

CZASOPISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA ONKOLOGII KLINICZNEJ



Onkologia

W PRAKTYCE KLINICZNEJ
— EDUKACJA

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

2023, tom 9, numer 1



Bartosz Szałowski, Maciej Krzakowski, Piotr Wysocki, Krzysztof Składowski, Rafał Dziadziuszko, Andrzej Kawecki

Leczenie systemowe chorych na nawrotowego i/lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi (R/M HNSCC) — stanowisko ekspertów

Systemic treatment in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC) — experts position

Jakub Kucharz

Miejsce immunoterapii w leczeniu chorych na raka nerkowokomórkowego

Immunotherapy for renal cell carcinoma

Kamila Wojas-Krawczyk

Immunoterapia skojarzona — skutki biologiczne w układzie odpornościowym

Combined immunotherapy — biological effects on the immune system

Barbara Radecka, Marek Gelej, Monika Kotyla, Tomasz Kubiśkowski

Znaczenie immunoterapii w leczeniu chorych na raka jelita grubego

Immunotherapy for colorectal cancer

Marek Gelej, Barbara Radecka, Monika Kotyla, Weronika Radecka, Tomasz Kubiśkowski

Znaczenie immunoterapii w leczeniu chorych na raka przełyku, połączenia przełykowo-żołądkowego i żołądka

Immunotherapy for gastro-esophageal cancer

Katarzyna Pogoda, Agnieszka Jagiełło-Gruszfeld, Anna Niwińska, Zbigniew Nowecki

Sacytuzumab gowitekan — nowa terapia dla chorych na trójujemnego raka piersi

Sacituzumab govitecan — a new therapy for patients with triple-negative breast cancer

Sylwia Dębska-Szmich, Piotr Potemski

Wartość stosowania antracykliny i pertuzumabu w leczeniu przedoperacyjnym u chorych na raka piersi HER2+

The role of anthracycline and pertuzumab in preoperative treatment of HER2-positive breast cancer

Małgorzata Kuc-Rajca

Niraparyb — praktyczne zastosowanie w świetle najnowszych doniesień naukowych

Niraparib — practical application in the light of the latest scientific reports

Adam Kowalczyk, Barbara Radecka

Zespół Stevensa-Johnsona podczas leczenia rybocyklibem

Stevens-Johnson syndrome in breast cancer patient treated with ribociclib

Paulina Terlecka, Paweł Krawczyk, Anna Grenda, Izabela Chmielewska, Janusz Milanowski

Immunoterapia pembrolizumabem u chorej na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysoką ekspresją PD-L1 i z obecnością mutacji miejsca splicingowego w eksonie 14 genu *MET*

Immunotherapy with pembrolizumab in a patient with advanced non-small-cell lung cancer with high PD-L1 expression and *MET* exon 14 splice site mutation

ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ — EDUKACJA

Dwumiesięcznik Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu

Redaktor Naczelny

prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski

Zastępcy Redaktora Naczelnego

prof. dr hab. n. med. Andrzej Kawecki
dr hab. med. n. Tomasz Kubiakowski, prof. UWM
prof. dr hab. n. med. Piotr Potemski
prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski
prof. dr hab. n. med. Piotr Wysocki

Rada Naukowa

dr Edita Baltruskeviciene (Vilnius, Lithuania)
prof. Tomasz M. Beer (Portland, USA)
prof. Bartosz Chmielowski (Los Angeles, USA)
prof. dr hab. n. med. Anna M. Czarnecka
dr n. med. Rafał Czyżykowski
dr hab. n. med. Joanna Didkowska
prof. dr hab. n. med. Renata Duchnowska
dr Rick Haas (Leiden, The Netherlands)
dr hab. n. med. Beata Jagielska
dr n. med. Jerzy Jarosz
prof. dr hab. n. med. Jacek Jassem
prof. dr hab. n. med. Arkadiusz Jeziorski
dr hab. n. med. Ewa Kalinka, prof. ICZMP
prof. dr hab. n. med. Radziszaw Kordek
lek. Łukasz Kwinta

dr hab. n. med. Maria Litwiniuk, prof. UMP
dr n. med. Aleksandra Łacko
dr hab. n. med. Iwona Ługowska, prof. NIO-PIB
prof. Ruggero De Maria (Rome, Italy)
prof. Mario Mandala (Bergamo, Italy)
dr hab. n. med. Radosław Mądry
dr n. med. Janusz Meder
prof. dr hab. n. med. Sergiusz Nawrocki
dr hab. n. med. Anna Niwińska, prof. NIO-PIB
prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Olszewski
dr n. med. Adam Płuzański
prof. dr hab. n. med. Maria Podolak-Dawidziak
dr hab. n. med. Barbara Radecka
prof. dr hab. n. med. Tadeusz Robak
prof. dr hab. n. med. Kazimierz Roszkowski
prof. dr hab. n. med. Janusz Siedlecki
prof. dr hab. n. med. Ewa Sierko
dr Silvia Stacchiotti (Milan, Italy)
dr Ryszard Szydło (London, UK)
prof. dr hab. n. med. Jerzy Walecki
prof. dr hab. n. med. Jan Walewski
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Warzocha
prof. dr hab. n. med. Marek Wojtukiewicz
dr Agnieszka Wozniak (Leuven, Belgium)
prof. Christoph Zielinski (Vienna, Austria)

Redaktor Prowadzący

Aleksandra Cielecka

Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami Redakcji

Onkologia w Praktyce Klinicznej — Edukacja (ISSN 2450-1646, e-ISSN 2450-6567) jest czasopismem wydawanym 6 razy w roku przez:

VM Media Group sp. z o.o.
ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk
Tel.: (58) 320 94 94, faks: (58) 320 94 60
e-mail: viamedica@viamedica.pl
<http://www.viamedica.pl>



22-6135.001.001

Adres Redakcji

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
— Państwowy Instytut Badawczy
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
Tel.: (22) 546 21 69
e-mail: sekretariat4@pib-nio.pl

Prenumerata

Cena prenumeraty elektronicznej wynosi 95 zł dla odbiorców indywidualnych, natomiast dla instytucji wynosi 190 zł.

Wpłaty, z czytelnym adresem, należy przysyłać na konto:

VM Media Group sp. z o.o., Bank BGŻ BNP Paribas SA
24 1600 1303 0004 1007 1035 9150

Zamówienia drogą elektroniczną: www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu

Reklamy: należy kontaktować się z Działem Sprzedaży Korporacyjnej VM Media Group sp. z o.o., e-mail: dsk@viamedica.pl

Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam.

Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce. Żaden fragment tego czasopisma zarówno tekstu, jak i grafiki nie może być wykorzystywany w jakiegokolwiek formie. W szczególności zabronione jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny, a także utrwalanie w jakiegokolwiek postaci, przechowywanie w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie, czy to w formie elektronicznej, mechanicznej czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrań, skanów bądź w jakikolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe autorskie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ścigane pod sankcją karną.

Nota prawna: https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/about/legalNote

Zasady edycji i informacje dla autorów: wszelkie informacje dotyczące zakresu tematycznego pisma, zasad deponowania prac, przebiegu procesu recenzji i publikacji tekstów zamieszczono na stronie internetowej https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu



ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ — EDUKACJA

Dwumiesięcznik Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu

2023, tom 9, nr 1

STANOWISKO EKSPERTÓW

Leczenie systemowe chorych na nawrotowego i/lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi (R/M HNSCC) — stanowisko ekspertów

Systemic treatment in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC) — experts position

Bartosz Sptawski, Maciej Krzakowski, Piotr Wysocki, Krzysztof Składowski,

Rafał Dziadziuszko, Andrzej Kawecki..... 1

PRACE PRZEGLĄDOWE

Miejsce immunoterapii w leczeniu chorych na raka nerkowokomórkowego

Immunotherapy for renal cell carcinoma

Jakub Kucharz 9

Immunoterapia skojarzona — skutki biologiczne w układzie odpornościowym

Combined immunotherapy — biological effects on the immune system

Kamila Wojas-Krawczyk..... 14

Znaczenie immunoterapii w leczeniu chorych na raka jelita grubego

Immunotherapy for colorectal cancer

Barbara Radecka, Marek Gelej, Monika Kotyła, Tomasz Kubiowski..... 21

Znaczenie immunoterapii w leczeniu chorych na raka przełyku, połączenia przełykowo-żołądkowego i żołądka

Immunotherapy for gastro-esophageal cancer

Marek Gelej, Barbara Radecka, Monika Kotyła, Weronika Radecka, Tomasz Kubiowski 29

Sacytuzumab gowitekan — nowa terapia dla chorych na trójujemnego raka piersi

Sacituzumab govitecan — a new therapy for patients with triple-negative breast cancer

Katarzyna Pogoda, Agnieszka Jagiełło-Gruszfeld, Anna Niwińska, Zbigniew Nowecki 41

Wartość stosowania antracykliny i pertuzumabu w leczeniu przedoperacyjnym u chorych na raka piersi HER2+

The role of anthracycline and pertuzumab in preoperative treatment of HER2-positive breast cancer

Sylvia Dębska-Szmich, Piotr Potemski..... 48

Niraparib — praktyczne zastosowanie w świetle najnowszych doniesień naukowych

Niraparib — practical application in the light of the latest scientific reports

Małgorzata Kuc-Rajca..... 58

OPISY PRZYPADKÓW

Zespół Stevensa-Johnsona podczas leczenia rybocyklibem

Stevens-Johnson syndrome in breast cancer patient treated with ribociclib

Adam Kowalczyk, Barbara Radecka 65

Immunoterapia pembrolizumabem u chorej na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysoką ekspresją PD-L1 i z obecnością mutacji miejsca splicingowego w eksonie 14 genu *MET*

Immunotherapy with pembrolizumab in a patient with advanced non-small-cell lung cancer with high PD-L1 expression and *MET* exon 14 splice site mutation

Paulina Terlecka, Paweł Krawczyk, Anna Grenda, Izabela Chmielewska, Janusz Milanowski 70

Nagroda imienia Profesora Krzysztofa Krzemienieckiego za najlepszy opis przypadku

Regulamin konkursu

Niniejszy regulamin określa zasady i tryb przeprowadzania VII Edycji Konkursu im. Prof. Krzysztofa Krzemienieckiego na najciekawszą pracę kazuistyczną (opis przypadku) opublikowaną w czasopiśmie „Oncology in Clinical Practice” (OCP).

1. Celem konkursu jest zachęcenie lekarzy klinicystów do publikowania opisów przypadków, z którymi spotkali się w trakcie swojej praktyki.
2. Do konkursu zostaną zakwalifikowane prace, które zostały zdeponowane między 1 czerwca 2022 a 31 maja 2023 roku.
3. Prace powinny zostać przygotowane zgodnie z wytycznymi czasopisma oraz zdeponowane poprzez system obsługi manuskryptów znajdujący się na stronie czasopisma: https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice.
4. Wszystkie zdeponowane manuskrypty przejdą proces recenzji, a autorzy zostaną powiadomieni o ich akceptacji do publikacji w OCP. Zaakceptowane manuskrypty zostaną ocenione przez komisję konkursową pod względem ich znaczenia praktycznego, oryginalności, zastosowania oraz rozwiązania zaistniałego problemu.
5. Pierwszy autor zwycięskiej pracy otrzyma nagrodę pieniężną w wysokości 1000 euro (brutto).
6. Wyniki konkursu zostaną ogłoszone podczas XXVI Kongresu Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej oraz na stronie internetowej czasopisma.
7. Zwycięzca zostanie poinformowany drogą elektroniczną.
8. Komisja konkursowa może wykluczyć z konkursu manuskrypty w przypadku wykrycia konfliktu interesów lub poprosi autorów o stosowne wyjaśnienia.
9. Sponsor nie będzie brał udziału w ocenie i wyborze zwycięskiej pracy.
10. Wypłata kwoty nagrody będzie realizowana poprzez zawarcie z twórcą umowy przeniesienia majątkowych praw autorskich do dzieła.
11. Niniejszy regulamin jest jedynym i wyłącznym dokumentem określającym zasady i warunki prowadzenia konkursu. We wszystkich sprawach nieuregulowanych regulaminem decyzje podejmuje organizator konkursu.

Organizator konkursu:

VM Media Group sp. z o.o. z siedzibą w Gdańsku (80-180), przy ulicy Świętokrzyskiej 73, wpisaną do rejestru przedsiębiorców prowadzonego przez Sąd Rejonowy Gdańsk-Północ, VII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego pod numerem 0000266430, REGON 192972553 oraz NIP 583-28-39-187.

