Вплив атезолізумабу на довготривалу виживаність пацієнтів із недрібноклітинним раком легені

Рак легені є провідною причиною онкологічної смертності у світі, причому частка недрібноклітинного раку легені (НДКРЛ) становить близько 85% [1]. Незважаючи на заходи, спрямовані на раннє виявлення, у більшості пацієнтів при первинній діагностиці раку легені фіксують поширену або метастатичну форму захворювання. Прогноз у таких пацієнтів залишається невтішним: за деякими оцінками, 5-річна загальна виживаність (ЗВ) становить лише 16%. Близько 30% пацієнтів не відповідають на лікування першої лінії, а у пацієнтів, які були чутливі до лікування спочатку, у середньому через 5 міс розвивається резистентність до протипухлинних препаратів [2]. Проте останніми роками відбулися значні зрушення у лікуванні НДКРЛ у другій лінії – в арсеналі терапевтичних опцій з'явилися нові варіанти, включаючи інгібітори імунних контрольних точок та антиангіогенні засоби [3].

На XVIII Міжнародній конференції з раку легені IASLC, яка відбулась у Японії (2017 р.), були представлені дані довготривалої виживаності на фоні терапії другої/третьої лінії атезолізумабом у хворих на НДКРЛ. Атезолізумаб – гуманізоване, модифіковане моноклональне антитіло IgG1, що діє на програмований ліганд смерті клітин 1 (PD-L1), блокуючи його взаємодію з PD-1 і B7.1. Він продемонстрував перевагу у ЗВ над доцетакселом у рандомізованому дослідженні II фази POPLAR у пацієнтів із поширеним НДКРЛ. У дослідження були включені пацієнти з НДКРЛ, у яких прогресування відбулося після застосування платиновмісних комбінацій. Пацієнти були рандомізовані на групи атезолізумабу (1200 мг внутрішньовенно кожні 3 тижні) та доцетакселу (75 мг/м^2 внутрішньовенно кожні 3 тижні), лікування тривало до прогресування захворювання або виникнення неприйнятної токсичності. Пацієнти були стратифіковані залежно від експресії PD-L1 пухлинними клітинами (TC), гістологічного типу, а також кількості ліній попередньої хіміотерапії. Імуногістохімічно визначали кількість пухлинних клітин (TC0 <1%, TC1 – 1-5%, TC2 – 5-50% і TC3 >50%) та лімфоцитів, що інфільтрують пухлину, – IC (IC0 <1%, IC1 >1-5%, IC2 – 5-10%, IC3 <10%), які експресують PD-L1.

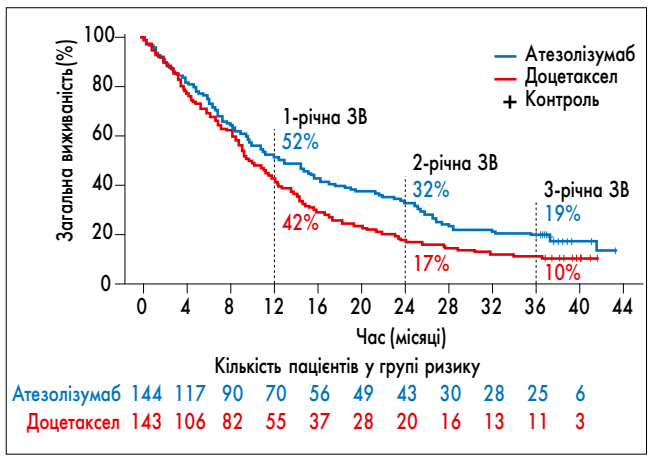

Рис. 1. Загальна виживаність і тривалість відповіді у дослідженні POPLAR

У дослідження були включені 287 пацієнтів, у 34% з яких був плоскоклітинний рак; 66% отримали тільки одну лінію хіміотерапії. За даними аналізу дослідження POPLAR, 2- та 3-річна виживаність пацієнтів, які отримували атезолізумаб або доцетаксел, становила 32% проти 17% і 19% проти 10,0% відповідно (рис. 1). Довгострокові переваги щодо ЗВ на фоні терапії атезолізумабом спостерігались у всіх підгрупах пацієнтів. Хоча найбільший показник ЗВ на фоні терапії атезолізумабом зареєстрований у підгрупі TC3 або IC3 (2-річна ЗВ – 41,7% проти 19,9%; 3-річна ЗВ – 37,5% проти 14,9%), у підгрупі TC0 та IC0 також спостерігалося збільшення довготривалої ЗВ на фоні прийому атезолізумабу порівняно з доцетакселом (2-річна ЗВ – 25,0% проти 6,8%; 3-річна ЗВ – 20,5% проти 6,8%). Для плоскоклітинного раку (2-річна ЗВ – 32,7% проти 7,8%; p=0,002; 3-річна ЗВ – 9,4% проти 5,2%) та неплоскоклітинного гістологічного типу (2-річна ЗВ – 32,2% проти 21,1%; 3-річна ЗВ – 23,3% проти 12,4%) атезолізумаб однаково продемонстрував покращення результатів. У популяції ITT частота загальної відповіді в обох групах становила 15%, однак середня тривалість відповіді була втричі довшою у групі атезолізумабу: 22,3 міс (95% довірчий інтервал – ДІ – 11,6-31,1) проти 7,2 міс (95% ДІ 5,8-12,2). Сім із 11 пацієнтів, які перейшли поріг 3-річної виживаності у групі доцетакселу, у подальшому отримували терапію анти-PD-L1/PD-1 агентами за межами протоколу.

