

Tanja Čufer<sup>1</sup>

## Novosti v sistemske zdravljenju raka pljuč s poudarkom na imunoterapiji

*Advancements in Systemic Treatment of Lung Cancer with a Focus on Immunotherapy*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: rak pljuč, sistemsko zdravljenje, nova zdravila, tarčna terapija, imunoterapija

Rak pljuč je eden najpogostejših rakov in vodilni vzrok smrti zaradi raka v Sloveniji in po svetu. Desetletja opazovana slaba, okoli 10 % petletna preživetja so se začela v tem desetletju hitro izboljševati kot posledica uvedbe tarčnega zdravljenja. Danes dosegajo pri ženskah že okoli 22 %. Sistemsko zdravljenje se vpleta v zdravljenje vseh stadijev tako nedrobnoceličnega kot drobnoceličnega raka pljuč. Do preloma stoletja smo imeli na voljo samo kemoterapijo, ki ima omejen domet pri raku pljuč. Z uvedbo tarčnega zdravljenja so se možnosti učinkovitega zdravljenja za četrtno bolnikov z nedrobnoceličnim rakom pljuč in prisotnimi tarčami bistveno izboljšale. Danes predstavlja določitev tarče v primarnem tumorju in tarčno zdravljenje s proti EGFR/ALK/ROS1/BRAF usmerjenimi zdravili standardno zdravljenje bolnikov z razsejanim neploščatoceličnim nedrobnoceličnim rakom pljuč. Tako zdravljeni bolniki imajo možnost večletne zazdravitve, s srednjimi celokupnimi preživetji do več kot 80 mesecev. Z uvedbo imunoterapije v zdravljenje najprej razsejanega, nato pa tudi lokalno napredovalega nedrobnoceličnega raka pljuč in razsejanega drobnoceličnega raka pljuč so se značilno izboljšale možnosti zazdravitve tudi pri bolnikih brez prisotnih molekularnih označevalcev. S samo imunoterapijo pri bolnikih z visoko izraženostjo PD-L1 ali s kombinacijo kemoterapije in imunoterapije pri vseh ostalih je mogoče doseči okoli 70 % enoletnih in okoli 50 % dvoletnih preživetij pri bolnikih z razsejanim nedrobnoceličnim rakom pljuč. To so preživetja bolnikov z razsejanim rakom pljuč, ki jih do zdaj nismo beležili, in upati je, da je nekaj teh bolnikov celo ozdravljenih. Razvoj novih tarčnih zdravil in novih kombinacij z imunoterapijo ter njihova uvedba v zdravljenje tudi zgodnejših stadijev pa bo v prihodnosti še izboljšala preživetje in kakovost življenja bolnikov z rakom pljuč.

### ABSTRACT

KEY WORDS: lung cancer, systemic therapy, novel drugs, targeted therapy, immunotherapy

Lung cancer is one of the most common cancers and the most frequent cause of death due to cancer in Slovenia and worldwide. Poor 5-year survival rates of approximately 10% that were observed for many decades began to rise due to the introduction of targeted therapy into the treatment of advanced non-small cell lung cancer and have already reached

<sup>1</sup> Prof. dr. Tanja Čufer, dr. med., Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik; Katedra za onkologijo in radioterapijo, Medicinska fakulteta Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; mailto:anja.cufer@klinika-golnik.si

22% in women in Slovenia. Systemic treatment with chemotherapy has been incorporated into the treatment of all stages of both non-squamous-cell lung cancer and small-cell lung cancer since the nineties. Due to limited efficacy of chemotherapy, the introduction of targeted therapies and immunotherapy revolutionised treatment possibilities for lung cancer patients. Nowadays, reflex testing for EGFR/ALK/ROS1/BRAF molecular alterations, followed by targeted therapy is recommended for all patients with advanced non-squamous-cell lung cancer. Incredibly high median survival rates of up to 80 months could be achieved by subsequent use of targeted therapies in those patients. With the introduction of immunotherapy in the treatment of advanced non-squamous-cell lung cancer and squamous-cell lung cancer, the treatment possibilities for patients without molecular drivers improved sustainably as well. Treatment with immunotherapy alone in patients with high PD-L1 or with a combination of chemotherapy and immunotherapy in all other patients leads to unprecedentedly high 1-year and 2-year survival rates of approx. 70% and 50% in advanced non-squamous-cell lung cancer. Whether some of these patients will even be cured is to be seen in the future. The introduction of novel targeted therapy and immunotherapy combinations into even earlier stages of disease will further improve long-term survival rates and the quality of life of lung cancer patients in the near future.

## UVOD

Sistemske zdravljenje (SZ) se vklaplja v zdravljenje vseh stadijev raka pljuč (RP). Uporablja se kot dopolnilno, adjuvantno zdravljenje, po radikalnem kirurškem zdravljenju operabilnega RP. Skupaj z obsevanjem se SZ uporablja za radikalno zdravljenje lokalno napredovalega RP, predstavlja pa tudi temeljno zdravljenje razsejanega RP.

Do začetka tega stoletja je bila kemoterapija (KT) edino sistemske zdravljenje raka (1, 2). Kemoterapija na osnovi platine zmanjša tveganje ponovitve bolezni in smrti pri operabilnem RP in se priporoča v dopolnilnem zdravljenju vseh bolnikov s prizadetimi regionalnimi bezgavkami in/ali večjimi tumorji, pri nedrobnoceličnem raku pljuč (NDRP) in pri vseh, sicer zelo redkih bolnikih z operabilnim drobnoceličnim rakom pljuč (DRP). Dodatek KT k obsevanju zviša verjetnost petletnega preživetja bolnikov z lokalno napredovalim NDRP oz. DRP na okoli 40 oz. 20 %. Pri razsejani bolezni pa je s KT na osnovi platine mogoče doseči remisijo bolezni pri okoli 30 % bolnikov z NDRP in pri okoli 80 % bolnikov z DPR. Vendar pa so srednja trajanja remi-

sije in zazdravitev pri razsejanem RP kratka, pri obeh rakih trajajo le nekaj mesecev. Posledično so srednja preživetja bolnikov, zdravljenih samo s KT, slaba in znašajo pri razsejanem NDRP okoli 12 mesecev, pri razsejanem DPR pa okoli devet mesecev (2).