Patronat  NOVARTIS

CYKL KONFERENCJI

URO-ONKO



- 30 marca 2023 roku
- 22 czerwca 2023 roku
- 24 sierpnia 2023 roku
- 16 listopada 2023 roku

VIRTUAL MEETING



Przewodniczący Komitetu Naukowego:

prof. dr hab. n. med. Piotr Chłosta, FEBU, FRCS (Glasg.)
prof. dr hab. n. med. Piotr Wysocki



WWW.UROONKO.VIAMEDICA.PL



PATRONAT



ORGANIZATOR



PATRONAT MEDIALNY



tvmed

PARTNER



23-0094.001.003

Virtual Meeting jest skierowany tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t. j. Dz.U. z 2019 r. poz. 499).

**Bartosz Szałowski¹, Maciej Krzakowski², Piotr Wysocki³, Krzysztof Składowski⁴,
Rafał Dziadziuszko⁵, Andrzej Kawecki¹**

¹Klinika Nowotworów Głowy i Szyi, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

²Klinika Nowotworów Płuc i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

³Oddział Kliniczny Onkologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

⁴I Klinika Radioterapii i Chemioterapii, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach

⁵Klinika Onkologii i Radioterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Leczenie systemowe chorych na nawrotowego i/lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi (R/M HNSCC) — stanowisko ekspertów

Systemic treatment in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC) — experts position

Wstęp

Za nowotwory narządów głowy i szyi uważa się nowotwory zlokalizowane w zakresie jamy ustnej, wargi, nosowej, ustnej i krtaniowej części gardła, krtani, zatok obocznych i jamy nosa, gruczołów ślinowych, podstawy czaszki, oczodołów i narządu słuchu. W zdecydowanej większości są to nowotwory nabłonkowe, czyli raki, w tym najczęściej płaskonabłonkowe.

W 2018 roku w Polsce odnotowano około 6400–6500 nowych zachorowań na złośliwe nowotwory narządów głowy i szyi, co stanowi około 4% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe.

Wieloletnie przeżycie całkowite (5-letnie) w tej grupie chorych wynosi około 50% dla wszystkich stadiów choroby.

W przypadku stwierdzenia nieoperacyjnego nawrotu lub przerzutów do narządów odległych (głównie do płuc) postępowaniem z wyboru pozostaje leczenie systemowe — chemioterapia lub leczenie ukierunkowane molekularnie, w tym immunoterapia.

Odpowiednia kwalifikacja do leczenia systemowego jest kluczowym czynnikiem wpływającym na rokowanie chorych i zależy od stopnia sprawności pacjenta, wieku, stanu odżywienia, występowania chorób współistniejących, dynamiki i zakresu zmian nowotworowych, a także — w pewnych przypadkach — ekspresji liganda receptora programowanej śmierci 1 (PD-L1).

Uwagi ogólne

Leczenie chorych z nawrotami i/lub przerzutami raków regionu głowy i szyi powinno się odbywać w wysokospecjalistycznych ośrodkach onkologicznych, które dysponują oddziałem chirurgii szczękowo-twarzowej, zakładem radioterapii oraz oddziałem onkologii klinicznej z dostępem do nowoczesnego leczenia systemowego (program lekowy, badania kliniczne) [zalecenie VB].

Kluczową rolę w podejmowaniu decyzji terapeutycznych odgrywa zespół interdyscyplinarny, składający się ze specjalistów w dziedzinach chirurgii szczękowo-

-twarzowej, radioterapii onkologicznej oraz onkologii klinicznej [zalecenie VB].

W przypadku stwierdzenia nawrotu lokoregionalnego zawsze należy rozważyć ratunkowe leczenie chirurgiczne lub ponowną radioterapię, jeśli jest to technicznie wykonalne oraz akceptowalne przez chorego [zalecenie VB].

W sytuacji pojedynczych przerzutów do narządów odległych (choroba oligometastatyczna) należy rozważyć leczenie miejscowe — metastazektomię lub radioterapię (w tym radioterapię stereotaktyczną) [zalecenie VB].

Zasadnicze znaczenie przed rozpoczęciem leczenia systemowego ma odżywienie chorego — niezbędna jest konsultacja zespołu żywienia klinicznego. W przypadku trudności w doustnym przyjmowaniu pokarmów należy zabezpieczyć sztuczny dostęp żywieniowy — optymalnym postępowaniem jest założenie przezskórnej gastrostomii endoskopowej (PEG, *percutaneous endoscopic gastrostomy*). Doraźne rozwiązanie może stanowić założenie sondy nosowo-żołądkowej, należy jednak pamiętać, że jest to postępowanie krótkotrwałe rozwiązujące problem odżywiania [zalecenie VB].

Przed rozpoczęciem leczenia systemowego należy także rozważyć implantację portu naczyniowego [zalecenie VB].

W celu odpowiedniej kwalifikacji do leczenia systemowego niezbędna jest ocena ekspresji PD-L1 za pomocą wskaźnika CPS (*Combined Positive Score*), w której wskazana jest odpowiednia akredytacja zakładów patomorfologii [zalecenie VB].

Leczenie systemowe pierwszej linii chorych na nawrotowego i/lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi — podsumowanie danych klinicznych

Chemioterapia cytotoksyczna

Przez wiele lat schematem leczenia pierwszej linii była cytotoksyczna chemioterapia z użyciem pochodnych platyny oraz fluorouracylu (ryc. 1).

Leczenie takie jest zasadne tylko u chorych w bardzo dobrym lub dobrym stopniu sprawności [ocena w skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 0 lub 1], bez istotnych chorób współistniejących, bez znaczącej utraty masy ciała (tj. < 10%). W przypadku uzyskania odpowiedzi terapeutycznej leczenie należy kontynuować do 6 kursów [zalecenie IIB].

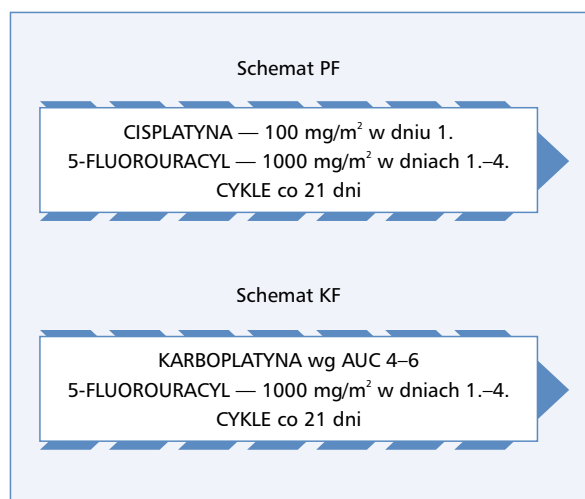
Schemat EXTREME

Przełomem w leczeniu pierwszej linii chorych na nawrotowego i/lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi (R/M HNSCC, *relapsed meta-*

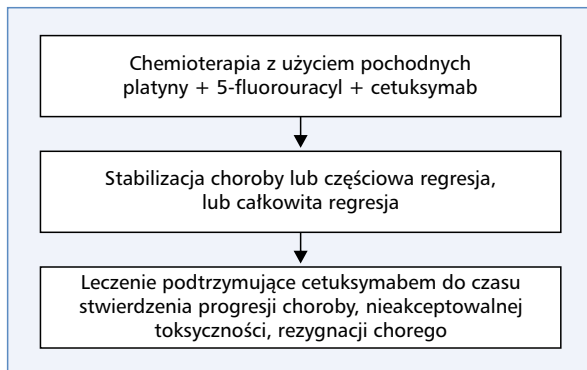
static head and neck squamous cell cancer) było badanie EXTREME, którego wyniki opublikowali w 2008 roku Vermorken i wsp. W badaniu tym porównano standardową, dwulekową chemioterapię z użyciem pochodnych platyny i fluorouracylu z identycznym schematem chemioterapii, do którego dołączono lek ukierunkowany molekularnie [przeciwciało monoklonalne klasy IgG₁, skierowane swoiście przeciw receptorowi nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*)] — cetuksymab.

Dodanie cetuksymabu do chemioterapii zniżyło wydłużyło przeżycie całkowite (OS, *overall survival*) oraz przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) w porównaniu z wyłączną chemioterapią. Mediana OS w grupie z cetuksymabem wyniosła 10,1 miesiąca i była o 2,7 miesiąca dłuższa niż w grupie wyłącznej chemioterapii [współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*) = 0,80; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,64–0,99; p = 0,04]. Mediana PFS w grupie eksperymentalnej wyniosła 5,6 miesiąca w porównaniu z 3,3 miesiąca w grupie standardowej chemioterapii (HR = 0,54; 95% CI 0,43–0,67; p < 0,001).

Chemioterapię w schemacie EXTREME prowadzi się do 6 kursów w dawkach i rytmie jak przedstawione wcześniej na rycinie 1. Cetuksymab podaje się w dawce 400 mg/m² w dniu 1. cyklu 1, a następnie 250 mg/m² co 7 dni do czasu progresji, nieakceptowalnej toksyczności lub rezygnacji chorego (ryc. 2). Przed podaniem cetuksymabu istotna jest premedykacja z zastosowaniem leków przeciwhistaminowych i kortykosteroidów. Postępowanie to jest zalecane przed wszystkimi wlewami.



Rycina 1. Schematy chemioterapii cytotoksycznej z pochodnymi platyny; PF — cisplatyna + 5-fluorouracyl; KF — karboplatyna + 5-fluorouracyl; AUC — pole pod krzywą



Rycina 2. Schemat EXTREME — chemioterapia z cetuksymabem

Immunoterapia

W 2019 roku opublikowano wyniki badania KEYNOTE-048, w którym udowodniono skuteczność pembrolizumabu w monoterapii oraz w skojarzeniu z chemioterapią z użyciem pochodnych platyny i fluorouracylu u chorych na R/M HNSCC z wykazaną ekspresją PD-L1 [określona na podstawie wskaźnika CPS zdefiniowanego jako liczba komórek PD-L1-dodatnich (komórki nowotworowe, limfocyty i makrofagi) podzielona przez całkowitą liczbę komórek nowotworowych i pomnożona przez 100].

Pembrolizumab w monoterapii znamienne poprawił OS w porównaniu ze schematem EXTREME w populacji z CPS ≥ 20 (mediana 14,9 vs. 10,7 mies.; HR = 0,61; 95% CI 0,45–0,83; p = 0,0007) i w populacji z CPS ≥ 1 (mediana 12,3 vs. 10,3 mies.; HR = 0,78; 95% CI 0,64–0,96; p = 0,0086), a w całej populacji przeżycia [OS] nie różniły się istotnie (mediana 11,6 vs. 10,7 mies.; HR = 0,85; 95% CI 0,71–1,03).

Pembrolizumab z chemioterapią znamienne poprawił OS w porównaniu z cetuksymabem skojarzonym z chemioterapią w całej populacji (mediana 13,0 vs. 10,7 mies.; HR = 0,77; 95% CI 0,63–0,93; p = 0,0034) oraz w populacji z CPS ≥ 20 (mediana 14,7 vs. 11,0 mies.; HR = 0,60; 95% CI 0,45–0,82; p = 0,0004) i w populacji z CPS ≥ 1 (mediana 13,6 vs. 10,4 mies.; HR = 0,65; 95% CI 0,53–0,80; p < 0,0001).

Ani sam pembrolizumab, ani pembrolizumab z chemioterapią nie poprawiły PFS.

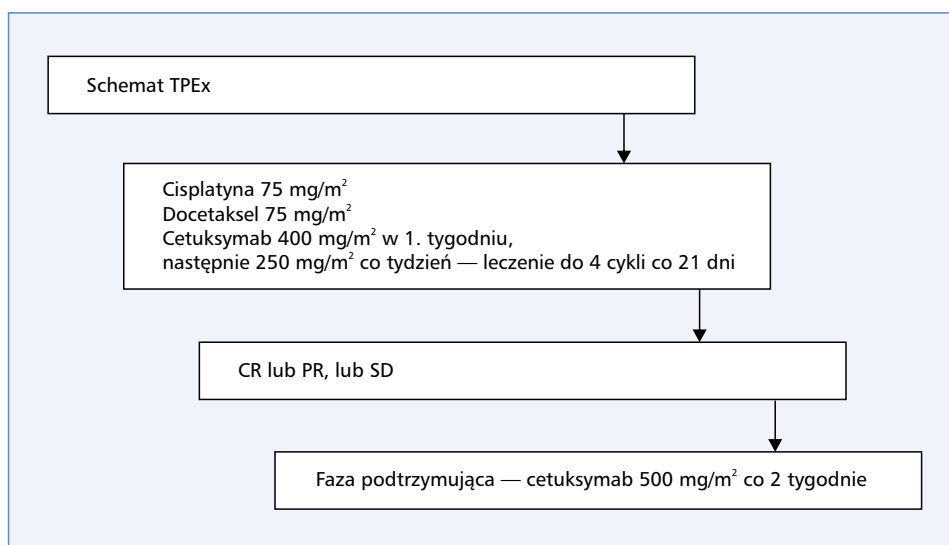
Schemat stosowania pembrolizumabu i pembrolizumabu w połączeniu z chemioterapią:

- pembrolizumab w monoterapii — 200 mg/m² co 3 tygodnie, do 35 cykli;
- pembrolizumab z chemioterapią:
 - pembrolizumab 200 mg/m² w dniu 1. + cisplatyna 100 mg/m² lub karboplatyna AUC 5 w dniu 1. + fluorouracyl 1000 mg/m² w dniach 1.–4., do 6 cykli,
 - następnie pembrolizumab 200 mg/m² co 3 tygodnie, do 35 cykli.