Порівняно з доцетакселом атезолізумаб демонструє істотне збільшення показників 2- та 3-річної виживаності хворих на НДКРЛ, у яких прогресування відбулося на фоні цисплатинвмісної хіміотерапії незалежно від експресії PD-L1 [4]. Ефект від застосування атезолізумабу корелює з експресією PD-L1 пухлинними клітинами та лімфоцитами, які інфільтрують пухлину, і є довготривалим. Ці результати узгоджуються з показниками довготривалої ЗВ у дослідженні III фази OAK (Satouchi, WCLC-2017).

OAK являє собою відкрите багатоцентрове рандомізоване дослідження III фази з оцінювання ефективності та безпечності застосування атезолізумабу порівняно з доцетакселом. У дослідженні брали участь 1225 пацієнтів із плоскоклітинним і неплоскоклітинним НДКРЛ, які були рандомізовані у співвідношенні 1:1 незалежно від PD-L1-статусу. У першій групі пацієнти отримували атезолізумаб (1200 мг внутрішньовенно кожні 3 тижні) до прогресування захворювання або втрати клінічної користі, у другій групі – доцетаксел (75 мг/м^2 внутрішньовенно кожні 3 тижні) до прогресування захворювання або розвитку неприйнятної токсичності. Комбінована кінцева точка дослідження включала показники ЗВ перших 850 пацієнтів (популяція ITT) та в підгрупі, відібраної для первинного аналізу за PD-L1-статусом. Аналіз, проведений M. Satouchi та співавт., включав тільки пацієнтів, які досягли довготривалої виживаності – більше 24 міс.

Так, показники 2-річної виживаності були вищими у групі атезолізумабу порівняно з доцетакселом – 31% проти 21% відповідно. Після спостереження протягом 26 міс у групі атезолізумабу 119 пацієнтів досягли 2-річної виживаності та 279 пацієнтів її не досягли, тоді як у групі доцетакселу ці показники становили 77 проти 299 відповідно.

У групі атезолізумабу пацієнти, які досягли довготривалої виживаності, мали переважно неплоскоклітинний НДКРЛ, а також високу експресію PD-L1. У групі атезолізумабу серед пацієнтів, які досягли 2-річної виживаності, частота об'єктивної відповіді була вищою – 39,5% проти 5% (рис. 2). Пацієнти, які досягли довготривалої виживаності, отримували атезолізумаб у середньому протягом 18,0 міс [5].

Ці результати ще раз підтверджують перевагу у довготривалій виживаності на фоні терапії атезолізумабом порівняно з доцетакселом. Окрім відомих прогностичних факторів (неплоскоклітинний гістологічний тип, жіноча стать, функціональний статус за шкалою ECOG 0), подальше використання атезолізумабу після прогресування також сприяло довготривалій виживаності [6].