Pomemben napredek v zdravljenju RP je bil narejen na začetku tega stoletja z razpoznavo molekularnih označevalcev in uvedbo tarčnega zdravljenja, usmerjenega proti tem molekularnim označevalcem v zdravljenje razsejanega NDRP. Pregovorno slaba petletna preživetja bolnikov z RP, ki so se dolga desetletja tako v svetu kot pri nas gibala okoli 10 %, so se po letu 2010 pričela na račun uvedbe tarčnega zdravljenja razsejane bolezni hitro izboljševati. Tako so se petletna preživetja bolnikov z RP z okoli 10 % v obdobju 2007–2011 v Sloveniji pri moških dvignila na 15 %, pri ženskah pa na 22 % (2).

Molekularne tarče, za katere so na voljo tarčna zdravila, so prisotne le pri okoli četrtini bolnikov z NDRP. Zato sta bila za obvladovanje RP še toliko večjega pomena razvoj in uvedba imunoterapije (IT) z zaviralci kontrolnih točk (angl. *checkpoint inhi-*

bitors, CPI) v zdravljenje najprej razsejane- ga NDRP, nedavno pa tudi DRP. Glede na obetavne izsledke kliničnih raziskav, v katerih je bilo opazovano izredno visoko, okoli 20 % petletno preživetje bolnikov z razsejano boleznijo, bo IT gotovo še dodatno izboljšala preživetje in kakovost življenja bolnikov z razsejanim RP (3).

## TARČNO ZDRAVLJENJE RAKA PLJUČ

Nove metodologije molekularne biologije, kot so sekvenciranje celotnega genoma raka, multiplo genotipiziranje, sekvenciranje nove

generacije (angl. *next-generation sequencing*, NGS), so omogočile boljšo razpoznavo biologije in molekularne genetike RP ter razvoj tarčnih zdravil. Danes poznamo že skoraj deset molekularnih tarč RP, za katere so na tržišču ali pa v zadnjih fazah razvoja tarčna zdravila, t. i. zaviralci tirozin kinaze (angl. *thyrosin kinase inhibitors*, TKI), ki so predstavljeni v tabeli 1.

Molekularne tarče, za katere imamo na voljo tarčna zdravila, so v veliki večini prisotne le pri bolnikih z neploščatoceličnim NDRP. Molekularni označevalci so bili

**Tabela 1.** Molekularni označevalci nedrobnoceličnega raka pljuč in tarčno zdravljenje. NDRP – nedrobnocelični rak pljuč, DRP – drobnocelični rak pljuč, EGFR – receptor za epidermalni rastni dejavnik (angl. *epidermal growth factor*), ALK – kinaza anaplastičnega limfoma (angl. *anaplastic lymphoma kinase*).

| Genska sprememba                                      | Neploščatocelični NDRP | Ploščatocelični DRP | Standardna tarčna zdravila                                       | Zdravila v razvoju                         |
|-------------------------------------------------------|------------------------|---------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| <b>Obvezno testiranje pri neploščatoceličnem NDRP</b> |                        |                     |                                                                  |                                            |
| Mutacije <i>EGFR</i>                                  | 10–20 %                | < 1 %               | gefitinib<br>erlotinib<br>afatinib<br>osimertinib<br>dakomitinib |                                            |
| Prerazporeditve <i>ALK</i>                            | 5 %                    | < 1 %               | krizotinib<br>ceritinib<br>afatinib<br>brigatinib<br>lorlatinib  |                                            |
| Prerazporeditve <i>ROS1</i>                           | 1–2 %                  | 0 %                 | krizotinib                                                       | ceritinib<br>lorlatinib                    |
| Mutacije <i>BRAF</i>                                  | < 5 %                  | 0 %                 | dabrafenib + trametinib                                          | vemurafenib                                |
| <b>Testiranje za zdaj ni obvezno</b>                  |                        |                     |                                                                  |                                            |
| prerazporeditve <i>RET</i>                            | 1–2 %                  | 0 %                 |                                                                  | pralsetinib<br>selperkatinib               |
| fuzije <i>NTRK</i>                                    | < 1 %                  | 0 %                 | larotrektrinib                                                   | entrectinib                                |
| mutacije <i>MET</i>                                   | < 5 %                  | < 5 %               |                                                                  | krizotinib<br>kapmatinib<br>kabozantinib   |
| mutacije <i>HER2</i>                                  | < 5 %                  | 0 %                 |                                                                  | TDM1<br>afatinib<br>poziotinib<br>DS-8201a |
| mutacije <i>KRAS</i>                                  | 15–35 %                | < 5 %               |                                                                  | AMG 510                                    |

ugotovljeni pri ploščatoceličnem NDRP in pri DRP, vendar zanje za zdaj nimamo učinkovitih zdravil. V vsakodnevni praksi se trenutno priporoča rutinsko testiranje na mutacije gena za receptor za epitelijski rastni dejavnik (angl. *epithelial growth factor receptor*, EGFR), prerazporeditve gena za kinazo anaplastičnega limfoma (angl. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK), prerazporeditve *ROS1* in mutacije *BRAF* pri razsejanem neploščatoceličnem NDRP (4). Za te tarče so namreč danes na voljo in v rutinski uporabi tarčna zdravila. Med zdravljenjem se molekularne tarče lahko spreminjajo, zato se priporoča ponovno določanje tarč, ki omogočajo t. i. personalizirano zdravljenje vsakega posameznega bolnika. Ker je dostop do tumorskega tkiva pri bolnikih z RP pogosto težak, je pomemben podatek, da je mogoče večino molekularnih označevalcev določiti tudi v tumorski DNA, krožeči v krvi, za pridobitev katere je potreben samo preprost odvzem krvi iz periferne vene.

