

Lokaliai išplitusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymas

LOCALY ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER TREATMENT

NERINGA VAGULIENĖ

LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Plaučių vėžys – tai viena dažniausių onkologinių ligų pasaulyje, kasmet nustatoma apie 1,8 mln. atvejų. Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo pasirinkimą lemia ligos stadija. Imunoterapija – tai naujusias veiksmingas gydymo metodus sergantiesiems išplitusiu arba metastazavusiu plaučių vėžiu, tačiau yra duomenų, kad šis gydymo būdas gali būti veiksmingas ir sergantiesiems III stadijos plaučių vėžiu.

Reikšminiai žodžiai: plaučių vėžys, imunoterapija, chemospindulinis gydymas, durvalumabas.

Summary. Lung cancer is the most common cancer worldwide, with 1,8 million new cases in 2012. The treatment recommendations for non-small cell lung cancer depend on correctly identifying stage. Immunotherapy is an existing area of cancer research and treatment, which is showing promising results for people with advanced lung cancers but very little progress has been made in the treatment of stage III lung cancer.

Keywords: lung cancer, immunotherapy, chemoradiotherapy, durvalumab.

IVADAS

Plaučių vėžys yra onkologinių ligų mirties priežastis pasaulyje. Kasmet diagnozuojama apie 1,8 mln. plaučių vėžio atvejų, t. y. apie 13 proc. visų naujų vėžio atvejų [1]. Nors rūkymas yra pagrindinis plaučių vėžio rizikos veiksnys, tačiau statistiniai duomenys rodo, kad 15 proc. vyrų ir 53 proc. moterų plaučių vėžio atvejų nepriklauso nuo rūkymo [2]. Plaučių vėžio simptomai pasireiškia vėlai, todėl dažniausiai liga nustatoma pažengusios stadijos ir ligos baigtis prognozuojama bloga. Kuo anksčiau diagnozavus ligą, galimi geresni gydymo rezultatai ir ilgesnis pacientų išgyvenamumas. Operacija yra standartinis ankstyvojo nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (NSLPV) gydymo būdas, tačiau, diagnozavus pirmos stadijos vėžį, per penkerius metus trečdaliui ligonių nustatomas ligos atkrytis su atokiais metastazėmis. Sisteminiis plaučių vėžio gydymas gali būti derinamas su kitais gydymo metodais, tokiais kaip radioterapija arba chirurgija. Sisteminiis gydymas, skiriamas po radikalaus chirurginio gydymo, siekiant sunaikinti galimai po operacijos likusias navikines ląsteles, kad liga neatsinaujintų, vadinamas adjuvantiniu gydymu. Adjuvantinė chemoterapija platinos pagrindu ilgą laiką buvo pagrindinis gydymo metodas po radikalaus chirurginio IIA, IIB ir IIIA stadijos plaučių vėžio gydymo ir siejama su nors ir nedideliu, bet statistiškai reikšmingu išgyvenamumo pagerėjimu – maždaug 5 proc. per penkerius metus [3]. Nepaisant to, ar buvo skiriama adjuvantinė chemoterapija, ar ne, šių pacientų penkerių metų išgyvenamumas yra mažas. Pastaraisiais metais nustačius epidermio augimo veiksnio receptoriaus (angl. *epidermal growth factor receptor*,

EGFR) geno mutacijas, anaplastinės limfomos kinazės (angl. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK) translokaciją arba programuotos ląstelių žūties baltymą (angl. *programmed cell death protein-1*, PD-1) bei programuotos ląstelių žūties baltymo ligandą (angl. *programmed cell death protein-1 ligand*, PD-L1) sergantiesiems plaučių vėžiu, atsiradus taikinių terapijos bei imunoterapijos galimybei, įvyko žymūs NSLPV gydymo pokyčiai, ne tik esant išplitusiai arba metastazavusiai ligai, bet prasiplėtė ir adjuvantinio bei lokaliai išplitusio plaučių vėžio gydymo galimybės.