Schemat TPEXtreme

Podczas kongresu Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) w 2019 roku (publikacja w *The Lancet* w 2021) zaprezentowano wyniki badania TPEXtreme, w którym porównano standardowe leczenie według schematu EXTREME z chemioterapią składającą się z docetakselu, cisplatyny oraz cetuksymabu (TPEX) (ryc. 3).

Mediana OS była wyższa niż oczekiwana i wyniosła 14,5 miesiąca w ramieniu TPEX i 13,4 miesiąca w ra-



Rycina 3. Schemat TPEX; CR (*complete response*) — odpowiedź całkowita; PR (*partial response*) — odpowiedź częściowa; SD (*stable disease*) — stabilizacja choroby

mieniu EXTREME (HR = 0,89; 95% CI 0,74–1,08; p = 0,23).

Badanie to potwierdziło nieznamienne statystycznie korzyść w zakresie OS i odpowiedzi na leczenie przy zastosowaniu schematu TPEX w porównaniu z ramieniem EXTREME.

Dodatkowe analizy przedstawione podczas ASCO 2020 wskazują na szczególne korzyści uzyskane u chorych otrzymujących sekwencję leczenia EXTREME/TPEX, a następnie immunoterapia w drugiej linii. Mediana OS wynosiła 19,4 i 21,9 miesiąca odpowiednio w ramionach EXTREME i TPEX, a 24 miesięczny OS obserwowano u 27,5% w ramieniu EXTREME i 46,9% w TPEX.

Schemat TPEX może w przyszłości stanowić uzupełnienie schematu EXTREME jako opcja w pierwszej linii leczenia chorych na R/M HNSCC — obecnie ten schemat nie jest dostępny w ramach programu lekowego w leczeniu chorych z rakami regionu głowy i szyi.

Chemioterapia cytotoksyczna w monoterapii

W przypadku chorych w starszym wieku, w średnim stopniu sprawności (ECOG 2) i z chorobami współistniejącymi standardem postępowania pozostaje chemioterapia [zalecenie VB].

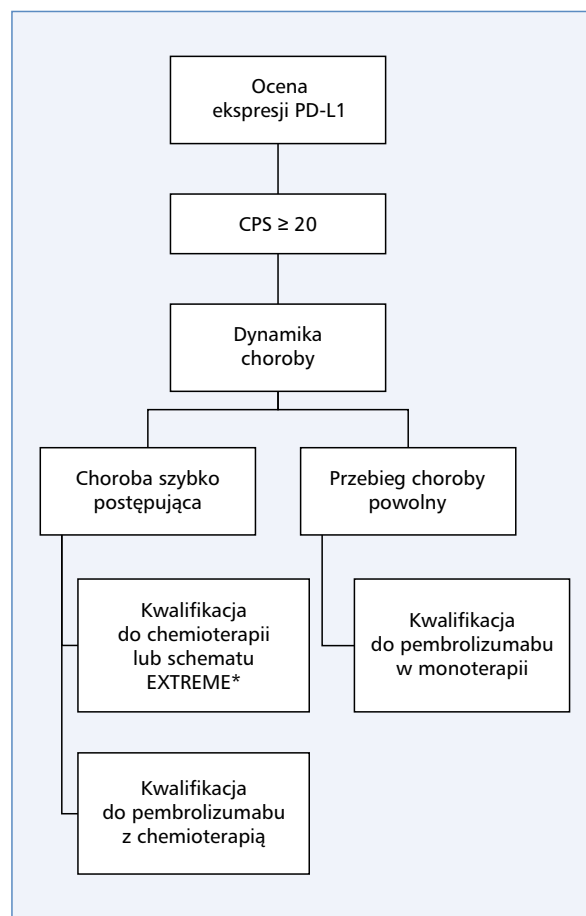
W przypadku płaskonabłonkowych raków narządów głowy i szyi w ramach jednolekowej chemioterapii można zastosować:

- cisplatynę 50–75 mg/m² co 2 tygodnie;
- karboplatynę wg AUC5 co 3 tygodnie;
- docetaksel 50 mg/m² co 2 tygodnie lub 75 mg/m² co 3 tygodnie;
- metotreksat 40 mg/m² co tydzień;
- cetuksymab 400 mg/m² w 1. tygodniu, następnie 250 mg/m² co 7 dni (leczenie niedostępne w Polsce);
- paklitaksel 80 mg/m² co tydzień.

Zalecenia dotyczące populacji chorych z pozytywną wysoką ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 20)

W grupie chorych z CPS ≥ 20 oraz powolnym przebiegiem choroby (wolna dynamika, mniejsze „obciążenie” chorobą nowotworową — brak objawów związanych z rakiem) leczeniem z wyboru w pierwszej linii powinien być pembrolizumab w monoterapii [zalecenie IA].

W przypadku pacjentów z dynamicznym przebiegiem choroby, u których konieczne jest szybkie uzyskanie odpowiedzi na leczenie, optymalne jest zastosowanie schematu EXTREME (zgodnie z zapisami programu

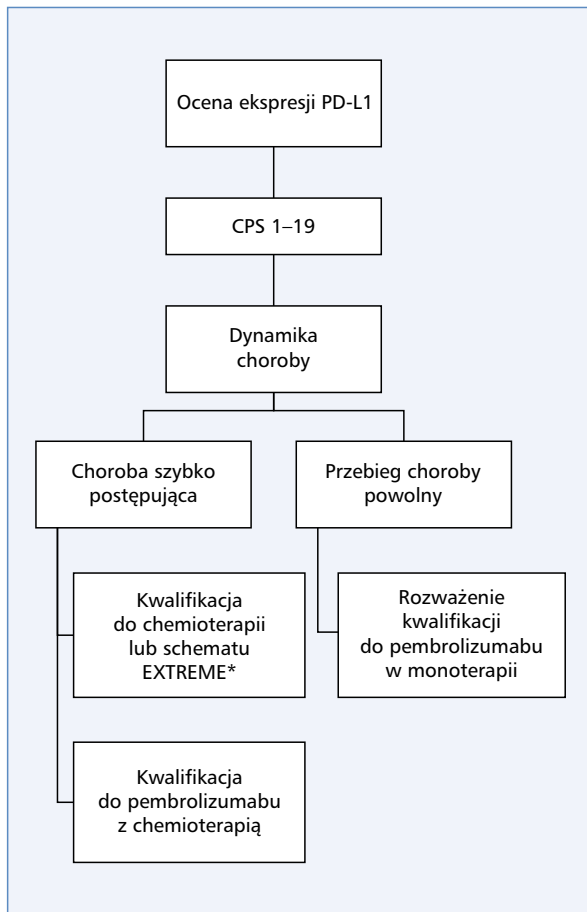


Rycina 4. Leczenie systemowe pierwszej linii pacjentów z pozytywną wysoką ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 20); *Według kryteriów programu lekowego Ministerstwa Zdrowia; PD-L1 — liganda receptora programowanej śmierci 1; CPS (Combined Positive Score)

lekowego B.52) lub pembrolizumabu z chemioterapią, szczególnie gdy istnieją przeciwwskazania do zastosowania cetuksymabu z chemioterapią (wykluczenie z programu lekowego) [zalecenie IA].

Należy zaznaczyć, że wykorzystanie immunoterapii w połączeniu chemioterapią w pierwszej linii ogranicza opcje terapeutyczne w drugiej (dostęp do niwolumabu lub pembrolizumabu) i kolejnych liniach leczenia [zalecenie VB] (ryc. 4).

Zalecenia dotyczące populacji chorych z pozytywną niską ekspresją PD-L1 (CPS 1–19)



Rycina 5. Leczenie systemowe pierwszej linii pacjentów z po-zytywną niską ekspresją PD-L1 (CPS od 1 do 19) *Według kryteriów programu lekowego Ministerstwa Zdrowia; PD-L1 — liganda receptora programowanej śmierci 1; CPS (Combined Positive Score)

W grupie pacjentów z CPS w przedziale 1–19 optymalne jest zastosowanie schematu EXTREME (zgodnie z zapisami programu lekowego B.52) lub pembrolizumabu z chemioterapią, szczególnie jeśli istnieją przeciwwskazania do zastosowania cetuksymabu z chemioterapią (wykluczenie z programu lekowego) [zalecenie IA].

U pacjentów z powolnym przebiegiem choroby nowotworowej można rozważyć kwalifikację do pembrolizumabu w monoterapii [zalecenie IA] (ryc. 5).

Zalecenia dotyczące populacji chorych z negatywną ekspresją PD-L1 (CPS < 1)

W grupie pacjentów z CPS < 1 optymalne jest zastosowanie chemioterapii z pochodnymi platyny lub

schematu EXTREME (zgodnie z zapisami programu lekowego B.52) [zalecenie IA].

Leczenie systemowe drugiej linii chorych na nawrotowego i/lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi

Immunoterapia

Na podstawie badania CheckMate-141 stwierdzono, że niwolumab jest skuteczniejszy od chemioterapii w przypadku pacjentów, u których doszło do progresji choroby w trakcie lub ciągu 6 miesięcy od podania ostatniej dawki chemioterapii z użyciem pochodnych platyny.

Wykazano poprawę mediany OS, która wyniosła 7,5 miesiąca (95% CI 5,5–9,1) w grupie niwolumabu wobec 5,1 miesiąca (95% CI 4,0–6,0) w grupie terapii standardowej. Nie stwierdzono różnicy w PFS.

Leczenie możliwe jest w Polsce w ramach programu lekowego Ministerstwa Zdrowia.

Niwolumab stosuje się w stałej dawce 240 mg we wlewie dożylnym trwającym 30 minut; przed podaniem tego leku nie jest wymagana żadna premedykacja [zalecenie IA].

Chemioterapia cytotoksyczna w monoterapii

W przypadku pacjentów w średnim stopniu sprawności (ECOG 2) oraz niekwalifikujących się do programu lekowego standardem postępowania pozostaje chemioterapia jednolekowa [zalecenie VB]:

- docetaksel 50 mg/m² co 2 tygodnie lub 75 mg/m² co 3 tygodnie;
- metotreksat 40 mg/m² co tydzień;
- cetuksymab 400 mg/m² w 1. tygodniu, następnie 250 mg/m² co 7 dni (leczenie niedostępne w Polsce);
- paklitaksel 80 mg/m² co tydzień.