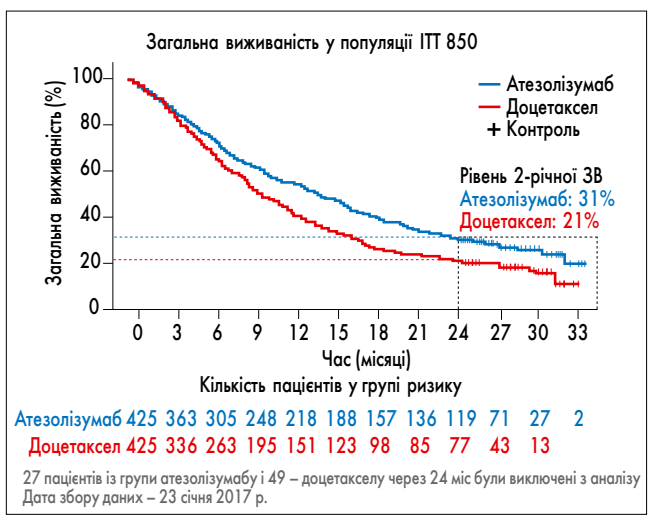

Рис. 2. Дворічна загальна виживаність у дослідженні OAK

У 20-40% пацієнтів із раком легені відбувається метастазування у головний мозок (ГМ), що істотно погіршує прогноз. Оскільки виживаність пацієнтів на фоні терапії атезолізумабом незалежно від PD-L1-статусу значно зростає, постає питання щодо безпечності та ефективності імунотерапії у пацієнтів із раком легені та метастазами у ГМ. Проведено великий аналіз даних досліджень PCD4989g, BIRCH, FIR, POPLAR та OAK, у яких оцінювали ефективність і безпеку застосування атезолізумабу у другій лінії терапії НДКРЛ серед пацієнтів із метастазами у ГМ і без них.

Загальна когорта включала 1452 пацієнти, 79 (5%) з яких мали метастази у ГМ. Частота всіх небажаних реакцій, у тому числі тяжкого ступеня, була подібною у хворих з/без метастазів у ГМ. Неврологічні небажані реакції реєструвалися частіше у пацієнтів із метастазами. Про неврологічні небажані явища 4-5 ступеня, пов'язані з лікуванням, у пацієнтів із метастазами у ГМ не повідомлялося. Найбільш поширеним неврологічним небажаним явищем, пов'язаним із лікуванням, був головний біль (8% пацієнтів із метастазами та 3% пацієнтів без метастазів у ГМ).

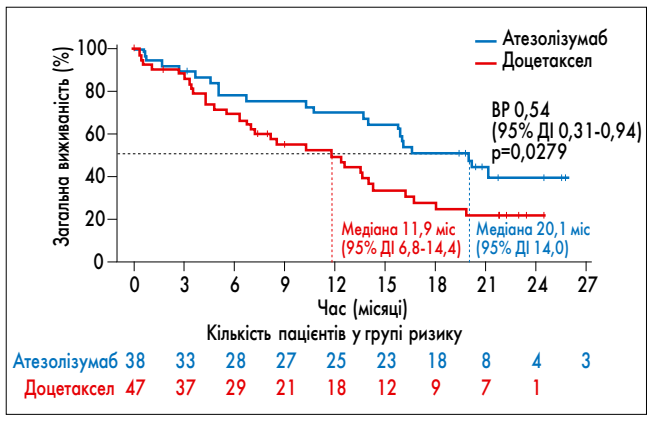

Рис. 3. Аналіз ефективності терапії пацієнтів із метастазами у головний мозок у дослідженні OAK

Субаналіз ефективності лікування проводили у популяції пацієнтів ITT (n=850) дослідження OAK. Згідно з його результатами в пацієнтів із метастазами у ГМ, які отримували атезолізумаб, ЗВ була майже вдвічі вищою порівняно з пацієнтами, котрі отримували доцетаксел. Атезолізумаб показав перевагу у виживаності порівняно з доцетакселом при метастазах у ГМ (рис. 3): відносний ризик (ВР) 0,54; 95% ДІ 0,31-0,94; медіана ЗВ – 20,1 міс (n=38) проти 11,9 міс (n=47). Ризик виникнення нових уражень центральної нервової системи (ЦНС) був нижчим при застосуванні атезолізумабу (ВР 0,42; 95% ДІ 0,15-1,18; середній час до розвитку нового ураження ЦНС – не досягнуто проти 9,5 міс) у пацієнтів із наявними метастазами [7].

Таким чином, атезолізумаб демонструє прийнятний профіль безпеки та ефективність у пацієнтів із НДКРЛ порівняно з доцетакселом навіть у разі метастазування в ГМ, що робить його оптимальною опцією другої лінії терапії.

Література

1. Torre L.A. et al. Global cancer incidence and mortality rates and trends – an update. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2016.
2. Azzoli C.G. et al. American society of clinical oncology clinical practice guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2009.
3. Lazzari C. Historical Evolution of Second-Line Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer. Front Med (Lausanne). 2017.
4. Mazieres J. et al. 3-year survival and duration of response in randomized phase II study of atezolizumab (atezo) vs docetaxel (doc) in 2L+ NSCLC (POPLAR). 2018.
5. Satouchi et al. Long-Term Survival in Atezolizumab-Treated Patients with 2L+ NSCLC from Ph III Randomized OAK Study. Journal of Thoracic Oncology. 2017.
6. Park et al. WCLC, 2017.
7. Lukas R.V. et al. Safety and efficacy analyses of atezolizumab in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with or without baseline brain metastases. Annals of Oncology. 2018.

Підготувала ***Катерина Марушко***