Pokroky v léčbě malobuněčného karcinomu plic

Advances in the therapy of small cell lung cancer

Vrána D.

Komplexní onkologické centrum, Nemocnice AGEL Nový Jičín a.s.

Souhrn

Malobuněčný karcinom plic bohužel stále ve většině případů představuje infaustní onemocnění. I přes rychlý progres na poli klinické a radiační onkologie zaznamenala léčba malobuněčného karcinomu plic za posledních 30 let pouze minimální posun. Profylaktické ozáření mozku a ozáření primárního plicního tumoru dle studie CREST zlepšilo medián přežití o jednotky měsíců. Až do příchodu imunoterapie systémová léčba bohužel nezaznamenala větší úspěch, a to vč. cílené terapie. Imunoterapie změnila zásadně výsledky léčby celé řady malignit, vč. malobuněčného karcinomu plic. Studie s atezolizumabem či durvalumabem prodloužily medián celkového přežití o > 2 měsíce bez zásadního zvýšení toxicity léčby a zlepšily kvalitu života pacientů. Atezolizumab či durvalumab v kombinaci s chemoterapií představují jednoznačně nový standard léčby malobuněčného karcinomu plic.

Klíčová slova

karcinom plic – imunoterapie – chemoterapie

Summary

Small cell lung cancer represents a disease with poor prognosis. Despite rapid progress in the fields of medical or radiation oncology, the treatment strategy of the small cell lung cancer has remained almost unchanged for over the last 30 years. Prophylactic cranial irradiation and irradiation of the primary lung tumor according to CREST clinical trial improved the median overall survival in months. Until the launch on immunotherapy, the systemic treatment didn't make significant progress, unfortunately including targeted therapy. Immunotherapy significantly changed the treatment outcomes of the several tumor types and finally even the prognosis of small cell lung cancer. Clinical trials with atezolizumab and durvalumab have further moved forward the median overall survival by more than 2 months without significant increase in the treatment toxicity and worsening of the patient's quality of life. In the combination with chemotherapy, atezolizumab and durvalumab represents a new gold standard in the treatment of small cell lung cancer.

Key words

lung cancer – immunotherapy – chemotherapy

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.

doc. MUDr. David Vrána, Ph.D.
Komplexní onkologické centrum,
Nemocnice AGEL Nový Jičín a.s.
Purkyňova 2138/16
741 01 Nový Jičín
e-mail: david.vrana@nnj.agel.cz