Podsumowanie

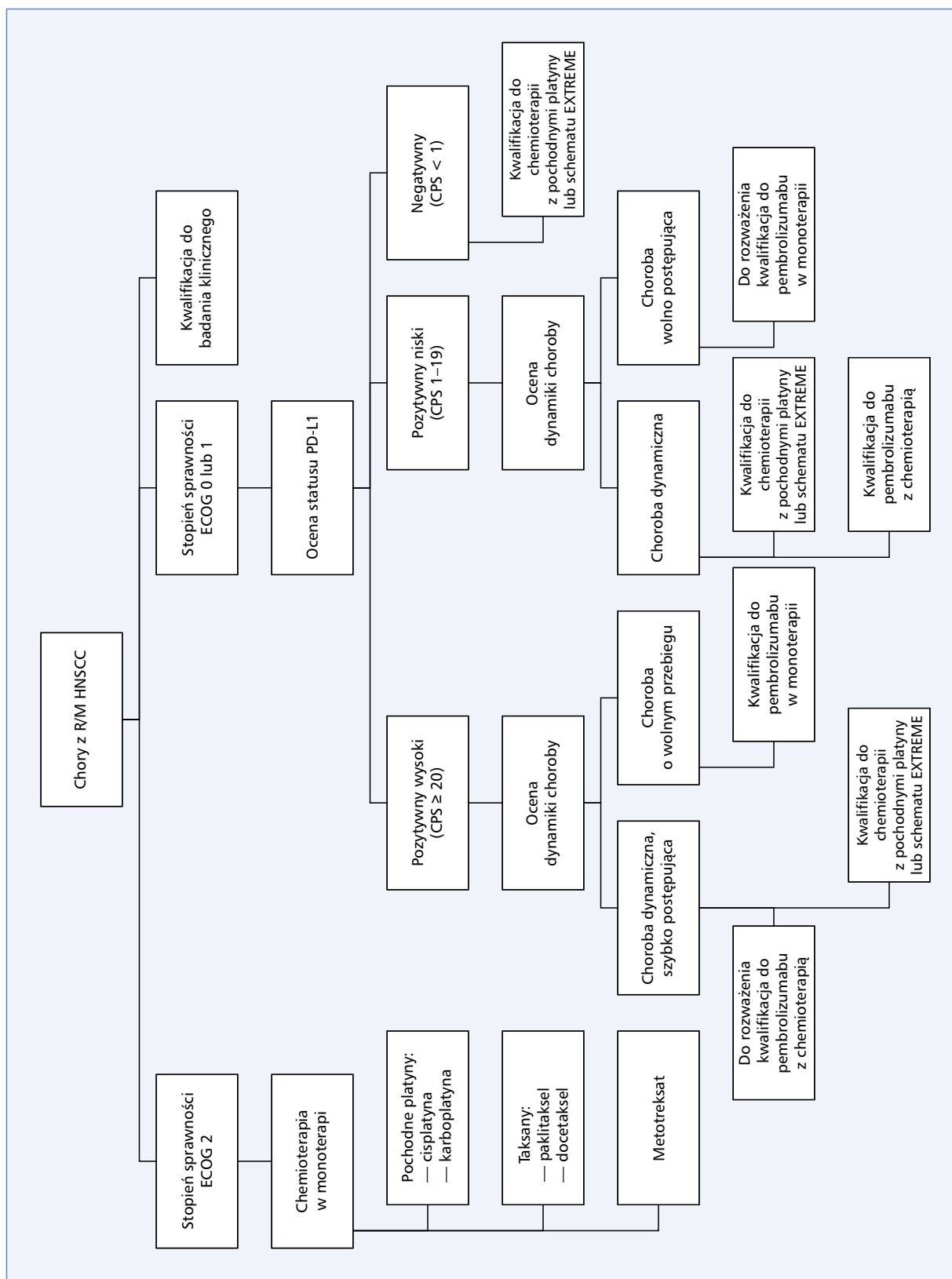
Rokowanie chorych z nawrotowym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym narządów głowy i szyi pozostaje niekorzystne.

Należy dążyć do wdrażania nowych strategii terapeutycznych, które umożliwią najbardziej optymalne leczenie tej grupy chorych.

Istotne będzie określenie punktu odcięcia ekspresji PD-L1 oraz dynamiki choroby w kontekście kwalifikacji do immunoterapii w pierwszej linii leczenia.

Wybór leczenia pierwszej linii determinuje możliwości terapeutyczne w kolejnych liniach leczenia.

Z uwagi na heterogeny charakter oraz różnorodny przebieg raka narządów głowy i szyi opcje terapeutyczne obejmują zarówno chemioterapię, jak i leczenie ukierun-



Rycina 6. Leczenie pierwszej linii nawrotowego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego rejonu głowy i szyi (R/M HNSCC) — proponowany schemat; ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*); PD-L1 — liganda receptora programowanej śmierci 1; CPS (*Combined Positive Score*)

kowane molekularne oraz immunoterapię. Odpowiednia sekwencja leczenia może się przełożyć na wydłużenie przeżycia chorych oraz poprawę jego jakości (ryc. 6, 7).

Zalecana literatura dodatkowa

1. Didkowska J, Wojciechowska U, Czaderny K. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku. , Warszawa 2020.
2. Kawecki A. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Via Medica, Gdańsk 2019.
3. Krzakowski M, Potemski P, Warzocha K, Wysocki P. Onkologia kliniczna. Tom 1-3. Via Medica, Gdańsk 2015.
4. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2008; 359(11): 1116–1127, doi: [10.1056/NEJMoa0802656](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802656), indexed in Pubmed: [18784101](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18784101/).
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Erbitux.
6. Ferris RL. Immunology and Immunotherapy of Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol.* 2015; 33(29): 3293–3304, doi: [10.1200/JCO.2015.61.1509](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.1509), indexed in Pubmed: [26351330](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26351330/).
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego OPDIVO.
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda.
9. Seiwert TY, Burtneß B, Mehra R, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(7): 956–965, doi: [10.1016/S1470-2045\(16\)30066-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30066-3), indexed in Pubmed: [27247226](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27247226/).
10. Zandberg DP, Algazi AP, Jimeno A, et al. Durvalumab for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Results from a single-arm, phase II study in patients with ≥25% tumour cell PD-L1 expression who have progressed on platinum-based chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2019; 107: 142–152, doi: [10.1016/j.ejca.2018.11.015](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.11.015), indexed in Pubmed: [30576970](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30576970/).
11. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med.* 2016; 375(19): 1856–1867, doi: [10.1056/NEJMoa1602252](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602252), indexed in Pubmed: [27718784](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27718784/).
12. Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C, et al. KEYNOTE-040 investigators. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019; 393(10167): 156–167, doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)31999-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31999-8), indexed in Pubmed: [30509740](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30509740/).
13. Licitra L, Haddad R, Even C, et al. EAGLE: A phase 3, randomized, open-label study of durvalumab (D) with or without tremelimumab (T) in patients (pts) with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). *J Clin Oncol.* 2019; 37(15_suppl): 6012–6012, doi: [10.1200/jco.2019.37.15_suppl.6012](https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.15_suppl.6012).
14. Charakterystyka Produktu Leczniczego IMFINZI.
15. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, et al. KEYNOTE-048 Investigators. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019; 394(10212): 1915–1928, doi: [10.1016/S0140-6736\(19\)32591-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32591-7), indexed in Pubmed: [31679945](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31679945/).
16. Guigay J, Aupérin A, Fayette J, et al. GORTEC, AIO, TTCC, and UniCancer Head and Neck groups. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin versus platinum, fluorouracil, and cetuximab as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous-cell carcinoma (GORTEC 2014-01 TPEXtreme): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22(4): 463–475, doi: [10.1016/S1470-2045\(20\)30755-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30755-5), indexed in Pubmed: [33684370](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33684370/).

Jakub Kucharz

Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy

Miejsce immunoterapii w leczeniu chorych na raka nerkowokomórkowego

Immunotherapy for renal cell carcinoma

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Jakub Kucharz
Klinika Nowotworów Układu Moczowego,
Narodowy Instytut Onkologii
im. M. Skłodowskiej-Curie — Państwowy
Instytut Badawczy, ul. Roentgena 5,
02-781 Warszawa
e-mail: jakub.kucharz@pib-nio.pl

STRESZCZENIE

Historia zastosowania immunoterapii w leczeniu chorych na raka nerkowokomórkowego sięga lat 90. XX wieku. Wykorzystywano interferon-alfa oraz interleukinę-2, jednak postępowanie to było obciążone istotną toksycznością przy niezadowalającej efektywności (w przypadku interferonu-alfa). Wprowadzenie do praktyki klinicznej inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego (ICIs, *immune-check point inhibitors*) zmieniło zasady postępowania terapeutycznego u chorych na jasnokomórkowego raka nerki. W chorobie uogólnionej wykorzystywane są skojarzenia dwóch ICI, ICI z inhibitorami wielokinazowymi lub ICI w monoterapii. Szczególnie należy podkreślić wysoką aktywność immunoterapii w przypadku raka nerkowokomórkowego z odroźnicowaniem sarkomatycznym. Z uwagi na brak molekularnych czynników predykcyjnych w procesie kwalifikacji do leczenia kardynalne znaczenie ma znajomość specyfiki poszczególnych schematów leczenia w odniesieniu do ich aktywności oraz profilu działań niepożądanych.

Słowa kluczowe: rak nerkowokomórkowy, immunoterapia, leczenie systemowe

ABSTRACT

The history of the use of immunotherapy in renal cell carcinoma dates back to the 1990s. Interferon-alpha and interleukin-2 were used, but these agents were associated with significant toxicity, with limited efficacy (in case of interferon-alpha). The introduction of immune-check point inhibitors (ICIs) into clinical practice has changed the management of RCC patients. In metastatic disease, combinations of two ICIs, ICIs with multikinase inhibitors or ICI alone are used. Special emphasis should be placed on the high activity of immunotherapy in renal cell carcinoma with sarcomatoid differentiation. Due to the lack of molecular predictive factors, choosing appropriate treatment is based on specificity of particular regimen in relation to its activity and toxicity

Key words: renal cell carcinoma, immunotherapy, systemic therapy

Oncol Clin Pract 2023; 19, 1: 9–13

Copyright © 2023 Via Medica
ISSN 2450-1646
e-ISSN 2450-6567

Wstęp

Jasnokomórkowy rak nerki (ccRCC, *clear cell renal-cell carcinoma*) jest nowotworem o istotnej immunogenności [1]. Opisywane są spontaniczne remisje choroby, zaś w leczeniu od wielu lat wykorzystywana jest szeroko rozumiana immunoterapia. Wiadomo również, że rokowanie chorych zależy jest m.in. od czynników takich jak ekspresja PD-L1 na komórkach guza [2], czy gęstość nacieku limfocytów T-regulatorowych (FoxP3+) w obrębie guza pierwotnego [3].

Jak wiadomo chemioterapia cytotoksyczna jest nieefektywna w leczeniu chorych na raka nerki (RCC, renal cell carcinoma), co wynika z pierwotnej oporności na cytostatyki (związanej między innymi z wysoką ekspresją białek MDR) [4]. Pierwsze efektywne metody leczenia systemowego chorych na ccRCC oparte były na zastosowaniu niespecyficznego immunoterapii z wykorzystaniem interferonu-alfa oraz interleukiny-2 podawanej w wysokich dawkach.

Interferon-alfa (INF-alfa) stosowany był w tym wskazaniu od lat 90. XX wieku. Jego aktywność przeciwnowotworowa wynika z aktywacji limfocytów T

cytotoksycznych, limfocytów *natural killer* (NK), a także działania antyproliferacyjnego i antyangiogenego [5]. Odsetek odpowiedzi obiektywnych pozostawał jednak niskie — około 5%, zaś mediana czasu przeżycia całkowitego chorych leczonych IFN-alfa wynosiła około 10 miesięcy [6]. Najwyższą korzyść z leczenia obserwowano u pacjentów z grupy o rokowaniu korzystnym według *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC), poddanych wcześniej nefrektomii cytoredukcyjnej [7]. Leczenie obarczone było znaczną toksycznością, która najczęściej manifestowała się jako utrata apetytu, zmęczenie, nudności, dreszcze oraz zaburzenia nastroju [8].

Wyraźnie wyższą efektywność u chorych na RCC wykazuje interleukina-2. Jest to cytokina prowadząca do ekspansji limfocytów T CD8+ oraz CD4+, może jednak również prowadzić do proliferacji limfocytów T-regulatorowych (CD4+ FoxP3+) wykazujących działanie immunosupresyjne [9]. Długotrwałe, głębokie remisje stwierdza się u około 5–10% chorych na RCC leczonych IL-2. W badaniach retrospektywnych mediana przeżycia wynosi w grupie o rokowaniu korzystnym, pośrednim oraz niekorzystnym odpowiednio: 64,5 miesiąca, 57,6 miesiąca oraz 14 miesięcy [10]. Podkreślić należy jednak znaczną toksyczność leczenia, które prowadzone musi być z dostępem do zaplecza oddziału intensywnej terapii. Jako powikłania leczenia występują m.in. dreszcze z gorączką neurotoksyczność ośrodkowa, zespół przesiąkania kapilar, hipotonia oraz zaburzenia rytmu serca, hipoksja, oliguria, a także kwasica metaboliczna [11]. W związku z powyższym wykorzystanie IL-2 w praktyce klinicznej było ograniczone.

Leki o działaniu antyangiogenym, przede wszystkim inhibitory kinazy tyrozynowej związanej z receptorem czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGFR, *vascular endothelial growth factor receptor*) zmarginalizowały znaczenie nieswoistej immunoterapii ze względu na znacznie wyższą aktywność mierzoną odsetkiem odpowiedzi obiektywnych oraz wpływem na czas wolny od progresji, a także czas przeżycia całkowitego, przy jednocześnie dobrym profilu bezpieczeństwa i działaniach niepożądanych poddających się leczeniu wspomagającemu [12]. Przez wiele lat leki z tej grupy stanowiły standard leczenia pierwszej oraz kolejnych linii chorych na ccRCC jak i non-ccRCC.