CHEMOSPINDULINIS GYDYMAS

Atsižvelgiant į aštuntojo leidimo Plaučių vėžio TNM klasifikaciją ir Tarptautinę plaučių vėžio tyrimų grupės asociaciją (angl. *International Association for the Study of Lung Cancer*), lokaliai išplitusi, trečios stadijos plaučių vėžio grupė yra nevienalytė, kuri aprėpia tiek rezektabilų, tiek ir nerezektabilų plaučių vėžį (N2 arba N3) [4, 5]. Klinikinėje praktikoje pradėjus naudoti PET/KT (pozitronų emisijos tomografijos/kompiuterinės tomografijos) tyrimą, tobulėjant chirurginiam, spinduliniam, sisteminiam gydymui, Europos medicinos onkologų draugija (angl. *European Society For Medical Oncology*, ESMO) rekomenduoja trečios stadijos plaučių vėžį skirstyti į rezektabilų, potencialiai rezektabilų ir nerezektabilų [6]. Siekiant užtikrinti lokalią ir sisteminę ligos kontrolę, pirmenybė teikiama daugialypei pagalbai ir kompleksiniam gydymui. Nerezektabilaus IIIA ir IIIB stadijos NSLPV standartinis gydymas yra sutampantis chemospindulinis gydymas, kuris yra veiksmingesnis nei vien tik spindulinis gydy-

Pulmonologija ir alergologija

mas [7, 8]. Stebėsenos tyrimai ir metaanalizės parodė, kad sutampantis chemospindulinis gydymas nors ir toksiškesnis, bet yra veiksmingesnis nei nuoseklus chemospindulinis gydymas [9, 10]. Bandymai suintensyvinti chemospindulinį gydymą, papildomai skiriant indukcinę chemoterapiją, buvo nesėkmingi. Indukcinė chemoterapija kartu su sutampančiu chemospinduliniu gydymu statistiškai reikšmingai nepagerino išgyvenamumo [11]. Kiti trečios fazės klinikiniai tyrimai, kurių metu bandyta papildyti sutampantį chemospindulinį gydymą kitu chemoterapiniu vaistu, taip pat buvo nesėkmingi [12]. Klinikinis tyrimas, kurio metu skirtas palaikomasis gydymas gefitinibu pacientams po chemospindulinio gydymo, nesant ligos progresavimo, nutrauktas po tarpinės analizės rezultatų paskelbimo [13]. Nesėkmingi buvo ir kiti tyrimai, kurių metu papildomai skirtas talidomidas, cetuksimabas arba bevacizumabas [14–16]. Atsižvelgiant į nuviliančius rezultatus, tačiau esant geriems išplitusio arba metastazavusio plaučių vėžio gydymo rezultatams skiriant imunoterapiją, dėmesys sutelktas į šio gydymo naudą sergantiesiems III stadijos plaučių vėžiu.

IMUNOMODULIACINIS CHEMOSPINDULINIO GYDymo POVEIKIS

Imuninio signalo kontrolės inhibitorių ir radioterapijos kumuliacinis poveikis nustatytas preklinikuose tyrimuose. Imuninė sistema atlieka pirminę gynybinę funkciją, atpažindama ir sunaikindama vėžines ląsteles, taip užkirsdama kelią vėžiui vystytis ir augti. Navikinės ląstelės sukelia imunosupresinę aplinką, taip slopindamos priešvėžinį imuninį atsaką. Gebėjimas išvengti imuninio organizmo atsako yra nepaprastai svarbus veiksnys navikiniam procesui vystytis ir progresuoti [17]. Preklininių tyrimų duomenys parodė, kad radioterapija turi imunomoduliacinį poveikį, kurio metu galima atkuriamas priešnavikinis imuninis atsakas. Šio poveikio patogenetinis mechanizmas nepakankamai aiškus, tačiau manoma, kad radioterapija aktyvuoja T ląsteles, todėl sustiprinamas T ląstelių atsakas [18]. Duomenys, kad radioterapija gali stimuliuoti tolimąjį specifinį imuninį atsaką į naviką, pateikti viename preklinikuose tyrimo, kai, skyrus jonizuojamąją spinduliuotę į vieną iš dviejų identišku krūties karcinomos mazgų modelyje su pelėmis, gautas atsakas ne tik gydytame, bet ir negydytame mazge [19]. Jonizuojamoji spinduliuotė ir tam tikri citotoksiniai chemoterapiniai vaistai padidina kalretikulino ekspresiją navikinėse ląstelėse ir palengvina dendritinių ląstelių sukeltą fagocitozę bei skatina navikinių ląstelių antigenų išsiskyrimą [20]. Jonizuojamoji spinduliuotė pagerina antigenų gaminančių ląstelių funkciją [21], didindama baltymų irimą ant antigenų gaminančių ląstelių ir taip skatina citotoksines T ląsteles atpažinti antigeną [22], stiprina apoptozę navikinėse ląstelėse

