

## Novosti na področju zdravljenja z zaviralci imunskih nadzornih točk (ZIKT) pri nedrobnoceličnem pljučnem raku (NDPR) v letu 2022

## Advances in the therapy with immune-check point inhibitors (ICI) in non-small cell lung cancer (NSCLC) in 2022

mag. Mojca Unk dr.med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

### Povzetek

Pljučni rak je glavni vzrok smrti zaradi raka v Sloveniji in v svetu ter je pomemben vzrok obolenosti bolnikov in njihovih bližnjih. Na področju preprečevanja, presejanja in zdravljenja te bolezni je bil v zadnjem času dosežen velik napredek. V zadnjem desetletju se je zdravljenje z ZIKT izkazalo kot učinkovit terapevtski pristop za zdravljenje NDPR. V več kliničnih preskušanjih je bila ugotovljena učinkovitost zavore imunskih nadzornih točk (INT) s protitelesi proti receptorju programirani smrti 1 (PD-1), protitelesi proti ligandu za receptor programirane smrti 1 (PD-L1) in s protitelesi proti s citotoksičnimi limfociti T povezanim proteinom 4 (CTLA-4). V tem prispevku predstavljamo najpomembnejše novosti na področju systemskega zdravljenja NDPR z ZIKT objavljene v letu 2022, tako omejene, lokalno napredovale kot razsejane bolezni.

**Ključne besede:** nedrobnocelični pljučni rak, zaviralci imunskih nadzornih točk, preživetje, odpornost

### Abstract

Lung cancer is the leading cause of cancer deaths in Slovenia and worldwide and is a significant cause of morbidity for patients and their relatives. Much progress has recently been made in the prevention, screening and treatment of this disease. Over the last decade, treatment with ICI has proven to be an effective therapeutic approach for the treatment of NSCLC. Several clinical trials have demonstrated the efficacy of ICI; with antibodies against programmed death receptor 1 (PD-1), antibodies against programmed death receptor ligand 1 (PD-L1) and antibodies against cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4). In this paper, we present the most important new developments, published in 2022, in the field of systemic ZIKT therapy of NSCLC, in limited, locally advanced and disseminated disease.

**Keywords:** non-small cell lung cancer, check-point inhibitors, survival, resistance

### 1. Uvod

Prepoznavna PD-1 in PD-L1 kot posrednika za izogibanje tumorskih celic imunskemu sistemu, je spremenilo razvoj systemskega zdravljenja rakavih bolezni. Proces aktivacije limfocitov T se začne, ko se receptor limfocitov T poveže z antigenom, ki ga predstavlja glavni histokompatibilnostni protein (MHC). Vendar do aktivacije ne pride, če limfociti T ne prejmejo drugega, ko-stimulacijskega signala. Po drugi strani pa zaviralne imunске nadzorne točke, kot sta CTLA-4 in PD-1, privedejo do anergije ali apoptoze limfocitov T, če se vključijo v ta proces. V normalnih stanjih so te nadzorne točke ključnega pomena pri nadzoru imunске aktivacije in preprečevanju kolateralne poškodbe tkiva zaradi avtoimunskih bolezni. Pri kroničnem vnetju ali raku izčrpani limfociti T povečajo izražanje zaviralnih molekul CTLA-4 in PD-1. Monoklonska protitelesa proti CTLA-4, PD-1/PD-L1 so namenjena ponovni oživitvi izčrpanih limfocitov T in obnovitvi imunsko posredovanega prepoznavanja in odstranjevanja malignih celic, kar je danes uspešna metoda systemskega zdravljenja različnih rakov, vključno z NDPR. ZIKT so najprej prišli v redno klinično uporabo pri napredovalih malignih bolezni, po izčrpanem systemskem zdravljenju s kemoterapijo. Danes predstavljajo osnovo zdravljenja razsejane bolezni NDPR pri bolnikih brez znanega molekularno prediktivnega označevalca in podaljšajo celokupno preživetje (OS) teh bolnikov, kot monoterapija ali v kombinaciji s kemoterapijo. Prav tako podaljšajo OS pri izbranih bolnikih z lokalno napredovalo boleznijo po sočasni kemoradioterapiji. Vse bolj pa igrajo pomembno vlogo tudi pri omejeni obliki NDPR.

## 2. Novosti na področju zdravljenja z ZIKT v letu 2022

### 2.1. Omejena bolezen NDPR

Do nedavnega je perioperativno zdravljenje s kemoterapijo na osnovi platine predstavljalo edino možnost izboljšanja OS po radikalni operaciji NDPR v zgodnjem stadiju bolezni. Randomizirana klinična raziskava (RKR) faze 3 *Impower 010* je prvo klinično preskušanje, ki je pokazalo pomembno izboljšanje preživetja brez bolezni (DFS) pri NDPR stadija IB-IIIa napram podpornemu zdravljenju. Posodobljeni rezultati RKR, objavljeni letos, so v izbrani skupini bolnikov (PD-L1 TC  $\geq$ 50%, stadij II-IIIa, brez EGFR in ALK alteracij) pokazali klinično in statistično pomembno izboljšanje OS (OS HR 0.43; 95% CI: 0.24, 0.78).