Metode določanja posameznih molekularnih označevalcev so različne, od metode verižne reakcije s polimerazo, do imunohistokemijskih metod ali *in situ* hibridizacije. V primeru določanja več molekularnih označevalcev je najustreznejša in tudi cenovno ugodna metoda določanja NGS. Po-

membno pa je vedeti, da je etično sprejemljivo in smiselno določanje samo tistih molekularnih označevalcev, za katere lahko individualnemu bolniku v primeru pozitivnega rezultata tudi ponudimo tarčno zdravlilo. Prav tako je pomembno, da se določanje lahko izvaja samo v izurjenem in akreditiranem laboratoriju, ki je vključen v medlaboratorijski nadzor kakovosti dela. Tarčno zdravljenje brez dobro in zanesljivo določene tarče je zadetek v prazno.

### Tarčno zdravljenje razsejanega nedrobnoceličnega raka pljuč

Prvi mejnik v razvoju tarčnega zdravljenja RP je bilo odkritje aktivirajočih mutacij *EGFR*, ki so v naši populaciji prisotne pri okoli 10–15 % bolnikov z NDRP. Pogostejše so pri žlezem raku, nekadilcih in ženskah. Njihovemu odkritju je leta 2004 hitro sledila potrditev njihove nesporne napovedne vrednosti za odgovor na proti *EGFR* usmerjena tarčna zdravila (*EGFR* TKI). Prva velika prospektivna klinična raziskava učinkovitosti *EGFR* TKI gefitiniba proti KT je pokazala značilno boljši odgovor (71 % proti 47 %) ter značilno daljši srednji čas do napredovanja bolezni v prid gefitiniba (9,5 mesecev proti 6,3 mesecev) in do takrat še nikoli opažena, neverjetno dolga srednja ce-

**Tabela 2.** Odgovor na zdravljenje, srednji čas do napredovanja bolezni in srednje celokupno preživetje bolnikov z *EGFR*-mutiranim nedrobnoceličnim rakom pljuč v prospektivnih kliničnih raziskavah. ČNB – srednji čas do napredovanja bolezni, CP – celokupno preživetje.

| Raziskava   | Tarčno zdravilo | Odgovor (%) | ČNB  | CP   |
|-------------|-----------------|-------------|------|------|
| IPASS       | gefitinib       | 71          | 9,5  | 21,6 |
| NEJ002      | gefitinib       | 74          | 10,8 | 27,7 |
| WJOTG       | gefitinib       | 62          | 9,2  | 35,5 |
| EURTAC      | erlotinib       | 58          | 9,7  | 19,3 |
| OPTIMAL     | erlotinib       | 83          | 13,1 | 22,7 |
| LUX-Lung 6  | afatinib        | 67          | 11,0 | 22,1 |
| LUX-Lung 7  | afatinib        | 75          | 11,0 | 27,9 |
| ARCHER-1050 | dakomitinib     | 75          | 14,7 | 27,9 |
| FLAURA      | osimertinib     | 80          | 18,9 | 38,6 |

lokupna preživetja bolnikov z razsejanim NDRP (21,6 mesecev proti 21,9 mesecev) (5).

V tej raziskavi je bilo jasno potrjeno, da bolniki z EGFR-negativnim NDRP nimajo dobrobiti od EGFR TKI, ampak celo škodo, in da pri bolnikih brez prisotne molekularne tarče tarčno zdravljenje nima mesta. Tako je bil postavljen standard določanja molekularnih označevalcev in tarčnega zdravljenja. Kasneje je še šest podobnih raziskav enoznačno potrdilo značilno dobrobit EGFR TKI, gefitiniba, erlotiniba in afatiniba proti kemoterapiji v prvi liniji zdravljenja EGFR-pozitivnega NDRP (6). Zdravljenje z EGFR TKI (erlotinib, gefitinib, afatinib) vodi v remisijo pri kar okoli 80 % teh bolnikov, srednji čas do napredovanja bolezni znaša 9–13 mesecev, srednja preživetja pa okoli 30 mesecev, kot je predstavljeno tudi v tabeli 2. To so preživetja, ki jih pred dobo tarčnega zdravljenja pri razsejanem RP nikoli nismo mogli doseči. Posamezni bolniki so v remisiji tudi po več let.

Kljub izredni učinkovitosti EGFR TKI pa se tako kot pri zdravljenju katerega koli razsejanega raka s tarčnimi zdravili tudi na EGFR TKI vedno po določenem času pojavi rezistenca na zdravilo. Pri polovici bolnikov gre za razvoj določene rezistenčne mutacije *EGFR*, imenovane T790M. Na to mutacijo je že razvito proti EGFR usmerjeno tarčno zdravilo nove generacije, osimertinib, na katero ponovno odgovori okoli 70 % bolnikov v trajanju remisije okoli 10 mesecev in bolnikom ponovno podaljša življenje (6). Opazovalne raziskave vsakodneвне prakse kažejo na več kot 3,5-letno srednje preživetje EGFR-mutiranih bolnikov z razsejanim NDRP, zdravljenih najprej z afatinibom in nato osimertinibom (7). Druge možnosti, ki jih imamo danes na voljo za še učinkovitejše zdravljenje bolnikov z EGFR-pozitivnim NDRP, so kombinacije EGFR TKI s KT ali antiangiogenimi zdravili, ki pa so bolj toksične od samo EGFR TKI, vodijo v še daljše remisije. Druga obetavna možnost je uporaba zdravila nove generacije osimer-

tiniba takoj v prvem zdravljenju. Osimertinib se je v raziskavi FLAURA izkazal za učinkovitejšega od zdravil prve generacije (gefitinib ali erlotinib) v prvi liniji zdravljenja, vodil je v značilno daljše srednje celokupno preživetje, ki je znašalo kar 38,6 mesecev. Dodatna prednost EGFR TKI nove generacije je boljši prehod preko krvno-možganske pregrade in njihov boljši učinek na zasevke v osrednjem živčnem sistemu (OŽS). Ti so pri EGFR-pozitivnem NDRP pogosti in se med boleznijo razvijajo pri okoli polovici bolnikov (8).