[23], reguliuoja pirmojo apoptozės signalo (FAS) geno ekspresiją adenokarcinomos ląstelėse [24]. Citotoksinių spinduliuotės poveikis padidina citotoksinių T limfocitų aktyvumą [23]. Be to, yra mokslinių duomenų, kad radioterapija gali moduluoti T ląstelių infiltraciją į naviką [25], sutrikdyti PD-L1 reguliavimą navikinėse ląstelėse [26]. Citotoksinė chemoterapija taip pat pasižymi imunomoduliuojamuoju poveikiu, kuris panašus į radioterapijos sukeltus pokyčius, tačiau poveikio mechanizmai priklauso nuo skiriamo vaisto ir nuo vaisto dozės [27]. Remiantis preklinikuose tyrimų rezultatais, duomenys apie kompleksinį chemospindulinio gydymo ir imunoterapijos poveikį imuninei sistemai nėra visiškai aiškūs, tačiau intriguojantys. Manoma, kad sutrikdant signalinį kelią inhibuojant PD-L1, galima sumažinti jonizuojamosios spinduliuotės sukeltus imuninio slopinimo mechanizmus ir atkurti imuninės sistemos gebėjimą kontroliuoti navikų augimą bei plitimą organizme.

PALAIKOMASIS IMUNOTERAPIJOS GYDymas

Pirmas atsitiktinių imčių III fazės klinikinis tyrimas, kurio metu įrodytas imunoterapijos veiksmingumas sergantiesiems III stadijos NSLPV po sutampančio chemospindulinio gydymo, buvo PACIFIC [28]. Į šį tyrimą įtraukta 713 pacientų (473 skirtas durvalumabas, 236 – placebo). Gydymui skirtas durvalumabas 10 mg/kg kas dvi savaites 12 mėn. Durvalumabas yra žmogaus imunoglobulino G4 PD-L1 inhibitorius [29]. Šio III fazės klinikinio tyrimo metu nustatyta, kad sergantiesiems III stadijos NSLPV, kuriems po chemospindulinio gydymo, nesant ligos progresavimo, skiriant tolesnį gydymą durvalumabu, reikšmingai prailgėjo laikas be ligos progresavimo, palyginus su placebo grupės pacientais, kuriems po chemospindulinio gydymo tolesnis gydymas durvalumabu neskirtas. Pirminis PACIFIC tyrimo tikslas – išgyvenamumas be ligos progresavimo. Sergančiųjų NSLPV, kuriems skirtas gydymas durvalumabu, išgyvenamumo be ligos progresavimo trukmės mediana buvo 16,8 mėn. (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 13,0–18,1 mėn.), o placebo grupės pacientų – 5,6 mėn. (95 proc. PI 4,6–7,8 mėn.) ($p < 0,001$). Bendrai visų penkių laipsnių nepageidaujamas poveikis pasireiškė 21 (4,4 proc.) pacientui, kuriam buvo skirtas gydymas durvalumabu, 13 (5,6 proc.) placebo grupės pacientų. Durvalumabo grupėje pneumonitas nustatytas dažniau, tačiau 3–4 laipsnio pneumonitas nustatytas 3,4 proc. durvalumabo grupės pacientų ir 2,6 proc. – placebo grupės pacientų, o sunkaus laipsnio pneumonito dažnis tarp grupių skyrėsi nereikšmingai. Remiantis šio tyrimo rezultatais, JAV Maisto ir vaistų administracija (angl. *U. S. Food and Drug Administration*) patvirtino durvalumabo skyrimą palaikomajam gydymui po neoperuoto radikalaus platinos pagrindu skirto chemospindulinio NSLPV