Zastosowanie inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego w leczeniu chorych na jasnokomórkowego raka nerki

Wprowadzenie do praktyki klinicznej inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego zmieniło zasady postępowania terapeutycznego u chorych na raka nerkowokomórkowego.

Pierwszym lekiem immunokompetentnym zarejestrowanym w leczeniu chorych na RCC był niwolumab. W badaniu CheckMate 025, porównany został z ewerolimusem u chorych na ccRCC po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii leczenia antyangiogenego. Mediana OS wyniosła 25,0 miesięcy (95% CI 21,8–nie osiągnięto) vs. 19,6 miesiąca (95% CI 17,6–23,1) w grupie otrzymującej ewerolimus (HR = 0,73; p = 0,002) [13]. W grupie otrzymującej niwolumab obserwowano również wyższy odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR, *objective response rate*) — 25% vs. 5%; p < 0,001. Podkreślić należy jednak fakt, że w grupie eksperymentalnej odsetek progresji jako najlepszej odpowiedzi również był wyższy (34,6% vs. 25,8%). Mediana czasu wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) nie różniła się pomiędzy grupami i wyniosła odpowiednio 4,6 miesiąca oraz 4,4 miesiąca (HR = 0,88; p = 0,11). Korzyść z immunoterapii wykazano we wszystkich ocenianych podgrupach i nie była ona zależna od ekspresji PD-L1.

W 2018 roku na podstawie wyników badania CheckMate 214 zarejestrowano skojarzenie ipilimumabu z niwolumabem w leczeniu pierwszej linii chorych na raka jasnokomórkowego. Wykazano, iż postępowanie to jest znamienne skuteczniejsze od sunitynibu w odniesieniu do ORR oraz OS w grupie o rokowaniu pośrednim oraz niekorzystnym według *International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium* (IMDC). Na uwagę zasługuje również odsetek całkowitych odpowiedzi na leczenie (CR, *complete response*) sięgający około 10% [14]. W obserwacji długoterminowej mediana OS w grupie o rokowaniu pośrednim/niekorzystnym wyniosła 47 miesięcy wobec 26,6 miesiąca w grupie otrzymującej sunitynib (HR = 0,68, 95% CI 0,58–0,81), zaś odsetek odpowiedzi obiektywnych odpowiednio 42% vs. 27% (20) [14]. Dodatkową istotną obserwacją z badania CheckMate 214 jest wysoka skuteczność skojarzenia ipilimumabu z niwolumabem u pacjentów z obecnością utkania sarkomatycznego [15]. Ipilimumab z niwolumabem jest zalecaną terapią pierwszej linii u chorych z grupy o rokowaniu pośrednim i niekorzystnym według IMDC u których nie stwierdza się przeciwwskazań do immunoterapii [16, 17]. Jest to również preferowane postępowanie u chorych na RCC z obecnością utkania sarkomatycznego [16, 17].

Efektywną terapią w RCC okazało się również skojarzenie leku o działaniu antyangiogenym (inhibitor wielokinazowy) w skojarzeniu z lekiem immunokompetentnym. Przesłankę do tej formy leczenia stanowią czynniki takie jak m.in. niezależne mechanizmy działania ww. leków czy niezależny od działania antyangiogenego wpływ TKI na mikrośrodkowisko guza tj. proliferację limfocytów T cytotoksycznych, dojrzewanie komórek dendrytycznych oraz zahamowanie aktywności limfocytów T-regulatorowych oraz komórek supresorowych pochodzenia szpikowego (MDSs, *myeloid-derived suppressor cells*) [18].

Zarejestrowane w tym wskazaniu zostały skojarzenia aksytynibu z pembrolizumabem, aksytynibu z awelumabem, kabozantynibu z niwolumabem oraz lenwatynibu z pembrolizumabem [19–22].

We wszystkich wymienionych badaniach stwierdzono korzyść z terapii skojarzonej w porównaniu z sunitynibem w odniesieniu do ORR oraz PFS. Stwierdzono również zmniejszenie ryzyka zgonu dla wszystkich kombinacji z wyjątkiem aksytynibu z awelumabem [20]. Szczególną uwagę należy zwrócić na wysoki odsetek odpowiedzi obiektywnych oraz niski odsetek chorych z progresją choroby jako najlepszą odpowiedzią. Obserwacje te mają kardynalne znaczenie w kwalifikacji do leczenia pacjentów z dużą masą choroby, nasilonymi objawami oraz ryzykiem dekompensacji narządowej w przypadku progresji. Wątpliwości budzi natomiast optymalne postępowanie drugiej linii u chorych, którzy otrzymali skojarzenie w ramach wcześniejszego leczenia terapię skojarzoną VEGFR-TKI + ICI. Proponowane jest zastosowanie TKI innego niż w ramach wcześniejszego leczenia, jednak korzyści z takiego leczenia są ograniczone [16, 17]. Trwa szereg badań mających udzielić odpowiedzi na ten problem, jak również podtrzymania wartości potrzymania blokady szlaku PD-1/PD-L1 w leczeniu kolejnej linii.

W trakcie Kongresu Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO, *European Society for Medical Oncology*) 2022 zaprezentowano również pierwsze wyniki badania COSMIC-313, w którym w ramach leczenia pierwszej linii chorzy otrzymywali triplet — to jest skojarzenie ipilimumabu z niwolumabem oraz kabozantynibem [23]. Co warto podkreślić, jest to pierwsze badanie, w którym komparatorem był niwolumab z ipilimumabem. W grupie eksperymentalnej nie została osiągnięta mediana PFS, w grupie kontrolnej wyniosła 11,3 miesiąca (HR = 0,73; 95% CI 0,57–0,94; p = 0,013). W analizie podgrup korzyść stwierdzono w grupie o rokowaniu pośrednim — mediana PFS nie osiągnięta vs. 11,4 miesiąca w grupie kontrolnej (HR = 0,63; 95% CI 0,47–0,85). Co szczególnie interesujące, w grupie o rokowaniu niekorzystnym mediana PFS wyniosła 9,5 miesiąca w grupie otrzymującej triplet oraz 11,2 miesiąca w grupie otrzymującej wyłącznie ipilimumab z niwolumabem (HR = 1,04; 95% CI 0,65–1,69). Uwagę należy także zwrócić na znacznie wyższą toksyczność schematu trójlekowego — działania niepożądane związane z leczeniem w stopniu 3. i 4. według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) wystąpiły u 73% pacjentów w grupie eksperymentalnej oraz 41% w grupie kontrolnej w tym znacznie częściej obserwowano wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych. W leczeniu powikłań glikokortykosteroidy w wysokich dawkach otrzymało 58% chorych w grupie eksperymentalnej oraz 29% w grupie kontrolnej.

Immunoterapia u chorych na raka nerki z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego

Przerzuty w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) występują u około 8% chorych na RCC [24]. Częściej stwierdza się je u chorych na RCC z obecnością komponenty sarkomatycznej oraz z masywnym zajęciem płuc. W ramach oceny zaawansowania choroby rutynowo nie wykonuje się badań obrazowych OUN, niemniej wystąpienie objawów neurologicznych każdorazowo obliguje do diagnostyki [16, 17].

Leczenie systemowe chorych na RCC z zajęciem OUN stanowi istotny problem w praktyce klinicznej z uwagi na ograniczone dane odnośnie do efektywności poszczególnych strategii terapeutycznych oraz stwierdzaną empirycznie ich niedostateczną aktywność w tej lokalizacji.

Dane dotyczące efektywności niwolumabu u chorych z zajęciem OUN pochodzą z badania GETUG-AFU 26 [25]. Do kohorty A włączono pacjentów, u których obecne były zmiany mierzalne w obrębie OUN, nie poddane wcześniej leczeniu miejscowemu, zaś do kohorty B chorych po leczeniu miejscowym wszystkich zmian mierzalnych. Pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek częściowych lub całkowitych odpowiedzi wewnątrzczaszkowych w kohorcie A. Odpowiedź obiektywną stwierdzono u 4 spośród 34 pacjentów włączono do oceny (12%) — należy podkreślić, że u wszystkich chorych z odpowiedzią na leczenie wyjściowo obecna była tylko pojedyncza zmiana przerzutowa o wymiarze poniżej 10 mm. Warto nadmienić, że progresję w OUN jako najlepszą odpowiedź stwierdzono u 73% pacjentów z mnogimi przerzutami oraz 39% pacjentów z pojedynczą zmianą. Dodatkowo u 18% pacjentów w kohorcie A stwierdzono odmienną odpowiedź wewnątrzczaszkową oraz pozaczaszkową.

Z kolei aktywność skojarzenia ipilimumabu z niwolumabem u chorych z przerzutami w OUN oceniano w badaniu CheckMate 920 (kohorta 3) [26]. Włączono 28 pacjentów, z których 89% otrzymało wcześniej leczenie miejscowe jedno lub wielomodalne (radioterapia stereotaktyczna, napromienianie całego mózgu, leczenie chirurgiczne). W ramach analizy eksploracyjnej oceniano efektywność leczenia w OUN. Progresję stwierdzono u 25% pacjentów, przy należy zauważyć, że u 71% pacjentów jej manifestacją było pojawienie się nowych zmian przerzutowych.

Powyższe dane, choć pochodzące z badań z małą populacją chorych wskazują na ograniczoną aktywność samodzielnej immunoterapii wobec przerzutów RCC zlokalizowanych w OUN, co w odniesieniu do efektywności takiego postępowania u chorych na inne nowotwory dodatkowo wskazuje na odmienną biologiczną RCC.

Uzupełniająca immunoterapia u chorych na jasnokomórkowego raka nerki

Zastosowanie inhibitorów wielokinazowych w leczeniu uzupełniającym chorych na ccRCC nie weszło do szerokiej praktyki klinicznej. W badaniach nie wykazano korzyści z zastosowania pazopanibu ani sorafenibu w tym wskazaniu [27, 28]. Jedynie w badaniu S-TRAC, w którym chorych randomizowano do trwającego 12 miesięcy leczenia sunitynibem lub placebo osiągnięto założony punkt końcowy [29]. Mediana czasu wolnego od choroby wyniosła odpowiednio 6,8 lat oraz 5,6 lat (HR = 0,76; 95% CI 0,59–0,98; p = 0,03). Nie stwierdzono wpływu na czas przeżycia całkowitego.

Zuwagi na odmienny mechanizm działania zainteresowanie w tym wskazaniu budzą ICI. W badaniu KEYNOTE-564 chorzy otrzymywali przez 12 miesięcy pembrolizumab lub placebo. W obserwacji 30-miesięcznej leczenie uzupełniające było związane z redukcją ryzyka progresji o 37% (HR = 0,63; 95% CI 0,50–0,80) [30]. Dane dotyczące przeżycia całkowitego są niedojrzałe. Pembrolizumab jest zarejestrowany w leczeniu uzupełniającym chorych na RCC o pośrednim-wysokim oraz wysokim ryzyku nawrotu. Podczas Kongresu ESMO 2022 przedstawiono również wyniki badań imMOTION010 (leczenie uzupełniające atezolizumabem) [31], CheckMate 914 (leczenie uzupełniające ipilimumabem z niwolumabem) [32] oraz PROSPER (leczenie okołoperacyjne niwolumabem) [33]. W żadnym z nich nie stwierdzono korzyści z dołączenia leczenia systemowego do standardu postępowania. Analizując wyniki wymienionych badań w odniesieniu do badania KEYNOTE-564 należy jednak brać pod uwagę szereg czynników takich jak różnice w kryteriach włączenia do badania, potencjalne różnice w aktywności poszczególnych leków, czy wreszcie czas leczenia uzupełniającego.

Pytania budzi także optymalne postępowanie u chorych, którzy otrzymali uzupełniającą immunoterapię, u których doszło do progresji choroby.

Immunoterapia u chorych na niejasnokomórkowego raka nerki

Zastosowanie inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego w leczeniu chorych na niejasnokomórkowego raka nerki

Dane dotyczące zastosowania immunoterapii w leczeniu chorych na niejasnokomórkowego raka nerki (non-ccRCC, *non-clear cell renal cell carcinoma*) są ograniczone. W badaniu KEYNOTE-427 oceniono w tym wskazaniu pembrolizumab. Włączono chorych na raka brodawkowatego, chromofobowego, niesklasyfiko-

wanego oraz raka z translokacją czynników transkrypcyjnych z rodziny MiT. Odpowiedź obiektywną stwierdzono u 26% pacjentów, zaś odsetek kontroli choroby wyniósł 40,6% [34]. Najwyższą aktywność obserwowano u chorych na raka brodawkowatego oraz niesklasyfikowanego. Mediana PFS wyniosła 4,1 miesiąca (95% CI 2,9–5,6). Lek nie został zarejestrowany w tym wskazaniu, nie mniej jest wymieniony w wytycznych NCCN jak opcja postępowania [35].