Přijato/Accepted: 15. 2. 2021

doi: 10.48095/ccko2021S66

Úvod

Malobuněčný karcinom plic (small cell lung cancer – SCLC) tvoří přibližně 20 % všech plicních karcinomů. Charakteristickým rysem SCLC je rychlý růst nádorové populace a časný vznik vzdálených metastáz, což zdůrazňuje zásadní význam systémové terapie v léčebném algoritmu. Přes prudký rozvoj klinické i radiační onkologie v posledních letech léčba SCLC zaznamenala až do příchodu imunoterapie pouze minimální posun. Všeobecně jsou stadia SCLC stále klasifikována do dvou skupin, a to LD – limited disease (cca 30 % pacientů) – a ED – extensive disease (70 % pacientů). Existuje řada definic těchto dvou podskupin malobuněčného karcinomu plic, nicméně obvykle je za LD považováno stadium onemocnění, které je možno bezpečně pojmout do ozařovaného pole. Pro staging SCLC je v současné době stále více používána klasická TNM klasifikace (dle 8. vydání této klasifikace by měla být používána). Nicméně pro účely této práce se budu stále pro zjednodušení držet starší klasifikace. Za standardní léčebný algoritmus LD onemocnění je považována primárně potenciálně kurativní chemoradioterapie s profylaktickým ozářením mozku (prophylactic cranial irradiation – PCI) jako prevence možného mikroskopického metastatického postižení mozku. Obvyklým léčebným režimem je kombinace platinového derivátu s etoposidem. Dávka radioterapie se pohybuje v rozmezí 60–66 Gy, kdy je ozařován primární plicní tumor a makroskopicky postižené lymfatické uzliny. Většina těchto nemocných bohužel zrecidivuje a paliativní chemoterapie tak donedávna představovala jedinou léčebnou modalitu. V případě pokročilého onemocnění ED je standardem léčby chemoterapie na bázi platiny, obvykle v kombinaci s etoposidem. Tento chemoterapeutický režim byl standardem léčby > 30 let bez větší modifikace. Jistým posunem v léčbě tohoto stadia onemocnění byla studie CREST (Chest