Drugi mejnik v tarčnem zdravljenju NDRP predstavljajo prerazporeditve *ALK*, ki so bile odkrite leta 2007 in so se kmalu izkazale kot dobra tarča za proti *ALK* usmerjenim TKI. Prerazporeditve *ALK* so prisotne pri okoli 5 % bolnikov z NDRP, ponovno najpogosteje pri bolnikih z žleznim rakom, nekadilcih ter pri mlajših bolnikih. Potek bolezni je navadno zelo hiter. Pogosta je prizadetost plevre in perikarda z izlivi ter zasevki v OŽS. V letih so bila razvita številna, proti *ALK* usmerjena zdravila, kot so krizotinib, ceritinib, alektinib, brigatinib in lorlatinib. Z *ALK* TKI je mogoče doseči remisijo pri okoli 70–90 % bolnikov z razsejanim *ALK*-pozitivnim NDRP v trajanju do 34 mesecev (6, 8).

Proti *ALK* usmerjena zdravila novejših generacij, kot sta alektinib in brigatinib, se ponovno kažejo za učinkovitejša od zdravil prve generacije in je njuna uporaba smotrna že v prvem redu zdravljenja (8). Predvsem so zdravila nove generacije učinkovitejša pri zasevkih v OŽS, ki so pri *ALK*-pozitivnem raku še pogostejši kot pri EGFR-pozitivnem. Kot na vsako tarčno zdravljenje se tudi na *ALK* TKI sčasoma razvije odpornost. Ker je pri več kot polovici bolnikov ta odpornost še vedno vezana na spremembe *ALK*, tokrat mutacije *ALK*, je pomembno, da imamo na voljo več proti *ALK* usmerjenih zdravil, ki jih uporabimo v zaporedju. Nekatera opažanja kažejo na to, da so določena proti *ALK* usmerjena zdravila učinkovitejša

pri razvoju določenih mutacij *ALK*. Vendar pa podatki niso enoznačni in rutinsko določanje teh mutacij za izbor zaporednega zdravljenja za zdaj ni priporočeno. Izsledki opazovalnih raziskav kažejo, da je proti *ALK* usmerjeno zdravljenje razsejanega NDRP eno najučinkovitejših tarčnih zdravljenj raka danes, kar je predstavljeno v tabeli 3. Z zaporednim zdravljenjem z več *ALK* TKI je mogoče doseči neverjetno dolga srednja preživetja bolnikov, zdravljenih v vsakodnevni praksi, tudi do sedem let (10). Bolniki z *ALK*-pozitivnim NDRP lahko kljub razsejani bolezni kakovostno živijo tudi deset ali več let, samo če imajo dostop do več linij zdravljenja z *ALK* TKI.

Poleg mutacij *EGFR* in prerazporeditev *ALK* imamo danes še dva molekularna označevalca, ki sta vodilna onkogeni NDRP. Tudi proti njima imamo že razvita tarčna zdravila. To so prerazporeditve *ROS1* in mutacije *BRAF* (4, 8). Prerazporeditve *ROS1* so prisotne pri dobrem odstotku bolnikov z nepljučatoceličnim NDRP, ki zelo dobro odgovorijo na zdravljenje (80 % delež odgovorov) s tarčnim zdravilom krizotinibom, ki poleg *ALK* inhibirajo tudi *ROS1*. Prihajajo pa še nova proti *ROS1* usmerjena zdravila, kot so ceritinib, lorlatinib in entrectinib. Mutacije *BRAF* so prisotne pri okoli 3 % bolnikov NDRP in tarčno zdravljenje s kombinacijo dabrafeniba in trametiniba, na katero odgo-

vori okoli 70 % bolnikov v trajanju okoli deset mesecev (8).

Zdravljenje s proti *EGFR*, *ALK*, *ROS1* in *BRAF* usmerjenimi tarčnimi zdravili predstavlja danes standardno zdravljenje prvega reda pri vseh bolnikih z razsejanim NDRP s prisotno tarčo (4). Proučujejo pa se številni drugi vodilni onkogeni NDRP in proti njim usmerjena tarčna zdravila, kot so *RET*, *NTRK*, *MET*, *HER2* in *PIK3CA*. Nekatera proti *NTRK* in *RET* prerazporeditvam usmerjena zdravila so praktično tik pred rutinsko uporabo pri razsejanem RP (8).

### **Tarčno zdravljenje omejenega nedrobnoceličnega raka pljuč**

Kljub izredno hitri uvedbi proti *EGFR/ALK/ROS1/BRAF* usmerjenih tarčnih zdravil v zdravljenje razsejanega NDRP pa za zdaj še nimamo podatkov o učinkovitosti in varnosti tarčnih zdravil pri operabilnem ali lokalno napredovalem NDRP. Eden od razlogov je v tem, da raziskave dopolnilnega zdravljenja raka zahtevajo dolgotrajna opazovanja. Žal pa je razlog tudi neustrezno načrtovanje raziskav dopolnilnega tarčnega zdravljenja NDRP. Kar nekaj raziskav je bilo narejenih na slabo opredeljeni populaciji bolnikov tako glede mutacij *EGFR* kot tudi stadija bolezni. Poleg tega ni bila vedno vključena dopolnilna KT, ki je dokazano učinkovita pri operabilnem NDRP. Bolje na-

**Tabela 3.** Zaporedno zdravljenje z več redi inhibitorjev tirozin kinaze proti receptorju za epidermalni rastni dejavnik ali kinazi anaplastičnega limfoma. Podatki iz vsakodnevne prakse. *EGFR* – receptor za epidermalni rastni dejavnik (angl. *epidermal growth factor receptor*), *ALK* – kinaza anaplastičnega limfoma (angl. *anaplastic lymphoma kinase*).