Aktywność u chorych na *non-clear cell* RCC wykazuje również skojarzenie kabozantynibu z niwolumabem, co wykazano w badaniu II fazy, do którego włączono pacjentów wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia ukierunkowanego molekularnie. W kohorcie 1 (pacjenci z rakiem brodawkowatym, niesklasyfikowanym oraz rakiem z rakiem nerkowokomórkowym związanym z translokacją czynników transkrypcyjnych z rodziny MiT) stwierdzono ORR 48%, drugorzędowe punkty końcowe tj. mediana PFS wyniosła 12,5 miesiąca, zaś mediana OS 28 miesięcy [36]. Nie stwierdzono istotnych korzyści z leczenia u pacjentów z rakiem chromofobowym (kohorta 2).

Do kohorty 2 wspomnianego już wcześniej badania CheckMate 920 włączono chorych na *non-clear cell* RCC. Pacjenci otrzymywali ipilimumab z niwolumabem w ramach leczenia pierwszej linii. ORR wyniósł niespełna 20%, mediana PFS 3,7 miesiąca, zaś mediana OS 21,2 miesiąca, co wskazuje na pewną, choć niewielką aktywność takiego postępowania [37].

Podsumowanie

Immunoterapia w leczeniu chorych na raka nerkowokomórkowego stanowi niewątpliwą, bardzo istotny postęp. Leczenie z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego pozwala na uzyskanie niespotykanych wcześniej, szczególnie w grupie chorych o rokowaniu pośrednim i niekorzystnym oraz chorych z RCC z odróżnicowaniem sarkomatycznym, wyników leczenia. Z uwagi na brak czynników predykcyjnych w kwalifikacji chorych do leczenia istotna jest znajomość specyfiki poszczególnych schematów leczenia w odniesieniu do ich aktywności oraz działań niepożądanych, a także wyprzedzające planowanie strategii leczenia w razie niepowodzenia.

Konflikt interesów

Granty badawcze od firmy Novartis. Honoraria za wykłady od firm BMS, IPSEN, Pfizer, Novartis, MSD, Merck. Ekspertyzy dla firm IPSEN, Pfizer, MSD, Merck. Granty podrzędne od firm BMS, IPSEN, Pfizer, Novartis, MSD.

Piśmiennictwo

- Alexandrov L, Nik-Zainal S, Wedge D, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*. 2013; 500(7463): 415–421, doi: [10.1038/nature12477](https://doi.org/10.1038/nature12477).
- Iacovelli R, Nolè F, Verri E, et al. Prognostic role of PD-L1 expression in renal cell carcinoma. A systematic review and meta-analysis. *Target Oncol*. 2016; 11(2): 143–148, doi: [10.1007/s11523-015-0392-7](https://doi.org/10.1007/s11523-015-0392-7), indexed in Pubmed: [26429561](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26429561/).
- Kang MJ, Kim KM, Bae JS, et al. Tumor-infiltrating PD1-positive lymphocytes and FoxP3-positive regulatory T cells predict distant metastatic relapse and survival of clear cell renal cell carcinoma. *Transl Oncol*. 2013; 6(3): 282–289, doi: [10.1593/tlo.13256](https://doi.org/10.1593/tlo.13256), indexed in Pubmed: [23730407](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23730407/).
- Walsh N, Larkin A, Kennedy S, et al. Expression of multidrug resistance markers ABCB1 (MDR-1/P-gp) and ABCC1 (MRP-1) in renal cell carcinoma. *BMC Urol*. 2009; 9: 6, doi: [10.1186/1471-2490-9-6](https://doi.org/10.1186/1471-2490-9-6), indexed in Pubmed: [19552816](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19552816/).
- Wittnebel S, Jalil A, Thiery J, et al. The sensitivity of renal cell carcinoma cells to interferon alpha correlates with p53-induction and involves Bax. *Eur Cytokine Netw*. 2005; 16(2): 123–127, indexed in Pubmed: [15941683](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15941683/).
- Minasian LM, Motzer RJ, Gluck L, et al. Interferon alfa-2a in advanced renal cell carcinoma: treatment results and survival in 159 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol*. 1993; 11(7): 1368–1375, doi: [10.1200/JCO.1993.11.7.1368](https://doi.org/10.1200/JCO.1993.11.7.1368), indexed in Pubmed: [8315435](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8315435/).
- Lara PN, Tangen CM, Conlon SJ, et al. Southwest Oncology Group Trial S8949. Predictors of survival of advanced renal cell carcinoma: long-term results from Southwest Oncology Group Trial S8949. *J Urol*. 2009; 181(2): 512–6; discussion 516, doi: [10.1016/j.juro.2008.10.021](https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.10.021), indexed in Pubmed: [19100570](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19100570/).
- Sleijfer S, Bannink M, Van Gool AR, et al. Side effects of interferon-alpha therapy. *Pharm World Sci*. 2005; 27(6): 423–431, doi: [10.1007/s11096-005-1319-7](https://doi.org/10.1007/s11096-005-1319-7), indexed in Pubmed: [16341948](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16341948/).
- Mitra S, Leonard WJ. Biology of IL-2 and its therapeutic modulation: Mechanisms and strategies. *J Leukoc Biol*. 2018; 103(4): 643–655, doi: [10.1002/JLB.2RI0717-278R](https://doi.org/10.1002/JLB.2RI0717-278R), indexed in Pubmed: [29522246](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29522246/).
- Fishman M, Dutcher JP, Clark JL, et al. Overall survival by clinical risk category for high dose interleukin-2 (HD IL-2) treated patients with metastatic renal cell cancer (mRCC): data from the PROCLAIM registry. *J Immunother Cancer*. 2019; 7(1): 84, doi: [10.1186/s40425-019-0567-3](https://doi.org/10.1186/s40425-019-0567-3), indexed in Pubmed: [30917871](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30917871/).
- Schwartz RN, Stover L, Dutcher JP. Managing toxicities of high-dose interleukin-2. *Oncology (Williston Park)*. 2002; 16(11 Suppl 13): 11–20, indexed in Pubmed: [12469935](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12469935/).
- Pracht M, Berthold D. Successes and limitations of targeted therapies in renal cell carcinoma. *Prog Tumor Res*. 2014; 41: 98–112, doi: [10.1159/000355906](https://doi.org/10.1159/000355906), indexed in Pubmed: [24727990](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24727990/).
- Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2015; 373(19): 1803–1813, doi: [10.1056/NEJMoa1510665](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510665), indexed in Pubmed: [26406148](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26406148/).
- Motzer RJ, McDermott DF, Escudier B, et al. Conditional survival and long-term efficacy with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer*. 2022; 128(11): 2085–2097, doi: [10.1002/cncr.34180](https://doi.org/10.1002/cncr.34180), indexed in Pubmed: [35383908](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35383908/).
- Tannir NM, Signoretti S, Choueiri TK, et al. Efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment of patients with advanced sarcomatoid renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2021; 27(1): 78–86, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-20-2063](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-2063), indexed in Pubmed: [32873572](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32873572/).
- Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019; 30(5): 706–720, doi: [10.1093/annonc/mdz056](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz056), indexed in Pubmed: [30788497](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30788497/).
- Wysocki PJ, Chłosta P, Chrzan R, et al. Polish Society of Clinical Oncology and Polish Urological Association Guidelines for the diagnosis and treatment of renal cell cancer. *Oncol Clin Pract*. 2020; 16(6): 301–330.
- Hirsch L, Flippot R, Escudier B, et al. Immunomodulatory roles of VEGF pathway inhibitors in renal cell carcinoma. *Drugs*. 2020; 80(12): 1169–1181, doi: [10.1007/s40265-020-01327-7](https://doi.org/10.1007/s40265-020-01327-7), indexed in Pubmed: [32601914](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32601914/).
- Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. KEYNOTE-426 Investigators. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2019; 380(12): 1116–1127, doi: [10.1056/NEJMoa1816714](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816714), indexed in Pubmed: [30779529](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30779529/).
- Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2019; 380(12): 1103–1115, doi: [10.1056/NEJMoa1816047](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816047), indexed in Pubmed: [30779531](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30779531/).
- Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al. CheckMate 9ER Investigators. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2021; 384(9): 829–841, doi: [10.1056/NEJMoa2026982](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026982), indexed in Pubmed: [33657295](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33657295/).
- Motzer R, Porta C, Alekseev B, et al. CLEAR Trial Investigators. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2021; 384(14): 1289–1300, doi: [10.1056/NEJMoa2035716](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035716), indexed in Pubmed: [33616314](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33616314/).
- Choueiri T, Albiges L, Powles T, et al. Phase III study of cabozantinib (C) in combination with nivolumab (N) and ipilimumab (I) in previously untreated advanced renal cell carcinoma (aRCC) of IMDC intermediate or poor risk (COSMIC-313). *Ann Oncol*. 2022; 33(suppl_7): S808–S869, doi: [10.1016/j.annonc.annonc1089](https://doi.org/10.1016/j.annonc.annonc1089).
- Bianchi M, Sun M, Jeldres C, et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. *Ann Oncol*. 2012; 23(4): 973–980, doi: [10.1093/annonc/mdr362](https://doi.org/10.1093/annonc/mdr362), indexed in Pubmed: [21890909](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21890909/).
- Flippot R, Dalban C, Laguerre B, et al. Safety and efficacy of nivolumab in brain metastases from renal cell carcinoma: results of the GETUG-AFU 26 NIVOREN multicenter phase II study. *J Clin Oncol*. 2019; 37(23): 2008–2016, doi: [10.1200/JCO.18.02218](https://doi.org/10.1200/JCO.18.02218), indexed in Pubmed: [31194611](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31194611/).
- Emaekho H, Olsen MR, Carthon BC, et al. Safety and efficacy of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced renal cell carcinoma with brain metastases: CheckMate 920. *Cancer*. 2022; 128(5): 966–974, doi: [10.1002/cncr.34016](https://doi.org/10.1002/cncr.34016), indexed in Pubmed: [34784056](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34784056/).
- Haas NB, Manola J, Dutcher JP, et al. Adjuvant treatment for high-risk clear cell renal cancer: updated results of a high-risk subset of the ASSURE randomized trial. *JAMA Oncol*. 2017; 3(9): 1249–1252, doi: [10.1001/jamaoncol.2017.0076](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0076), indexed in Pubmed: [28278333](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28278333/).
- Motzer RJ, Russo P, Haas N, et al. PROTECT study investigators, PROTECT investigators. Randomized phase III trial of adjuvant pazopanib versus placebo after nephrectomy in patients with localized or locally advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2017; 35(35): 3916–3923, doi: [10.1200/JCO.2017.73.5324](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.5324), indexed in Pubmed: [28902533](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28902533/).
- Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, et al. S-TRAC Investigators. Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy. *N Engl J Med*. 2016; 375(23): 2246–2254, doi: [10.1056/NEJMoa1611406](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611406), indexed in Pubmed: [27718781](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27718781/).
- Powles T, Tomczak P, Park SeH, et al. KEYNOTE-564 Investigators. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022; 23(9): 1133–1144, doi: [10.1016/S1470-2045\(22\)00487-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00487-9), indexed in Pubmed: [36055304](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36055304/).
- Bex A, Uzzo R, Karam JA, et al. LBA66 IMmotion010: Efficacy and safety from the phase III study of atezolizumab (atezo) vs placebo (pbo) as adjuvant therapy in patients with renal cell carcinoma (RCC) at increased risk of recurrence after resection. *Annals of Oncology*. 2022; 33: S1431–S1432, doi: [10.1016/j.annonc.2022.08.071](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.08.071).
- Motzer RJ, Russo P, Gruenwald V, et al. LBA4 Adjuvant nivolumab plus ipilimumab (NIVO+IPI) vs placebo (PBO) for localized renal cell carcinoma (RCC) at high risk of relapse after nephrectomy: Results from the randomized, phase III CheckMate 914 trial. *Annals of Oncology*. 2022; 33: S1430, doi: [10.1016/j.annonc.2022.08.069](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.08.069).
- Allaf M, Kim SE, Harshman LC, et al. LBA67 Phase III randomized study comparing perioperative nivolumab (nivo) versus observation in patients (Pts) with renal cell carcinoma (RCC) undergoing nephrectomy (PROSPER, ECOG-ACRIN EA8143), a National Clinical Trials Network trial. *Annals of Oncology*. 2022; 33: S1432–S1433, doi: [10.1016/j.annonc.2022.08.072](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.08.072).
- McDermott DF, Lee JL, Ziobro M, et al. Open-label, single-arm, phase II study of pembrolizumab monotherapy as first-line therapy in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2021; 39(9): 1029–1039, doi: [10.1200/JCO.20.02365](https://doi.org/10.1200/JCO.20.02365), indexed in Pubmed: [33529058](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33529058/).
- National Comprehensive Cancer Network. www.nccn.org.
- Lee CH, Voss MH, Carlo MI, et al. Phase II trial of cabozantinib plus nivolumab in patients with non-clear-cell renal cell carcinoma and genomic correlates. *J Clin Oncol*. 2022; 40(21): 2333–2341, doi: [10.1200/JCO.21.01944](https://doi.org/10.1200/JCO.21.01944), indexed in Pubmed: [35298296](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35298296/).
- Tykodi SS, Gordan LN, Alter RS, et al. Safety and efficacy of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma: results from the phase 3b/4 CheckMate 920 trial. *J Immunother Cancer*. 2022; 10(2), doi: [10.1136/jitc-2021-003844](https://doi.org/10.1136/jitc-2021-003844), indexed in Pubmed: [35210307](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35210307/).