gydymo [29]. Antrinis PACIFIC klinikinio tyrimo tikslas – bendro išgyvenamumo trukmė. Iki 2018 m. kovo 22 d. stebėsenos mediana buvo 25,2 mėn., 24 mėn. bendrasis išgyvenamumas siekė 66,3 proc. (95 proc. PI 61,7–70,4 mėn.) durvalumabo grupėje, palyginus su 55,6 proc. placebo grupėje (95 proc. PI 48,9–61,8 mėn.) ($p=0,005$). Durvalumabas reikšmingai prailgino bendrąjį išgyvenamumą, lyginant su placebo grupe (mirties rizikos santykis 0,68; 99,73 proc. PI 0,47–0,997; $p=0,0025$). Taigi, sergantiesiems NSLPV, kuriems skirtas gydymas durvalumabu, reikšmingai prailgėjo bendrasis išgyvenamumas, palyginus su placebo grupės pacientais [30].

APIBENDRINIMAS

Imunoterapija – tai naujas ir daug vilčių teikiantis žingsnis gydant ne tik metastazavusį, bet ir lokaliai išplitusį NSLPV, kuriam jau buvo skirtas chemos-pindulinis gydymas. Tačiau ir toliau ieškoma naujų imunoterapijos poveikio galimybių, veiksmingesnių ne tik vaistų, bet ir gydymo metodų derinių bei mažiau nepageidaujamų reiškinų sukeliančių gydymo būdų.