Radiotherapy Extensive-Stage Trial) [1]. Tato studie prokázala zlepšení přežití pacientů s ED-SCLC, kteří po chemoterapii dosáhli odpovědi onemocnění a u nichž současně bylo reziduum primárního nádoru ozářeno dávkou 30 Gy v 10 frakcích. Tato studie prokázala 10% zvýšení přežití ve 2 letech v případě, že u pacienta bylo ozářeno jak reziduum primárního nádoru, tak profylakticky mozek. PCI představuje další částečný posun v léčbě SCLC s ohledem na vysokou prevalenci metastatického mozkového postižení u tohoto onemocnění. Metaanalýza proběhlých studií prokázala nejen očekávané snížení rizika výskytu mozkových metastáz, ale současně také asi 5% zvýšení šance na přežití ve 3 letech [2]. PCI v případě ED nemá jednoznačná data, nicméně je možné jej doporučit při dobré odpovědi nádoru po chemoterapii. Indikace chemoterapie v případě recidivy závisí na době, která uplynula od poslední platinové chemoterapie. Obecně lze říci, že v případě progrese na platinové chemoterapii či do 3 měsíců od jejího ukončení je onemocnění považováno za platina rezistentní a je vhodné nahradit léčbu chemoterapeutickým režimem bez použití platiny. V případě recidivy po uplynutí 3 měsíců je možné vrátit se k původnímu chemoterapeutickému režimu s přihlédnutím k toleranci předchozí chemoterapie. U platina rezistentního onemocnění přichází v úvahu léčba na bázi taxanů, irinotekanu či doxorubicinu. Na co není možné zapomenout v případě paliativní léčby SCLC, je určitě podpůrná léčba (terapie bolesti, nutrice, kostní nádorová nemoc, terapie dušnosti – obstrukce dýchacích cest, hemoptýzy atd.), jejíž podrobnější rozbor přesahuje rámec této publikace.

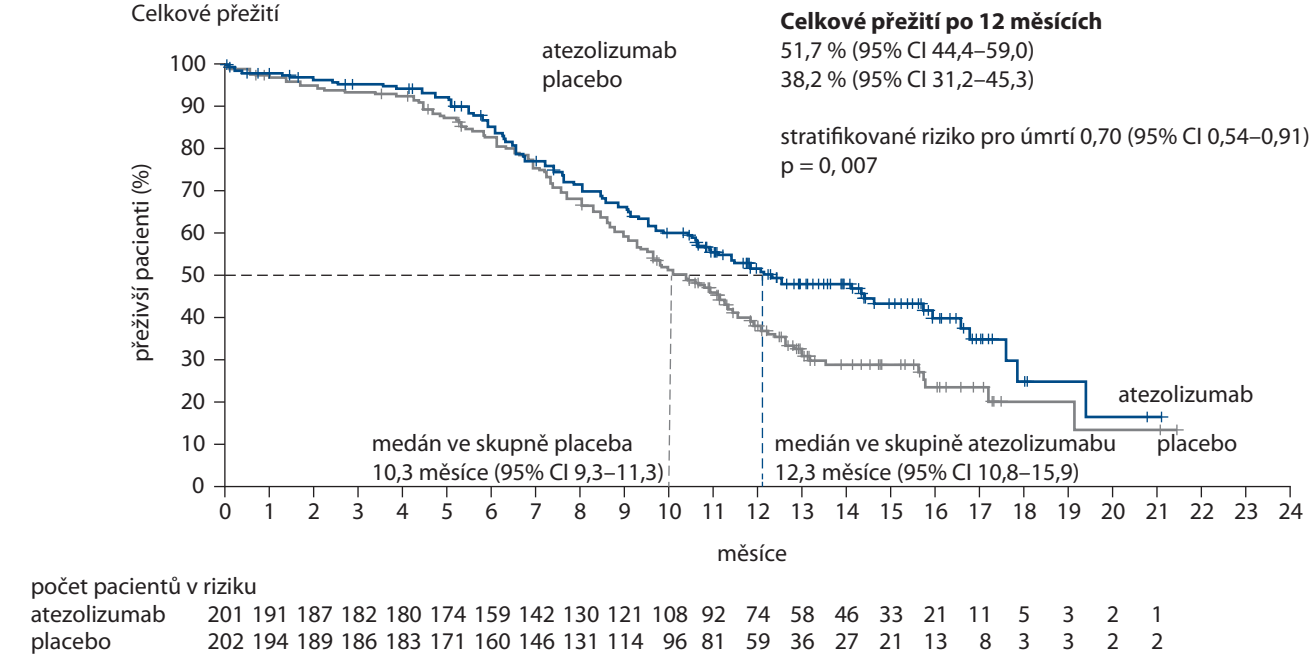
Malobuněčný karcinom plic představuje onemocnění s obecně špatnou prognózou a teprve imunoterapie přinesla po asi 30 letech větší posun v systémové léčbě tohoto onemocnění a zlepšila prognózu pacientů s ED-SCLC.