Kamila Wojas-Krawczyk

Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Immunoterapia skojarzona — skutki biologiczne w układzie odpornościowym

Combined immunotherapy — biological effects on the immune system

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Kamila Wojas-Krawczyk
Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii
i Alergologii, Uniwersytet Medyczny
w Lublinie, ul. Jaczewskiego 8,
20-954 Lublin
tel. +48 81 724 42 93
e-mail: kamilawojas@wp.pl

STRESZCZENIE

Immunoterapia w monoterapii z wykorzystaniem przeciwciał blokujących dwa najważniejsze punkty kontroli — CTLA-4 i PD-1, jest standardem leczenia wielu nowotworów. W chwili obecnej, w badaniach klinicznych, podwójną blokadę cząsteczki PD-1 i CTLA-4 za pomocą niwolumabu i ipilimumabu zastosowano z powodzeniem w terapii czerniaka, raka nerkowokomórkowego, międzybłoniaka opłucnej oraz niedrobnokomórkowego raka płuca. Przeciwciała anti-CTLA-4 i anti-PD-1 mają różne punkty uchwytu w układzie immunologicznym, odblokowując aktywność komórek immunologicznych w różnych fazach ich aktywności. Główna hamująca działalność cząsteczki CTLA-4 ma miejsce w obwodowych węzłach chłonnych, w fazie indukcji odpowiedzi immunologicznej. Aktywność cząsteczki PD-1 obserwowana jest głównie w tkankach obwodowych, ale również w tkance nowotworowej na komórkach immunologicznych infiltrujących guza. Jest to tzw. faza wykonawcza odpowiedzi immunologicznej. W prezentowanym opracowaniu opisane zostaną mechanizmy, jakie pobudzone są w momencie zastosowania podwójnej immunoterapii anti-CTLA-4 i anti-PD-1 oraz z jakimi potencjalnie korzyściami może wiązać się immunoterapia skojarzona.

Słowa kluczowe: immunoterapia, przeciwciała anti-CTLA-4, przeciwciała anti-PD-1, immunologiczne punkty kontroli

ABSTRACT

Immunotherapy in monotherapy using antibodies that block the two most important immune checkpoint — CTLA-4 and PD-1, is the standard of treatment for many cancers. Currently, in many clinical trials, the double blockade of PD-1 and CTLA-4 molecules with nivolumab and ipilimumab has been successfully used in the treatment of melanoma, renal cell carcinoma, pleural mesothelioma and non-small cell lung cancer. Anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies have different points of action in the immune system, unlocking the activity of immune cells in different phases of their activity. The main inhibitory activity of the CTLA-4 molecule takes place in the peripheral lymph nodes, during the induction phase of the immune response. The activity of the PD-1 molecule is observed mainly in peripheral tissues, but also in tumor tissue on immune cells infiltrating the tumor. This is the so-called effector phase of the immune response. The presented study, the mechanisms that are stimulated when anti-CTLA-4 and anti-PD-1 dual immunotherapy is used, and what potential benefits may be associated with combined immunotherapy will be widely described.

Key words: immunotherapy, anti-CTLA-4 antibodies, anti-PD-1 antibodies, immune checkpoints

Copyright © 2023 Via Medica
ISSN 2450-1646
e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2023; 9, 1: 14-20

Wprowadzenie

Układ immunologiczny odgrywa wyjątkową rolę w monitorowaniu pojawiania się komórek nowotworowych w organizmie, a następnie w skutecznym ich niszczeniu. Główną tarczą obrony przeciwnowotworowej

są aktywowane w węzłach chłonnych limfocyty T cytokinetyczne oraz limfocyty T pomocnicze, dostarczające cytokin do prawidłowego działania pozostałych elementów komórkowych układu immunologicznego. Aktywność limfocytów T definiowana jest jako mechanizmy swojej obrony przeciwnowotworowej. W proces zniszczenia

komórki nowotworowej zaangażowane są również mechanizmy nieswoistej obrony immunologicznej (w tym aktywność makrofagów, neutrofilii oraz komórek NK). Jedynie aktywne współdziałanie mechanizmów swoistej i nieswoistej obrony immunologicznej zapewnia kontrolę nad bezpieczeństwem organizmu oraz właściwe i skuteczne zniszczenie pojawiających się komórek nowotworowych [1, 2].

Niezmiernie ważne jest również zapewnienie odpowiedniej równowagi w aktywności komórek układu immunologicznego. Kluczową rolę pomiędzy aktywnością a wygaszeniem funkcji układu odpornościowego odgrywają cząsteczki immunologicznych punktów kontroli, które obecne są na powierzchni wszystkich komórek immunologicznych i większości komórek organizmu [3–5]. Do najważniejszych cząsteczek, których pobudzenie skutkuje zahamowaniem aktywności układu immunologicznego zaliczamy: CTLA-4 (*cytotoxic T cell antigen*) — obecna na limfocytach T regulatorowych, PD-1 (receptor programowanej śmierci, *programmed death receptor 1*) — obecna na limfocytach T oraz PD-L1 (ligandu dla receptora programowanej śmierci, *programmed death ligand 1*) występującą na komórkach odpowiedzi nieswoistej w tkankach obwodowych oraz na komórkach infiltrujących tkankę nowotworową oraz na większości prawidłowych komórek naszego organizmu. Pamiętać należy, że komórki nowotworowe również mogą wykazywać ekspresję cząsteczki PD-L1 i tym samym skutecznie wygaszać aktywność limfocytów T cytotoksycznych PD-1-pozytywnych [3–5].

Cząsteczki immunologicznych punktów kontroli CTLA-4 i PD-1 zostały opisane przez profesora Jamesa Allisona i profesora Tasuko Honjo, którzy za to odkrycie zostali uhonorowani w 2018 roku przyznaniem Nagrody Nobla w dziedzinie medycyny i fizjologii. Niezaprzeczalnie był to etap przełomowy w rozwijającej się immuno-

terapii chorób nowotworowych. Kolejnym krokiem było stworzenie specyficznych przeciwciał monoklonalnych, które poprzez blokowanie tych cząsteczek, przywracają aktywność układu immunologicznego [5, 6]. Od tego momentu, immunoterapia z zastosowaniem inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (ICIs, *immune checkpoint inhibitors*) zrewolucjonizowała leczenie nowotworów, zwłaszcza u chorych bez mutacji kierujących w komórkach nowotworowych [5, 6].

W chwili obecnej immunoterapia w monoterapii jest standardem leczenia wielu nowotworów, natomiast podwójną blokadę cząsteczki PD-1 i CTLA-4 za pomocą niwolumabu i ipilimumabu zastosowano z powodzeniem w terapii czerniaka, raka nerkowokomórkowego, międzybłoniaka płucnej oraz niedrobnokomórkowego raka płuca. W prezentowanym opracowaniu opisane zostaną mechanizmy, jakie pobudzane są w momencie zastosowania podwójnej immunoterapii anty-CTLA-4 i anty-PD-1 oraz z jakimi potencjalnie korzyściami może wiązać się taka immunoterapia.

Cząsteczki CTLA-4 i PD-1 — charakterystyka ich funkcji i występowanie w układzie immunologicznym

Z punktu widzenia możliwości zastosowania immunoterapii najważniejsze jest zrozumienie funkcji obu cząsteczek — CTLA-4 oraz PD-1. Porównanie funkcji obu cząsteczek zostało przedstawione w tabeli 1. Cząsteczka CTLA-4 (CD152), czyli proteina 4, związana z limfocytami cytotoksycznymi, to jeden z najlepiej poznanych negatywnych regulatorów funkcji limfocytów T [7–9]. Jest to cząsteczka powierzchniowa obecna stale na dziewięciu limfocytach T (czyli limfocytach bez kon-

Tabela 1. Porównanie funkcji dwóch głównych immunologicznych punktów kontroli — CTLA-4 i PD-1 (na podstawie [10] z modyfikacjami autora)

Funkcja cząsteczki w układzie immunologicznym	
CTLA-4	PD-1
Obecna konstytutywnie na limfocytach T regulatorowych oraz na aktywowanych limfocytach T	Obecny na powierzchni różnych subpopulacji limfocytów T (ekspresja konstytutywna) w tym komórkach NK oraz na limfocytach B
Pojawia się na limfocytach T w momencie wytworzenia się synapsy immunologicznej w węzle chłonny	Ekspresja nasila się w momencie aktywacji komórek w tkankach obwodowych od 6 do 12h od stymulacji
Ekspresja cząsteczki nasila się już po 1h od stymulacji	Ligandy dla cząsteczki to: PD-L1, PD-L2, obecne na powierzchni komórek układu immunologicznego (głównie komórkach prezentujących antygen) oraz na komórkach nowotworowych w mikrośrodkowisku nowotworowym
Ligandy dla cząsteczki to: CD80 (B7.1) i CD86 (B7.2), obecne na wielu komórkach w organizmie	
Zablokowanie funkcji cząsteczki przez swoiste przeciwciała	
Zahamowanie aktywności limfocytów T regulatorowych	Wzrost aktywacji limfocytów T w mikrośrodkowisku guza, ale i w tkankach obwodowych
Wzrost aktywności cytotoksycznej komórek NK	
Wzrost aktywności fagocytarnej komórek odpowiedzi nieswoistej	
Wzrost aktywacji i proliferacji limfocytów T cytotoksycznych	

taktu z antygenem), a jej wysoka ekspresja jest charakterystyczna dla limfocytów T regulatorowych. Ekspresja tej cząsteczki nasila się również na powierzchni limfocytów T cytotoksycznych po aktywacji tych komórek (osiągając szczyt ekspresji w 2–3 dniu po aktywacji), co jest naturalnym mechanizmem regulującym nadmierną aktywność układu immunologicznego. Należy pamiętać, że do aktywacji limfocytów T w węzłach chłonnych niezbędne jest wystąpienie dwóch interakcji receptorowych: wiązanie TCR z antygenem prezentowanym przez komórki prezentujące antygen (APC, *antigen presenting cells*), ale także od obecności drugiego sygnału kostymulującego, czyli interakcji CD28 na powierzchni limfocytów T z CD80/CD86 znajdującym się na APC. Brak tych interakcji prowadzi do niepełnej aktywacji limfocytów T i w konsekwencji do wytworzenia komórek immunologicznie nieaktywnych. Z tych względów, tak ważne są prawidłowe interakcje międzykomórkowe w momencie prezentacji antygeny. Natomiast cząsteczka CTLA-4 jest konkurencyjnym homologiem dla cząsteczki CD28. Cząsteczka ta posiada wysoką zdolność do konkurowania z CD28 o wiązanie z cząsteczkami kostymulującymi CD80 i CD86 na powierzchni APCs, a wypierając receptor CD28 z tego wiązania, przewodzi sygnał hamujący aktywację limfocytów. Ponadto taka interakcja doprowadza do zluszczenia cząsteczek CD80 i CD86 z powierzchni komórek prezentujących antygen, powodując ich нефункционалność. Wysoka ekspresja cząsteczki CTLA-4 na limfocytach T indukuje ekspresję wewnątrzkomórkowego białka FoxP3, które doprowadza do przeprogramowania funkcjonalnego limfocytów T pomocniczych w kierunku limfocytów T regulatorowych, mających silne właściwości immunosupresyjne [7–9]. Zatem główna hamująca działalność cząsteczki CTLA-4 ma miejsce w obwodowych węzłach chłonnych, w fazie indukcji odpowiedzi immunologicznej. Jednak należy też pamiętać, że fakt ten leży u podstaw fizjologicznych mechanizmów regulujących autoreaktywność limfocytów T [7–10].