LITERATŪRA

1. **Centers for Disease Control and Prevention.** Lung Cancer. Available at: https://www.cdc.gov/cancer/lung/basic_info/.
2. **Sun S, Schiller JH, Gazdar AF.** Lung cancer in never smokers—a different disease. *Nat Rev Cancer.* 2007; 7(10):778–90.
3. **Eberhardt WEE, De Ruysscher D, Weder W, Le Pechoux C, De Leyn P, Hoffmann H, et al.** ESMO consensus guidelines: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol.* 2015; 26(8):1573–88.
4. **Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, 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.
5. **Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT.** The eighth edition lung cancer stage classification. *Chest.* 2017; 151(1):193–203.
6. **Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al.** ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017; 28(4):iv1–21.
7. **Bezjak A, Temin S, Franklin G, Giaccone G, Govindan R, Johnson ML, et al.** Definitive and adjuvant radiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement of the American Society for Radiation Oncology evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2015; 33(18):2100–5.
8. **Sause W, Kolesar P, Taylor S IV, Johnson D, Livingston R, Komaki R, et al.** Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest.* 2000; 117(2):358–64.
9. **Fournel P, Robinet G, Thomas P, Souquet PJ, Léna H, Vergnenégre A, et al.** Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Français de Pneumo-Cancérologie. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Français de Pneumo-Cancérologie NPC 95-01 study. *J Clin Oncol.* 2005; 23(25):5910–7.
10. **Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al.** Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28(13):2181–90.
11. **Vokes EE, Herndon JE 2nd, Kelley MJ, Cicchetti MG, Ramnath N, Neill H, et al.** Cancer and Leukemia Group B. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol.* 2007; 25(13):1698–704.
12. **Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, McGarry R, Arseneau J, Ansari R, et al.** Hoosier Oncology Group; US Oncology. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol.* 2008; 26(35):5755–60.
13. **Kelly K, Chansky K, Gaspar LE, Albain KS, Jett J, Ung YC, et al.** Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023. *J Clin Oncol.* 2008; 26(15):2450–6.
14. **Hoang T, Dahlberg SE, Schiller JH, Schiller JH, Mehta MP, Fitzgerald TJ, et al.** Randomized phase III study of thoracic radiation in combination with paclitaxel and carboplatin with or without thalidomide in patients with stage III non-small-cell lung cancer: the ECOG 3598 study. *J Clin Oncol.* 2012; 30(6):616–22.
15. **Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, et al.** Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015; 16(2):187–99.
16. **Wozniak AJ, Moon J, Thomas CR Jr, Kelly K, Mack PC, Gaspar LE, et al.** A pilot trial of cisplatin/etoposide/radiotherapy followed by consolidation docetaxel and the combination of bevacizumab (NSC-704865) in patients with inoperable locally advanced stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0533. *Clin Lung Cancer.* 2015; 16(5):340–7.
17. **Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, Smyth MJ.** New insights into cancer immunoeediting and its three component phases—elimination, equilibrium and escape. *Curr Opin Immunol.* 2014; 27:16–25.
18. **Formenti SC, Demaria S.** Systemic effects of local radiotherapy. *Lancet Oncol.* 2009; 10(7):718–26.
19. **Demaria S, Ng B, Devitt ML, Babb JS, Kawashima N, Liebes L, et al.** Ionizing radiation inhibition of distant untreated tumors (abscopal effect) is immune mediated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 58(3):862–70.
20. **Obeid M, Panaretakis T, Joza N, Tufi R, Tesniere A, van Endert P, et al.** Calreticulin exposure is required for the immunogenicity of gamma-irradiation and UVC light-induced apoptosis. *Cell Death Differ.* 2007; 14(10):1848–50.
21. **Apetoh L, Ghiringhelli F, Tesniere A, Obeid M, Ortiz C, Criollo A, et al.** Toll-like receptor 4-dependent contribution of the immune system to anticancer chemotherapy and radiotherapy. *Nat Med.* 2007; 13(9):1050–9.
22. **Reits EA, Hodge JW, Herberths CA, Groothuis TA, Chakraborty M, Wansley EK, et al.** Radiation modulates the peptide repertoire, enhances MHC class I expression, and induces successful antitumor immunotherapy. *J Exp Med.* 2006; 203(5):1259–71.
23. **Uno M, Otsuki T, Yata K, Fujii T, Sakaguchi H, Akisada T, et al.** Participation of Fas-mediated apoptotic pathway in KB, a human head and neck squamous cell carcinoma cell line, after irradiation. *Int J Oncol.* 2002; 20(3):617–22.
24. **Chakraborty M, Abrams SI, Camphausen K, Liu K, Scott T, Coleman CN, et al.** Irradiation of tumor cells up-regulates Fas and enhances CTL lytic activity and CTL adoptive immuno-

Pulmonologija ir alergologija

- therapy. *J Immunol.* 2003; 170(12):6338–47.
25. **Klug F, Prakash H, Huber PE, Seibel T, Bender N, Halama N, et al.** Low-dose irradiation programs macrophage differentiation to an iNOS(+)/M1 phenotype that orchestrates effective T cell immunotherapy. *Cancer Cell.* 2013; 24(5):589–602.
 26. **Dovedi SJ, Adlard AL, Lipowska-Bhalla G, McKenna C, Jones S, Cheadle EJ, et al.** Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade. *Cancer Res.* 2014; 74(19):5458–68.
 27. **Kersten K, Salvagno C, de Visser KE.** Exploiting the immunomodulatory properties of chemotherapeutic drugs to improve the success of cancer immunotherapy. *Front Immunol.* 2015; 6:516.
 28. **Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al.** Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377(20):1919–29.
 29. **Stewart R, Morrow M, Hammond SA, Mulgrew K, Marcus D, Poon E, et al.** Identification and characterization of MEDI4736, an antagonistic anti-PD-L1 monoclonal antibody. *Cancer Immunol Res.* 2015; 3(9):1052–62.
 30. **Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al.** PACIFIC Investigators. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med.* 2018; 379(24):2342–50.