobno učinkovitost sta zatem izkazala še pembrolizumab pri bolnikih z NDRP PD-L1  $\geq 1$  % in atezolizumab pri bolnikih z NDRP ne glede na PD-L1 status. Vsi trije ZINT so bili hitro odobreni in so ključno spremenili obravnavo bolnikov v drugem redu systemskega zdravljenja. Učinkovitost ZINT v drugem redu zdravljenja potrjujejo tudi podatki petletnih preživetij, kjer pembrolizumab potroji 5-letno preživetje v primerjavi s kemoterapijo z docetakselom (iz 8,2 na 25 %) pri bolnikih z visoko izraženo PD-L1. Podobno izvrstni so tudi 5-letni podatki za nivolumab, ki v primerjavi z docetakselom petkrat podaljša celokupna preživetja (iz 2,6 % na 13,4 %).

Hitro po prihodu v drugi red zdravljenja se je pembrolizumab izkazal za bolj učinkovitega in bolj varnega v primerjavi s kemoterapijo na osnovi platine v prvem redu zdravljenja bolnikov z razsejanim NDRP in visoko izraženo PD-L1  $\geq 50$  %. S podaljšanjem celokupnega preživetja teh bolnikov za več kot leto dni (iz 13,6 na 26,3 mesece) je po dolgih desetletjih

postal nov standard zdravljenja bolnikov z razsejanim NDRP z visoko izraženostjo PD-L1 nad 50 %. Kombinacija kemoterapije na osnovi platine in imunoterapije s pembrolizumabom je prinesla dodatno izboljšanje preživetja v primerjavi s samo kemoterapijo pri bolnikih z razsejanim neploščatoceličnim kot tudi ploščatoceličnim rakom pljuč. Dobrobit kombinacije v povprečju podaljša srednje celokupno preživetje za leto dni v primerjavi s samo kemoterapijo in predstavlja nov standard zdravljenja bolnikov z razsejanim NDRP v prvem redu zdravljenja. Dodatno možnost za bolnike v izjemno dobrem stanju splošne zmogljivosti predstavljata kombinacija kemoterapije s platino in dveh ZINT nivolumaba in ipilimumaba ter kombinacija atezolizumaba s kemoterapijo s platino ter antiangiogenim zdravilom bevacizumab.

Dodatek imunoterapije z ZINT atezolizumabom in durvalumabom h kemoterapiji s platino in etopozidom je značilno dobrobit v podaljšanju celokupnega preživetja okrog 2 mesecev prinesel tudi bolnikom z razsejanim drobnoceličnim rakom pljuč in tako po treh desetletjih spremenil standard obravnave tudi pri tej podvrsti raka pljuč.

Priključitev durvalumaba v trajanju enega leta po zaključenem radikalnem zdravljenju lokalno napredovalega NDRP s sočasno kemoterapijo in radioterapijo je drastično izboljšal celokupno preživetje teh bolnikov v povprečju za 12 mesecev in prav tako postal nov standard za bolnike z lokalno napredovalim NDRP s PD-L1  $\geq 1$  %.

Zaviralci imunskih nadzornih točk so prinesli spremembo tudi v standardnem dopolnilnem zdravljenju po predhodnem radikalnem kirurškem zdravljenju in dopolnilni kemoterapiji pri bolnikih z NDRP in visokim tveganjem za ponovitev, katerih tumorji izražajo PD-L1 na  $\geq 50$  % tumorskih celic in nimajo EGFR mutiranega ali ALK pozitivnega NDRP. Še večjo dobrobit pa dodatek ZINT h kemoterapiji na osnovi platine obeta v predoperativnem obdobju.

S strani mednarodnih regulatornih agencij so za zdravljenje raka pljuč trenutno odobrene tri skupine ZINT, in sicer zaviralci PD-1 (nivolumab, pembrolizumab), zaviralci PD-L1 (atezolizumab, durvalumab) in zaviralec CTLA-4 (ipilimumab). Vsi ZINT so v Sloveniji del standardne klinične obravnave bolnikov z rakom pljuč.

## NEŽELENI UČINKI ZAVIRALCEV IMUNSKIH NADZORNIH TOČK

Pri zdravljenju z ZINT govorimo o tako imenovanih imunsko pogojenih neželenih učinkih (NU), ki so posledica prekomerne aktivacije imunskega sistema in v veliki meri posnemajo avtoimunska vnetja. Najpogosteje se pojavijo povprečno 10 tednov po začetku zdravljenja, vendar ta čas variira od pojava NU že po eni sami aplikaciji do tega, da se NU pojavijo še nekaj mesecev po zaključenem zdravljenju z ZINT. Prizadenejo lahko katerikoli organ ali tkivo v telesu. Med najpogostejše štejemo kožne spremembe, motnje v delovanju endokrinega sistema, gastrointestinalno toksičnost. Večinoma so neželeni učinki ZINT blage do zmerne stopnje, manj pogosto so resni imunsko pogojeni neželeni učinki, ki pa lahko vodijo tudi v smrtne izide (pulmološki NU, nevrološki NU, kardiološki NU). Kombinacija dveh ZINT



(nivolumab in ipilimumab) ima v povprečju večji delež resnih imunsko pogojenih NU, prav tako več prekinitev zdravljenja. Pri kombinaciji ZINT s kemoterapijo je možnost pojava NU prav tako večja, predvsem na račun NU kemoterapije.

## ZAKLJUČEK

Imunoterapija z zaviralci imunskih nadzornih točk je v zadnjih osmih letih drastično izboljšala preživetja bolnikov z razsejanim rakom pljuč in se vpleta v zdravljenje že praktično vseh stadijev raka pljuč. Njeno učinkovitost in varnost potrjujejo tudi dolgotrajni podatki, predvsem pa navdušuje možnost zelo dolgotrajnih zazdravitev pri približno petini bolnikov z razsejano obliko bolezni.

## LITERATURA

1. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ*. 1995;311(7010):899-909.
2. 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):123-35.
3. 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):1627-39.
4. 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.
5. 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.
6. Herbst RS, Garon EB, Kim DW, et al. Five Year Survival Update From KEYNOTE-010: Pembrolizumab Versus Docetaxel for Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1-Positive Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2021;16(10):1718-1732.
7. 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.
8. 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.
9. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al.; KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2078-2092.
10. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al.; KEYNOTE-407 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(21):2040-2051.

11. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(2):198-211.
12. Socinski MA, Nishio M, Jotte RM, et al. IMpower150 Final Overall Survival Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in First-Line Metastatic Nonsquamous NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2021;16(11):1909-1924.
13. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, 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.
14. Paz-Ares L, 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.
15. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al.; PACIFIC Investigators. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(20):1919-1929.
16. Felip E, Altorki N, Zhou C, et al.; IMpower010 Investigators. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;398(10308):1344-1357.