| Raziskava                               | Tarča       | Zaporedje tarčnih zdravil                     | Srednje celokupno preživetje (mesece) |
|-----------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------|
| GioTag                                  | <i>EGFR</i> | afatinib → osimertinib (T790M+ bolniki)       | 41,3                                  |
| Duruisseaux M, et al. Oncotarget 2017.  | <i>ALK</i>  | drizotinib → drugi <i>ALK</i> TKI             | 89,6                                  |
| Watanabe, et al. Clin Lung Cancer 2016. | <i>ALK</i>  | krizotinib → alektinib → drugi <i>ALK</i> TKI | 51,1                                  |
| Gainor, et al. Clin Cancer Res 2015.    | <i>ALK</i>  | krizotinib → ceritinib                        | 49,4                                  |

črtovane raziskave potekajo, vendar pa bomo morali na izsledke dopolnilnega tarčnega zdravljenja RP in njegovo morebitno uvedbo v vsakodnevno prakso še počakati.

## Neželeni učinki tarčnega zdravljenja

Čeprav smo v začetku menili, da bodo neželeni učinki tarčnega zdravljenja zaradi selektivnega delovanja teh zdravil na tarče v rakavem tkivu zelo redki, se je izkazalo, da je tarčno zdravljenje raka pogosto povezano z neželenimi učinki. Pri večini bolnikov pride do kožnih sprememb, pogoste so tudi driske in spremembe nohtov. Včasih so te spremembe tako hude, da je treba zdravljenje za nekaj dni prekiniti in nato nadaljevati v znižanem odmerku (2). Za ustrezno obvladovanje neželenih učinkov je pomembno dobro poznavanje in izvajanje ukrepov za njihovo preprečevanje in učinkovito podporno zdravljenje, izvedeno s strani celotnega multiprofesionalnega tima, ki bolnika oskrbuje.

## IMUNOTERAPIJA RAKA PLJUČ

Po kar nekaj razočaranjih na področju IT raka so raziskovalci v tem desetletju končno odkrili učinkovita in varna zdravila za

raka, zaviralce kontrolnih točk, za kar so prejeli leta 2018 tudi Nobelovo nagrado. Zaviralci kontrolnih točk so protitelesa, ki ciljano zasedejo zaviralne kontrolne točke na limfocitih T ali pa njihove ligande na tumorskih celicah in tako odstranijo zavoro za delovanje limfocitov T proti rakavim celicam. Danes se v zdravljenju raka uporabljajo številni zaviralci kontrolnih točk. Pri RP so se do sedaj izkazali za učinkovite predvsem zaviralci PD-1 nivolumab in pembrolizumab ter zaviralci PD-L1 atezolizumab in durvalumab. Določeno stopnjo učinkovitosti sta v kombinaciji z zaviralci PD-1 ali PD-L1 pokazala tudi zaviralca CTLA-4, ipilimumab in tremelimumab (2, 8).

Za razliko od tarčnega zdravljenja, kjer lahko z določitvijo tarče zelo dobro izberemo bolnike, ki bodo odgovorili na zdravljenje pri IT, za zdaj ni napovednega dejavnika odgovora na IT. Na IT s CPI odgovori okoli 30 % bolnikov z razsejanim RP. Čeprav delež remisij ni bistveno večji kot pri zdravljenju s KT, pa so remisije dolgotrajne, tudi večletne. Posledično opažanja kažejo na ohrabrujoča petletna preživetja bolnikov, zdravljenih s CPI, ki znašajo okoli 20 % (3, 8, 11). Ta delež je za RP izjemno visok in upamo, da je kar nekaj bolnikov z IT celo

**Tabela 4.** Prvi red zdravljenja razsejanega raka pljuč z imunoterapijo in preživetje bolnikov, vključenih v del raziskave z imunoterapijo. RP – rak pljuč, IT – imunoterapija, KT – kemoterapija, NP – ni podatka.

| Raziskava                 | Podtip RP            | Zdravljenje z IT                | Srednje preživetje (mes) | Enoletno preživetje (%) | Dvoletno preživetje (%) |
|---------------------------|----------------------|---------------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|
| <b>Nedrobnocelični RP</b> |                      |                                 |                          |                         |                         |
| KN-024                    | vsi, PD-L1 $\geq$ 50 | pembrolizumab                   | 30,0                     | 70,3                    | 51,5                    |
| KN-189                    | neploščatocelični    | pembrolizumab + KT              | 22,0                     | 70,0                    | 45,5                    |
| KN-407                    | ploščatocelični      | pembrolizumab + KT              | 15,9                     | 65,2                    | NP                      |
| IMpower130                | neploščatocelični    | atezolizumab + KT               | 18,6                     | 63,1                    | 39,6                    |
| IMpower150                | neploščatocelični    | atezolizumab + KT + bevacizumab | 19,2                     | 67,3                    | 43,4                    |
| <b>Drobnocelični RP</b>   |                      |                                 |                          |                         |                         |
| IMpower133                | vsi                  | atezolizumab + KT               | 12,3                     | 51,7                    | NP                      |
| CASPIAN                   | vsi                  | durvalumab + KT                 | 13,0                     | 53,7                    | NP                      |

ozdravljenih. Učinkovitost IT, za razliko od učinkovitosti ostalih ST, tako merimo s stopnjo preživelih po dveh, treh ali celo petih letih od začetka zdravljenja. V tabeli 4 so predstavljene stopnje preživetij, ki jih lahko še povečamo s sočasno uporabo IT s KT ali obsevanjem.

Izraženost PD-L1 v tkivu tumorja ni napovedni dejavnik odgovora na zdravljenje s CPI, je pa dejavnik, ki v primeru pozitivnosti poveča možnost odgovora na zdravljenje, predvsem pa nam pri NDRP danes pove, kateri bolniki potrebujejo zdravljenje s kombinacijo CPI in KT, katerim pa zadošča manj toksično zdravljenje s samo CPI (11, 12).