Atezolizumab u malobuněčného karcinomu plic

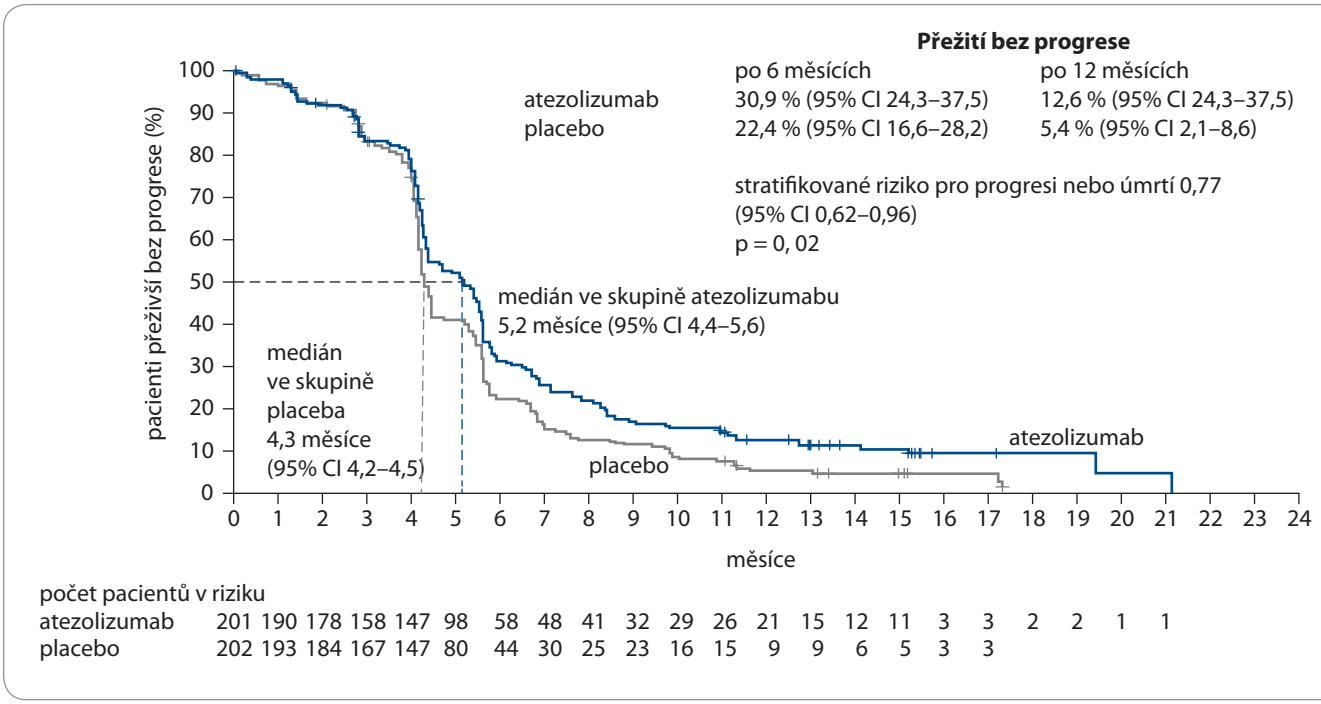
První molekulou v rámci imunoterapie, která prokázala svůj benefit u ED-SCLC, byl atezolizumab. Atezolizumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti ligandu programované buněčné smrti (PD-L1), která je indikována k léčbě triple negativního karcinomu prsu, karcinomu plic, uroteliálního a hepatocelulárního karcinomu. Úhradu z veřejného zdravotního pojištění má v tuto chvíli pouze v indikaci nemalobuněčného karcinomu plic u pacientů předléčených chemoterapií, po vyloučení specifických farmakologicky ovlivnitelných mutací. Studií, která hodnotila atezolizumab v 1. linii léčby ED-SCLC, byla studie fáze III IMpower133. Tato studie měla jednoduchý design, jelikož do ní byli zařazeni nepředléčení pacienti s ED-SCLC, kteří byli v obou ramenech léčeni kombinací karboplatiny (AUC 5 D1) s etoposidem (100 mg/m^2 1–3× denně) každé 3 týdny, a to celkem 4 cykly. V experimentálním rameni byl podáván současně atezolizumab (1 200 mg 1× denně) společně s chemoterapií a následně po 4 cyklech jako udržovací monoterapie do progrese či toxicity onemocnění. Primárním cílem studie bylo hodnocení přežití bez progrese (progression-free survival – PFS) a celkového přežití (overall survival – OS). Studie prokázala jednoznačný benefit atezolizumabu v 1. linii paliativní léčby SCLC s prodloužením mediánu přežití pacientů o 2 měsíce a redukcí rizika smrti o 30 % (10,3 měsíce v rameni se samostatnou chemoterapií a 12,3 měsíce v rameni s atezolizumabem, HR 0,70; 95% CI 0,54–0,91; p = 0,007), viz graf 1. Medián PFS byl v experimentálním rameni prodloužen ze 4,3 na 5,2 měsíce (HR 0,77; 95% CI 0,62–0,96; p = 0,02), viz graf 2 [3]. Studie tak zařadila atezolizumab do léčebného portfolia malobuněčného karcinomu plic. Na letošním kongresu Evropské společnosti klinické onkologie (ESMO) byla prezentována aktualizovaná data, kdy přežití v 18 měsících bylo 34 % v rameni s atezolizumabem a 21 % v kontrolním rameni a odhad přežití ve 24 měsících byl 22 vs. 16,8 % při mediánu sledování 22,9 měsíce. Současně však explorativní analýza nepotvrdila prediktivní hodnotu mutační nálože ani exprese PD-L1 [4].