Klinična raziskava faze 2, *NADIM*, je preskušala neoadjuvantno zdravljenje s kombinacijo nivolumaba s kemoterapijo na osnovi platine proti samo neoadjuvantni kemoterapiji pri resektabilnem NSCLC stadija IIIa. Kombinacija je imela večji delež patoloških popolnih odgovorov (pCR) (36.8% vs 6.9%), več bolnikov je imelo možnost kirurškega zdravljenja in večji je bil delež 2-letnega preživetja brez napredovanja bolezni (66.6 % vs 42.3%).

*CheckMate-816* je RKR faze 3, ki je preskušala neoadjuvantno kemoterapijo na osnovi platine z ali brez nivolumaba pri bolnikih z resektabilnim NDPR, stadija IB-IIIa. Delež pCR je bil pomembno večji pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo nivolumaba in kemoterapije, v primerjavi s samo kemoterapijo (24 % proti 2,2 %;  $p < 0,0001$ ). Preživetje brez dogodka je bilo pomembno daljše v roki s kombinacijo (31.6m vs 19.0m; HR 0.63;  $p = 0,0027$ ). Koristi je bila večja pri PD-L1  $\geq$ 1% in pri N2 bolezni. Kombinacija izboljša dolgoročni klinični izhod omejene bolezni, ne zmanjša možnosti operacije (pravzaprav jo poveča) ter ima primerljivo sopojava v primerjavi s samo kemoterapijo.

### 2.2. Lokalno napredovala bolezen NDPR

*PACIFIC* je RKR faze 3, ki je vključila bolnike z neresektabilnim NDPR stadija III, ki so bili zdravljeni s sočasno kemoradioterapijo, kateri je sledila konsolidacija z durvalumabom ali s placebom. Posodobljena petletna analiza podatkov je pokazala dolgotrajno korist konsolidacije z durvalumabom: petletni delež OS 42.9% v skupini, ki je prejela durvalumab, v primerjavi s 33.4 % v skupini s placebom (OS HR 0,72; 95% CI 0,59-0,89). Konsolidacija z durvalumabom nudi 1,5 letna dobrobit v OS.

Glede na to, da številni bolniki z NDPR stadija III niso primerni za sočasno kemoradioterapijo, so v klinični raziskavi faze 2, *PACIFIC-6* pokazali, da je durvalumab po zaporedni kemoradioterapiji primerljivo varen kot v RKR *PACIFIC*. Enoletni delež PFS je 49.6% in 2-letni delež OS 69.8%. Zdravljenje z durvalumabom po zaporedni kemoradioterapiji bi lahko bilo smiselno pri bolnikih, ki niso primerni za zdravljenje s sočasno kemoradioterapijo.

### 2.3. Razsejana bolezen NDPR

Objavljeni so bili posodobljeni rezultati večih RKR, ki predstavljajo možnost sistemskega zdravljenja razsejane bolezni:

- *CheckMate 227*: RKR kombinacije dveh ZIKT proti kemoterapiji je po srednjem spremljanju 66.7m pokazala, da je 5-letni delež OS pri PD-L1  $\geq$ 1% bolnikov 24% v roki z nivolumab ipilimumab vs 14% v roki s kemoterapijo.
- *CheckMate 9LA*: Objavljeni so bili posodobljeni rezultati RKR faze 3, ki je preučevala kombinacijo nivolumab, ipilimumab in dva ciklusa kemoterapije na osnovi platine v prvem redu zdravljenja pri bolnikih z razsejanim NDPR, ne glede na histološki podtip in izraženost PD-L1. V roki s kombinacijo nivolumab, ipilimumab in 2 ciklusa kemoterapije je bilo 3-letni delež OS 27% vs 19% v roki s samo kemoterapijo. Izboljšanje 3-letnega OS je bilo neodvisno od histološkega podtipa.
- Posodobljeni rezultati RKR *KeyNote 189* potrjujejo dolgotrajno dobrobit kombinacije kemoterapije na osnovi platine napram samo kemoterapiji pri razsejanem neploščatoceličnem NDPR ne glede na