## **Imunoterapija razsejanega raka pljuč**

IT s CPI je najprej pokazala svojo učinkovitost v drugem redu zdravljenja razsejanega NDRP. Štiri velike prospektivne klinične raziskave (CheckMate 017, CheckMate 057, KEYNOTE-010 in OAK) so enoznačno pokazale značilno boljša srednja preživetja bolnikov, zdravljenih z nivolumabom, pembrolizumabom ali atezolizumabom, v primerjavi s KT drugega reda z docetakselom pri bolnikih, predhodno že zdravljenih s KT na osnovi platine. Pri teh predhodno že zdravljenih bolnikih so bila opazovana dvoletna preživetja v primeru zdravljenja z IT 20–30 % (6). Na podlagi teh ohrabrujočih izsledkov se je zdravljenje z IT zelo hitro uvedlo v standardno zdravljenje drugega reda pri bolnikih z razsejanim NDRP (13). Iz teh in še nekaterih drugih individualnih raziskav smo se tudi naučili, da IT ni učinkovita pri bolnikih s prisotnimi tarčami, vsaj ne pri bolnikih z EGFR in ALK spremembami v primarnem tumorju.

Uspehu IT v drugem redu zdravljenja NDRP so v zadnjih letih sledile objave še bolj obetavnih izsledkov zdravljenja s CPI v prvi liniji, kar je predstavljeno v tabeli 4. V pomembni raziskavi KN-024, ki je primerjala učinkovitost pembrolizumaba proti standardni KT na osnovi platine v prvem

redu zdravljenja razsejanega NDRP pri bolnikih z visoko  $\geq 50$  % izraženostjo PD-L1, je na zdravljenje s pembrolizumabom odgovorilo kar 44,8 % bolnikov. Tveganje smrti se je ob pembrolizumabu znižalo za 37 % (razmerje ogroženosti (angl. *hazard ratio*, HR) 0,63; 95% interval zaupanja (IZ) 0,47–0,86), srednje preživetje bolnikov, zdravljenih s pembrolizumabom, je bilo značilno boljše v primerjavi s tistimi, ki so prejeli KT (30,0 mesecev proti 14,2 meseca) (14). In kar je najbolj obetavno, dolgotrajno opazovanje bolnikov je pokazalo izredno visoka dvoletna srednja preživetja bolnikov, zdravljenih s pembrolizumabom. Po dveh letih opazovanja je bilo še živih kar 51 % bolnikov (15). Na podlagi teh izsledkov je danes monoterapija s pembrolizumabom zdravljenje prvega izbora za bolnike z razsejanim NDRP, katerih tumorji imajo  $\geq 50$  % izraženost PD-L1 (4). Izsledki zdravljenja z drugim CPI, nivolumabom v monoterapiji, so bili pri razsejanem NDRP negativni. Nivolumab se ni izkazal za učinkovitejšega od standardne KT, res pa je bila ta raziskava narejena na populaciji bolnikov, ki ni bila izbrana glede na izraženost PD-L1.

Pri neizbrani populaciji bolnikov glede na PD-L1 pa se je kombinacija CPI in KT izkazala za učinkovitejšo od zgolj KT. Kombinacija pembrolizumaba in KT na osnovi platine se je izkazala za značilno učinkovitejšo od samo KT tako pri neploščatoceličnem (raziskava KN-189) kot tudi ploščatoceličnem (raziskava KN-407) NDRP (8, 11). V obeh raziskavah je zdravljenje s kombinacijo vodilo v značilno daljše remisije in daljše srednje preživetje bolnikov. Pomembno je poudariti, da so bila opazovana enoletna in dvoletna preživetja bolnikov, zdravljenih s kombinacijo okoli 70 % in 50 % in da je bila dobrobit kombinacije prisotna v obeh raziskavah tudi pri bolnikih z negativnim PD-L1. Neposredna primerjava teh dveh raziskav z raziskavo KN-024 nakazuje, da je manj toksično zdravljenje s pembrolizumabom v monoterapiji primerljivo

učinkovito kot kombinacija pembrolizumaba in KT pri bolnikih PD-L1  $\geq 50\%$ . Zato se danes v vsakodnevni klinični praksi priporoča za bolnike s PD-L1  $\geq 50\%$  monoterapija s pembrolizumabom, pri ostalih bolnikih pa kombinacija CPI in KT (4).

V kombinaciji s KT na osnovi platine se je pri zdravljenju neploščatoceličnega NDRP za značilno učinkovitejšo od samo KT izkazala tudi kombinacija KT z drugim CPI, atezolizumabom (8, 11). V raziskavi IMpower130 je kombinacija atezolizumab in KT vodila v značilno daljše remisije in celokupno preživetje v primerjavi s samo KT, v raziskavi IMpower150 pa se je kombinacija atezolizumaba s KT in antiangiogenim zdravilom bevacizumabom izkazala za učinkovitejšo od KT in bevacizumaba. To je edina raziskava v prvi liniji zdravljenja z IT, v katero so bili vključeni tudi bolniki s prisotnimi molekularnimi označevalci, in sicer EGFR- in ALK-pozitivni bolniki. Kombinacija atezolizumaba s KT in bevacizumabom je bila v tej raziskavi učinkovitejša od samo KT in bevacizumaba, tudi pri EGFR- in ALK-pozitivnih bolnikih. Zato se navkljub dilemam o smiselnosti in učinkovitosti IT pri bolnikih s prisotnimi molekularnimi tarčami o zdravljenju s to kombinacijo lahko razmisli pri bolnikih po progresu na tarčno terapijo.