Durvalumab u malobuněčného karcinomu plic

Podobně designovanou studií s ED-SCLC byla studie fáze III CASPIAN s durvalumabem. Tato studie randomizovala pacienty s ED-SCLC do tří ramen, a to durvalumab v kombinaci s chemoterapií, durvalumab a tremelimumab v kombinaci s chemoterapií a kontrolní rameno se samostatnou chemoterapií.

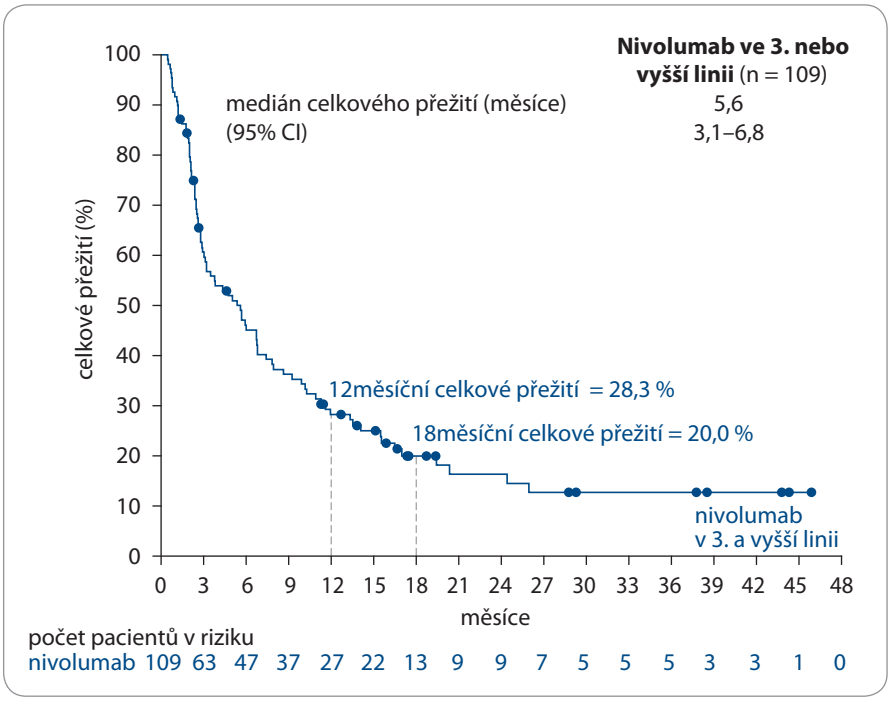


Graf 1. Celkové přežití pacientů ve studii IMpower 133.



Graf 2. Dobra přežití bez progrese ve studii IMpower 133.

Nemocným byla podána léčba imunoterapií a chemoterapií na bázi platiny (cisplatina nebo karboplatina) a etoposidu ve 4 cyklech (v rameni se samostatnou chemoterapií až do 6 cyklů), chemoterapie na bázi platiny (cisplatina nebo karboplatina) a etoposidu a současně v dalších třech ramenech, a to s durvalumabem, durvalumabem a tremelimumabem a samostatnou chemoterapií. Primárním cílem studie bylo OS. Pacienti následně pokračovali v udržovací léčbě durvalumabem. V případě srovnání ramene samostatné chemoterapie a kombinace chemoterapie s durvalumabem byl prokázán jednoznačný benefit v rameni s durvalumabem. Studie prokázala prodloužení OS o > 2 měsíce (13 vs.



Graf 3. Celkové přežití pacientů ve 3. nebo vyšší linii léčby nivolumabem.

10,3 měsíce; HR 0,73; 95% CI 0,59–0,91; p = 0,0047). Procento pacientů přežívajících v 18 měsících bylo 34 % v rameni s durvalumabem a 25 % v rameni se samostatnou chemoterapií. Toxicita z jakékoliv příčiny G3 a G4 byla srovnatelná v obou ramenech, a to 62 %. Durvalumab se tak po atezolizumabu stal další možností paliativní léčby v 1. linii ED-SCLC [5].

Další molekuly

Pembrolizumab

Další molekulou ze spektra imunoterapie, která byla testována, byl pembrolizumab, a to ve studii fáze III – KEYNOTE-604. Tato studie randomizovala pacienty s ED-SCLC opět do dvou ramen, vždy s chemoterapií na bázi platiny a etoposidu (4 cykly) a v aktivním rameni s pembrolizumabem 200 mg každé 3 týdny až do 35 cyklů anebo ramene s placebem. Ve studii sice došlo k prodloužení PFS (HR 0,75; 95% CI 0,61–0,91; p = 0,0023), PFS ve 12 měsících bylo 13,6 % v rameni s pembrolizumabem a 3,1 % v rameni s placebem, nicméně tato studie nesplnila primární cíle – parametr OS nesplnil požadovanou hladinu významnosti (HR 0,80; 95% CI 0,64–0,98; p = 0,0164). Přežití ve 2 letech bylo 22,5 % v rameni s pembrolizumabem a 11,2 % v rameni s placebem [6].

Nivolumab

Studie CheckMate 032 hodnotila efektivitu nivolumabu či kombinace nivolumabu a ipilimumabu u rekurentního SCLC. V rameni pacientů léčených ve 3. či vyšší linii monoterapií nivolumabem (3 mg/kg 1× za 2 týdny) byla pozorována objektivní odpověď (objective response rate – ORR) u 11,9 % pacientů s mediánem trvání léčebné odpovědi 17,9 měsíce. Celkové přežití ve 12 a 18 měsících bylo 28,3 % a 20,0 % (graf 3). Na základě studie CheckMate 032 získal nivolumab registraci pro tuto indikaci v USA [7,8] již v roce 2018. Nicméně studie, která měla potvrdit slibné výsledky výše uvedené studie, bohužel benefit nivolumabu neprokázala (CheckMate 331) [9]. Nivolumab tak podobně jako pembrolizumab v tuto chvíli nesplnil očekávání.