- izraženost PD-L1 (5-letni delež OS 19.4% vs 11.3%; mOS 22m vs 10.6m; OS HR 0.60), pri čemer podanalize pokažejo, da je dobrobit večja, v kolikor je višja izraženost PD-L1).
- Posodobljeni rezultati RKR *KeyNote 407* prav tako potrjujejo dolgotrajno dobrobit kombinacije kemoterapije na osnovi platine napram samo kemoterapiji pri razsejanem ploščatoceličnem NDPR ne glede na izraženost PD-L1 (5-letni delež OS 18.4% vs 9.7%; mOS 17.2m vs 11.6m; OS HR 0.71), pri čemer podanalize pokažejo, da je dobrobit večja, v kolikor je višja izraženost PD-L1).
  - *EmPower Lung 3* je RKR faze 3, ki je preučevala kombinacijo cemiplimaba z omejenim (štiri) številom ciklov kemoterapije na osnovi platine pri bolnikih z rasejanim NDPR, ne glede na histološki podtip in izraženost PD-L1 napram samo kemoterapiji. Po srednjem spremljanju 16.4m je kombinacija pomembno podaljšala OS (21.9m vs 13m; OS HR 0.71; p=0.014).
  - Nad 40% z razsejanim NDPR je ob postavitvi diagnoze v slabem splošnem stanju zmogljivosti (ECOG PS  $\geq 2$ ) in/ali imajo pomembne spremljajoče bolezni in stanja ter tako niso primerni za sistemsko zdravljenje na osnovi platine. *IPSOS* je RKR faze 3, ki je vključila take bolnike in jih randomizirala v roko z atezolizumabom ali v roko s kemoterapijo vinorelbin ali gemcitabin. Atezolizumab je sicer pomembno podaljšal OS (HR 0.78; p=0.028) ne glede na histološki podtip, izraženost PD-L1 ali stanje zmogljivosti. Kljub vsemu pa so bila dosežena OS kratka in izboljšanje v roki z atezolizumabom klinično nepomembno (10.3m vs 9.2m).
  - Objavljeni sta bili dve skupni analizi učinkovitosti ZIKT s kemoterapijo pri bolnikih z NDPR in visoko izraženostjo PD-L1 (nad 50%), ki pokažeta, da kombinacija sicer zviša objektivni odgovor na zdravljenje, OS pa je primerljiv.

Razumevanje in napoved primarne odpornosti na zdravljenje z ZIKT je preučeval projekt *PIONeeR*, ki je vključil nad 300 bolnikov z NDPR. Osredotočili so se na 137 bolnikov, ki so bili v odličnem stanju zmogljivosti in so bili zdravljeni z ZIKT v monoterapiji. Z analizo tako tumorskega tkiva kot krvi teh bolnikov so proučevali 331 bioznačevalcev in odkrili, da „podpis“ 37 bioznačevalcev zveča tveganje za primarno odpornost na zdravljenje z ZIKT. Prepoznali so tudi bioznačevalce, ki so pogostejši pri bolnikih s hitrim napredovanjem bolezni: zmanjšana gostota citotoksičnih limfocitov T pri bolnikih s PD-L1  $\geq 1\%$ ; visok delež cirkulirajočih citotoksičnih T celic in aktiviranih T celic (HLA-DR+), zmanjšan delež regulatornih limfocitov T, zmanjšan delež NK celic, zmanjšana vrednost albumina, zmanjšan delež PD-L1 pozitivnih celic ter povišana vrednost alkalna fosfataza.

Kljub izboljšanju preživetja z ZIKT pri razsejanih bolnikih, pri večini bolnikov po začetnem odgovoru pride do napredovanja bolezni zaradi pridobljene odpornosti na ZIKT. Mehanizmi pridobljene odpornosti na ZIKT pri NDPR večinoma niso znani. Največkrat je vpletena mutacija *STK11*, mutacija *KEAP1*, mutacije *KEAP1* in *SMARCA4*, *STK11* in *KEAP1*. Vpletene so lahko tudi pridobljene mutacije beta-2-mikroglobulina (*B2M*), delecije v genih *CDKN2A/B*, *PTEN*, amplifikacija *MDM2*. Možne so tudi pridobljene delecije v genih za IKT: pridobljena delecija *CD274* (gen za PD-L1) in *PDCD1LG2* (gen za PD-L2). Mehanizmi pridobljene odpornosti na ZIKT so heterogene in v prihodnosti bo potrebno razviti nove terapevtske strategije za premagovanje in preprečevanje odpornosti.

### 3. Zaključek

ZIKT so postali osnova zdravljenja tako razsejanih kot nerazsejanih bolnikov z NDPR. Atezolizumab izboljša OS bolnikov z NDPR, stadija II in IIIA in z izraženostjo PD-L1 nad 50%, po radikalni resekciji in dopolnilni kemoterapiji. Neoadjuvantno zdravljenje z nivolumabom v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine že postaja nov standard obravnave bolnikov z omejeno boleznijo NDPR. Durvalumab podaljša OS bolnikov z NDPR stadija III po sočasni kemoradioterapiji. Pri nekateri bolnikih z razsejano boleznijo zdravljenje z ZIKT omogoča dolgotrajne odgovore in s tem dojemaje razsejane bolezni kot kronične bolezni. Še vedno velja, da je PD-L1 najbolj konzistenten prediktivni bioznačevalec za zdravljenje z ZIKT. Mehanizmi odpornosti na zdravljenje z ZIKT so še vedno slabo poznani, najpomembnejši dejavnik pridobljene odpornosti je mutacija v genu *STK11*. V prihodnosti bo potrebno poznati in premagati mehanizme primarne in pridobljene odpornosti na zdravljenje z ZIKT. Le to bo omogočilo nadaljne izboljšanje preživetij bolnikov z NDPR.

## Literatura

- <https://wcl2022.iaslc.org/>; dostopano dne 29 December 2022
- <https://ascopost.com/topics/solid-tumors/lung-cancer-highlights/>; dostopano dne 29 December 2022
- <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress>; dostopano dne 29 December 2022