Po dolgih desetletjih brez napredka in KT kot edine sistemske terapije smo bili v zadnjem letu priča objavi dveh raziskav, ki sta potrdili značilno dobrobit dodatka IT s CPI h KT na osnovi platine v prvem redu zdravljenja razsejanega DRP. Tako dodatek atezolizumaba h KT v raziskavi IMpower133 kot durvalumaba v raziskavi CASPIAN sta vodila v boljše celokupno preživetje bolnikov v primerjavi s samo KT (16, 17). Srednje preživetje se je ob dodatku CPI v obeh raziskavah podaljšalo za okoli tri mesece. Najpomembnejša pa so do sedaj nikoli opažena, relativno visoka enoletna preživetja bolnikov, ki so prejeli ob KT tudi CPI. Ta so znašala okoli 50 %. Zanimivo je, da učini-

nek IT pri DRP ni odvisen od izraženosti PD-L1. Kombinacija IT in KT se sedaj uvaža v standardno zdravljenje tudi pri bolnikih z razsejanim DRP.

## Imunoterapija omejenega raka pljuč

IT se je dokaj hitro pričela raziskovati tudi v zgodnejših stadijih RP. Potekajo številne raziskave dopolnilnega zdravljenja s CPI po radikalnem kirurškem zdravljenju in dopolnilni KT. Izsledke pričakujemo čez nekaj let. Prvi izsledki kažejo na visoko učinkovitost zdravljenja s CPI in še bolj s kombinacijo CPI in KT tudi v neoadjuvantnem zdravljenju NDRP (18). Potekajo tudi velike prospektivne klinične raziskave, ki bodo dale odgovor glede učinkovitosti in klinične uporabnosti neoadjuvantne IT v kombinaciji s KT pri omejenem NDRP.

Imamo pa že podatke o tem, da dodatno zdravljenje z IT izboljša preživetja bolnikov z lokalno napredovalim NDRP v primeru, da ti bolniki po zaključenem sočasnem standardnem zdravljenju s KT in obsevanjem prejmejo še IT. V veliki prospektivni raziskavi PACIFIC je bilo ugotovljeno, da zaporedno enoletno zdravljenje z durvalumabom pri bolnikih, katerih bolezen ob sočasnem KT in RT ni napredovala, značilno izboljša čas do napredovanja bolezni in celokupno preživetje bolnikov. Tveganje ponovitve bolezni in smrti se je zmanjšalo za polovico oz. tretjino, dveletno preživetje bolnikov, zdravljenih tudi z durvalumabom, pa je znašalo kar 66,3 %. Zaradi omejene učinkovitosti durvalumaba pri skupini bolnikov brez izraženosti PD-L1, se za zdaj to zdravljenje priporoča samo pri bolnikih, katerih tumorji imajo PD-L1  $\geq 1\%$  (19).

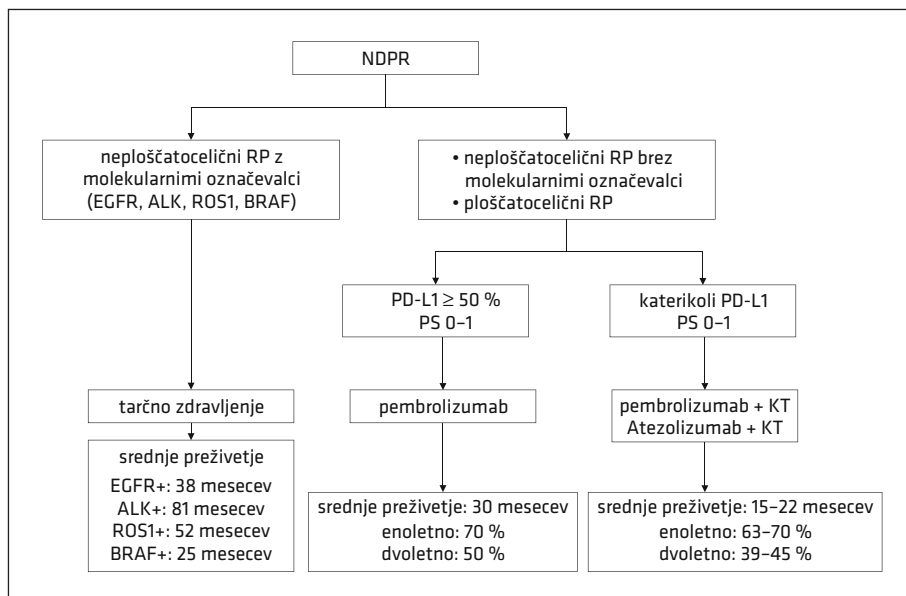
Sinergističen učinek IT in radioterapije je pričakovan zaradi t.i. abskopalnega učinka obsevanja na neobsevane tumorske celice. Znano je, da obsevanje spodbudi imunski odgovor na antigene rakavih celic in tako lahko vodi v uničenje tudi neobsevanih rakavih celic. Z dodatkom IT je pričakovati,

da bo ta učinek še večji. Trenutno potekajo številne raziskave, ne le zaporedne, ampak tudi sočasne uporabe IT in obsevanja, zlasti pri lokalno omejenem RP. Prvi izsledki so obetavni, tudi toksičnost kombinacije IT in radioterapije, za katero smo se bali, da bo velika, je, kot kažejo podatki, dobro obvladljiva.