Diskuze

Imunoterapie zásadním způsobem zasáhla do léčby celé řady malignit a mění tak prognózu pacientů s onkologickým onemocněním. V tuto chvíli je imunoterapie samostatně či v kombinaci s chemoterapií standardem léčby u lokálně pokročilého či generalizovaného nemalobuněčného karcinomu plic a ED-SCLC.

Na základě výsledků studie IMpower133 a Caspian je v současné době v ČR registrován atezolizumab a durvalumab pro léčbu pacientů s ED-SCLC v 1. linii v kombinaci s platinou (cisplatinou či karboplatinou) a etoposidem. Úhrada ze zdravotního pojištění pro obě molekuly v tuto chvíli bohužel chybí [10,11]. S ohledem na výsledky studií je však nanejvýš vhodné umožnit pacientům léčbu alespoň v rámci paragrafu 16.

Imunoterapie ve vyšších liniích paliativní léčby SCLC není v ČR v současné době registrována. Nivolumab, event. pembrolizumab zůstávají dle National Comprehensive Cancer Network jako terapeutická možnost ve vyšších liniích léčby, nicméně nepatří mezi preferované režimy.

Zcela nedořešenou otázkou zůstává možnost kombinace radioterapie s imunoterapií ve smyslu možnosti indukce abskopálního efektu a samozřejmě prediktivní faktory účinnosti imunoterapie u SCLC.

Malobuněčný karcinom plic představuje stále onemocnění s neuspokojivou prognózou, kdy i zdánlivě malé prodloužení přežití v řádu jednotek měsíců představuje velký krok kupředu.

Závěr

S ohledem na výše uvedená data představuje kombinace atezolizumabu či durvalumabu s chemoterapií na bázi platiny a etoposidu a následně udržovací léčba imunoterapií nový léčebný standard 1. linie paliativní léčby ED-SCLC.

Literatura

1. 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. Erratum in: Lancet 2015; 385(9962): 28.
2. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. N Engl J Med 1999; 341(7): 476–484. doi: 10.1056/NEJM199908123410703.
3. Horn L, Mansfield AS, Szczęsna A et al. 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.
4. 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. [online]. Available from: https://www.annalsoncology.org/article/S0923-7534(20)41539-X/fulltext.

5. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y et al. 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.
6. Rudin CM, Awad MM, Navarro A et al. 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.
7. Ready N, Farago AF, de Braud F et al. Third-line nivolumab monotherapy in recurrent SCLC: CheckMate 032. J Thorac Oncol 2019; 14(2): 237–244. doi: 10.1016/j.jtho.2018.10.003.
8. Antonia SJ, López-Martin JA, Bendell J et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. Lancet Oncol. 2016 Jul;17(7): 883–895. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30098-5. Erratum in: Lancet Oncol 2016; 17(7): e270. Erratum in: Lancet Oncol 2019; 20(2): e70.
9. Dennis M. BMS pulls small-cell lung cancer indication for Opdivo in US. [online]. Available from: https://www.firstwordpharma.com/node/1787379?al=3a2ed4-70d11795b45b993bf2c50c85b591eb52%5E%7C%5EMTExMTE4NA%3D%3D%5E%7C%5ENQ%3D%3D&cp1=bmV3c2xldHRlcl9yZWdpb25faWQ9dG9wX25ld3M=.
10. SPC Infinzi. [online]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_en.pdf
11. SPC Tecentriq. [online]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_cs.pdf.
12. Mansfield AS, Kazarnowicz A, Karaseva N et al. Safety and patient-reported outcomes of atezolizumab, carboplatin, and etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer (IMpower133): a randomized phase I/III trial. Ann Oncol 2020; 31(2): 310–317. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.021.