## Neželeni učinki imunoterapije

Neželeni učinki IT so drugačni od neželenih učinkov KT ali tarčne terapije, saj so avtoimune narave in lahko prizadenejo kateri koli organ. Najpogostejši so hipotiroizidem, utrujenost, spremembe kože, artralgijske, pnevmonitis in driska (20). V primeru monoterapije s CPI je verjetnost neželenega učinka katere koli stopnje okoli 40–60 %, verjetnost hudih neželenih učinkov pa okoli 10 % (21). Med hudimi neželenimi učinki, ki pri okoli 1 % bolnikov vodijo v smrt, so zlasti miokarditis, hipofizitis in kolitis. Delež neželenih učinkov se v primeru kombiniranega zdravljenja z zaviralci CTLA-4 poveča. Presenetljivo pa

se delež tako vseh kot hudih neželenih učinkov bistveno ne poveča ob sočasnem zdravljenju s CPI in KT ali RT. Treba pa je vedeti, da je bil tak delež neželenih učinkov opazovan v okviru kliničnih raziskav, v katere so bili vključeni samo bolniki brez težjih spremljajočih bolezni in v dobrem stanju splošne zmogljivosti (angl. *performance status*, PS) 0–1. Bistveno je, da neželene učinke IT hitro razpoznamo in ustrezno reagiramo. Pri neželenih učinkih stopnje več kot 1 je potrebna takojšnja prekinitve IT in zdravljenje z glukokortikoidi v visokih odmerkih. Za ustrezno obvladovanje neželenih učinkov IT je še veliko bolj kot za obvladovanje neželenih učinkov KT ali tarčnega zdravljenja potrebno zelo tesno sodelovanje onkologa, družinskega zdravnika in številnih drugih specialistov od endokrinologa, gastroenterologa, dermatologa do pulmologa in še drugih. Pomembno je znanje zdravnikov različnih specialnosti pa tudi medicinskih sester o neželenih učinkih IT ter ozaveščen bolnik in svojci.



**Slika 1.** Algoritem zdravljenja razsejanega nedrobnoceličnega raka pljuč s srednjimi preživetji. NDPR – nedrobnocelični rak pljuč, RP – rak pljuč, KT – kemoterapija, EGFR – receptor za epidermalni rastni dejavnik (angl. *epidermal growth factor receptor*), ALK – kinaza anaplastičnega limfoma (angl. *anaplastic lymphoma kinase*).

## ZAKLJUČEK

V zadnjem desetletju je bil narejen ogromen napredek na področju sistemskega zdravljenja RP, zlasti pri razsejani bolezni. Algoritem zdravljenja razsejanega NDRP se je povsem spremenil in samo KT je ostala zdravljenje izbora le za bolnike v slabem PS, kot je razvidno s slike 1. Že samo z uvedbo tarčnega zdravljenja v zdravljenje okoli četrtnine bolnikov z razsejanim NDRP, pri katerih sta prisotni molekularni tarči EGFR ali ALK, so se dolga leta opazovana slaba preživetja bolnikov z RP pričela hitro izboljševati. Uvedba dodatnih tarčnih terapij, predvsem pa uvedba IT v standardni algo-

ritem prvega zdravljenja vseh bolnikov z razsejanim NDRP brez molekularnih tarč, ki smo jim priča danes, pa bo zagotovo vodila v še boljše preživetje danes obolelih in zdravljenih bolnikov z RP. V fazi raziskav so vedno nova tarčna zdravljenja kot tudi nove vrste in kombinacije imunoterapevtikov, ki veliko obetajo prav na področju RP. Glede na število kadičev po svetu in pri nas bo RP ostal velik javnozdravstveni problem še nekaj naslednjih desetletij. In ob vseh novih možnostih zdravljenja bo prav RP tisti, ki bo v prihajajočem desetletju zrcalil raven in ustreznost oskrbe raka v določenem okolju.

---

## LITERATURA

1. Čufer T, Knez L. Update on systemic therapy of advanced non-small-cell lung cancer. *Exper Rev Anticancer Ther.* 2014; 14 (10): 1189–203.
2. Črnjac A, Čufer T, Stanič K. Raki torakalnih organov. V: Strojani P, Hočevar M, ur. *Onkologija: Učbenik za študente medicine*. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2018. 368–402.
3. Garon EB, Hellmann MD, Rizvi NA, et al. Five-year overall survival for patients anced non-small-cell lung cancer treated with pembrolizumab: Results from the phase I KEYNOTE-001 Study. *J Clin Oncol.* 2019; 37 (28): 2518–27.
4. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018; 29 (Suppl 4): 192–237.
5. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009; e861 (10): 947–57.
6. Ferrara R, Mezquita L, Besse B. Progress in the management of advanced thoracic malignancies in 2017. *J Thorac Oncol.* 2018; 13 (3): 301–22.
7. Hochmair MJ, Morabito A, Hao D, et al. Sequential afatinib and osimertinib in patients with *EGFR* mutation-positive non-small-cell lung cancer: Updated analysis of the observational GioTag study. *Future Oncol.* 2019; 15 (25): 2905–14.
8. Remon J, Ahn MJ, Girard N, et al. Advanced-stage non-small cell lung cancer: Advances in thoracic cncology 2018. *J Thorac Oncol.* 2019; 14 (7): 1134–55.
9. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall survival with ssimertinib in untreated, *EGFR*-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 2020; 382 (1): 41–50.
10. Duruisseaux M, Besse B, Cadranet J, et al. Overall survival with crizotinib and next-generation ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer (IFCT-1302 CLINALK): a French nationwide cohort retrospective study. *Oncotarget.* 2017; 8 (13): 21903–17.
11. Peters S, Reck M, Smit EF, et al. How to make the best use of immunotherapy as first-line treatment for advanced/metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2019; 30 (6): 884–96.

12. Dafni U, Tsourti Z, Vervita K, et al. Immune checkpoint inhibitors, alone or in combination with chemotherapy, as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer. A systematic review and network meta-analysis. *Lung Cancer*. 2019; 134: 127–40.
13. Novello S, Barlesi F, Califano R, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016; 27 Suppl 5: 1–27.
14. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive nonsmall-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375 (19): 1823–33.
15. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater. *J Clin Oncol*. 2019; 37 (7): 537–46.
16. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage smallcell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379 (23): 2220–9.
17. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in firstline treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019; 394 (10212): 1929–39.
18. Sa H, Song P, Ma K, et al. Perioperative targeted therapy or immunotherapy in non-small-cell lung cancer. *Onco Targets Ther*. 2019; 12: 8151–9.
19. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 2018; 379 (24): 2342–50.
20. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol*. 2016; 27 (4): 559–74.
21. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018; 4 (12): 1721–8.