Cząsteczka PD-1 (CD279), czyli receptor programowanej śmierci komórki, w porównaniu z ekspresją cząsteczki CTLA-4, jest obecna konstytutywnie na szerszej grupie komórek układu immunologicznego, w tym przede wszystkim na limfocytach T, komórkach NK i nieaktywnych limfocytach B [11–13]. W przypadku braku aktywacji układu immunologicznego, komórki odpowiedzi nieswoistej (czyli makrofagi, monocyty czy komórki dendrytyczne) nie wykazują ekspresji cząsteczki PD-1, natomiast w chwili pojawienia się stanu zapalnego, ekspresja PD-1 jest indukowana na ich powierzchni. Ponadto, cytokiny prozapalne (w tym głównie INF- γ) nasilają ekspresję PD-1 również na powierzchni limfocytów T i B. Pobudzenie cząsteczki PD-1 przez jej ligandy (PD-L1 i PD-L2) pełni ogromnie ważną rolę w wygaszeniu odpowiedzi immunologicznej. Przyczynia się to do

zahamowania funkcji efektorowej i różnicowania się limfocytów T oraz wstrzymuje różnicowanie się i produkcję przeciwciał przez limfocyty B. Ekspresja PD-1 związana jest z tzw. fenotypem wyczerpanych limfocytów T, który można obserwować w momencie przedłużonej ekspozycji limfocytów T na antygen, np. w przypadku przewlekłej infekcji czy stanu zapalnego. Stała stymulacja limfocytów T powoduje stopniowy spadek ich funkcji efektorowej (czyli zmniejszenie zdolności do wytwarzania cytotoksycznych białek oraz cytokin), co określane jest jako wyczerpanie funkcjonalne tych komórek. Należy jednak zauważyć, że chociaż PD-1 jest markerem wyczerpania, sama jego ekspresja nie definiuje fenotypu wyczerpania limfocytów T — zazwyczaj są to komórki o ekspresji również innych ujemnych punktów kontroli, czyli komórki PD-1⁺LAG-3⁺TIM3⁺ [10]. W literaturze światowej pojawia się określenie, że cząsteczka PD-1 jest również markerem aktywacji limfocytów T (jej ekspresja wzrasta po stymulacji antygenowej tych komórek), natomiast wyczerpany fenotyp limfocytów T znajduje się w podzbiorze komórek PD-1-pozytywnych. Co ważne, komórki te zachowują swoją aktywność efektorową, którą można przywrócić blokując PD-1 swoistym przeciwciałem. Podsumowując, aktywność cząsteczki PD-1 obserwowana jest głównie w tkankach obwodowych, ale również w tkance nowotworowej na komórkach immunologicznych infiltrujących guza. Jest to tzw. faza wykonawcza odpowiedzi immunologicznej [10–13].

Skutki biologiczne w układzie immunologicznym skojarzonego stosowania przeciwciał anty-CTLA-4 i anty-PD-1

Badania stanu układu immunologicznego w modelach zwierzęcych

Pomysł łącznego zastosowania dwóch różnych przeciwciał monoklonalnych blokujących dwa główne ujemne immunologiczne punkty kontroli (CTLA-4 i PD-1) opiera się na zjawisku odblokowania i pobudzenia komórek immunologicznych na różnych poziomach ich działalności: w fazie indukcji odpowiedzi immunologicznej (w węzle chłonnym) oraz w fazie wykonawczej (w guzie nowotworowym) [10, 14, 15]. Ipilimumab jako przeciwciało blokujące cząsteczkę CTLA-4, działa w fazie wzbudzenia (indukcji) odpowiedzi immunologicznej odblokowując aktywność limfocytów T na wczesnym etapie aktywacji oraz blokując supresyjną aktywność limfocytów T regulatorowych CTLA-4-pozytywnych w obwodowych węzłach chłonnych. Natomiast niwolumab, czyli przeciwciało blokujące cząsteczkę PD-1, swoją aktywność wykazuje w mikrośrodkowisku guza w fazie wykonawczej (efektorowej) odpowiedzi immunologicznej,

odblokowując aktywność limfocytów T na późnym etapie ich działalności. Należy jednak pamiętać, że w układzie immunologicznym nie należy stawiać sztucznych granic dla działalności wybranych populacji komórek. Aktywność komórek układu immunologicznego jest również regulowana poprzez składniki mikrośrodowiska, w którym toczy się reakcja. Dlatego zaproponowany podział pola działania przeciwciała anti-CTLA-4 i anti-PD-1 jest zastosowany dla przejrzystego zobrazowania różnic w punktach uchwytu obu przeciwciał [10, 14, 15].

Pierwsze doniesienia dotyczące synergistycznego działania przeciwciał anti-CTLA-4 i anti-PD-1 dotyczyły badań prowadzonych na mysich modelach nowotworowych [10, 16]. Wykazano, że skojarzona immunoterapia, w porównaniu z monoterapią anti-CTLA-4 oraz anti-PD-1, związana była z większą infiltracją guza przez limfocyty T cytotoksyczne, a komórki te zdolne były do proliferacji i produkcji IL-2 — cytokiny niezbędnej do wzbudzenia aktywności przeciwnowotworowej. Obserwowane zmiany w odsetku i aktywności limfocytów T były skorelowane z regresją guza. Co więcej, autorzy stwierdzili, że pobudzenie aktywności limfocytów T było reakcją lokalną, niezwiązaną z rekrutacją limfocytów T z tkanek obwodowych, co mogłoby sugerować, że punktem niezbędnym do uzyskania korzyści klinicznych z terapii skojarzonej jest obecność limfocytów T w mikrośrodowisku nowotworowym [10, 16].

Zespół Wei i wsp. przeprowadzili szczegółowe immunofenotypowanie subpopulacji limfocytów infiltrujących tkankę nowotworową u myszy (C57BL/6 model gruczolakoraka okrężnicy MC38) poddanych immunoterapii skojarzonej anti-CTLA-4 i anti-PD-1 oraz monoterapii [10, 17, 18]. W odniesieniu do subpopulacji limfocytów T cytotoksycznych wykazano, że po zastosowaniu immunoterapii skojarzonej znacząco zwiększył się odsetek limfocytów T efektorowych definiowanych jako komórki CD8⁺/PD-1⁺/LAG-3^{int}/TIM-3⁺, przy jednoczesnym spadku odsetka limfocytów T o fenotypie komórek „wyczerpanych” — CD8⁺/PD-1⁺⁺/LAG-3⁺⁺/TIM-3⁺⁺. Z kolei monoterapia anti-PD-1, w porównaniu z terapią skojarzoną, powodowała wzrost odsetka limfocytów T „wyczerpanych”, nie wpływając na odsetek limfocytów T efektorowych. Ponadto, immunoterapia skojarzona miała również istotny wpływ na odsetek limfocytów T omocniczych, które w reakcji immunologicznej dostarczają cytokin niezbędnych do prawidłowej proliferacji i różnicowania się innych komórek układu immunologicznego. W wyniku zastosowania monoterapii anti-CTLA-4 oraz immunoterapii skojarzonej, istotnie wzrastał odsetek limfocytów T CD4⁺ o fenotypie Th1, co nie było obserwowane po zastosowaniu przeciwciała anti-PD-1. Ponadto, immunoterapia skojarzona istotnie zmniejszała odsetek limfocytów T regulatorowych, czego nie obserwowano w modelach poddanych monoterapii anti-CTLA-4 czy anti-PD-1. Obserwowane zmiany w od-

setkach badanych populacji limfocytów T w modelach zwierzęcych po zastosowaniu immunoterapii skojarzonej mogą sugerować współzależność blokowania szlaków CTLA-4 i PD-1 w procesie wzbudzenia kompleksowej odpowiedzi immunologicznej, co dało nadzieję na uzyskanie korzyści klinicznej z leczenia skojarzonego u chorych na różne nowotwory [10, 17, 18].

Analiza stanu układu immunologicznego u chorych poddanych immunoterapii skojarzonej

W chwili obecnej najwięcej danych dotyczących aktywności układu immunologicznego po zastosowaniu immunoterapii skojarzonej pochodzi z badań klinicznych chorych z czerniakiem. Szczegółowa analiza populacji limfocytów T wykonywana była u chorych poddanych monoterapii anti-CTLA-4 (ipilimumab) lub anti-PD-1 (niwolumab lub pembrolizumab) oraz chorych leczonych immunoterapią skojarzoną (ipilimumab w połączeniu z niwolumabem) [10, 19]. Pierwszym obserwowanym efektem immunoterapii skojarzonej, w odróżnieniu od efektów uzyskanych w grupie chorych leczonych immunomonomoterapią, był istotny wzrost odsetka krążących we krwi obwodowej limfocytów T cytotoksycznych (CD8⁺-pozytywnych) z ekspresją markera aktywacji i proliferacji komórkowej, czyli cząsteczki Ki67. Wzrost ekspresji tej cząsteczki obserwowany był zarówno w grupie limfocytów T PD-1-pozytywnych, jak PD-1-negatywnych, natomiast u chorych otrzymujących monoterapię anti-PD-1 marker Ki-67 obecny był tylko na populacji limfocytów T PD-1-pozytywnych. Co więcej, u chorych otrzymujących immunoterapię skojarzoną obserwowano również istotnie wyższe odsetki efektorowych limfocytów T pamięci o fenotypie CD8⁺/Tbet⁺/EOMES⁺, niż u chorych leczonych anti-CTLA-4 czy anti-PD-1 [10, 17, 18, 20]. Ponadto w grupie chorych odpowiadających na takie leczenie obserwuje się na limfocytach niską ekspresję innych ujemnych punktów kontroli układu immunologicznego, w tym przede wszystkim TIGIT (*T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains*) i LAG3 (*lymphocyte-activation gene 3*). Natomiast zarówno po immunoterapii skojarzonej, jak i po zastosowaniu przeciwciała anti-CTLA-4 dochodziło do istotnego wzrostu limfocytów T pamięci o fenotypie CD45RO⁺/CCR7⁺/CD27⁺/CD28⁺/CD95⁺. Tego zjawiska nie udaje się zaobserwować u chorych odpowiadających na monoterapię niwolumabem. Jest to zgodne z obserwacjami przedklinicznymi prowadzonymi na modelach zwierzęcych, gdzie właśnie po zastosowaniu przeciwciał blokujących cząsteczkę CTLA-4 obserwowano efektywne tworzenie się komórek pamięci. Obserwacje te wskazują na możliwość kompleksowego pobudzenia aktywności efektorowych limfocytów T w wyniku zastosowania immunoterapii skojarzonej [10, 17, 18, 20].

Kombinacja leczenia anti-CTLA-4 i anti-PD-1 ma również istotny wpływ na pobudzenie aktywności uni-

kalnych sygnatur transkrypcyjnych w porównaniu z monoterapią. Badania przeprowadzone przez zespół Das i wsp. wykazały, że we krwi obwodowej chorych leczonych terapią skojarzoną profile wybranych przez badaczy ekspresji genów (związanych z aktywnością proliferacyjną lub cytotoksyczną komórek) były istotnie wyrażone w porównaniu z chorymi leczonymi anty-CTLA-4 lub anty-PD-1. Co więcej, zmiany te były wyraźniej zaznaczone w limfocytach T niż w monocytach krwi obwodowej [10, 15]. Tylko blokada skojarzona prowadziła do podwyższenia ekspresji genów dla IL-8 i cząsteczki HLA-DR. Zarówno terapia anty-CTLA-4, jak i immunoterapia skojarzona (ale nie anty-PD-1) indukowały ekspresję genu dla Ki-67, a głównym pobudzonym przez te terapie szlakiem było zwiększenie ekspresji genów związanych z proliferacją komórkową. W przeciwieństwie do terapii anty-CTLA-4 lub terapii skojarzonej, zastosowanie przeciwciał anty-PD-1 odpowiedzialne było za pobudzenie genów związanych z aktywnością cytotoksyczną komórek (geny dla granzymów A/B, KLRF1, FCRL3) oraz genów odpowiedzialnych za kontrolę funkcji efektorowych limfocytów T i komórek NK. Jednoznacznie wskazuje to, że tylko podwójna blokada cząsteczek CTLA-4 i PD-1 daje szansę na kompleksowe pobudzenie genów odpowiedzialnych zarówno za proliferację komórek i ich różnicowanie, jak i za aktywność cytotoksyczną [10, 15].

W osoczu chorych otrzymujących immunoterapię skojarzoną notuje się również wysoki poziom cytokin prozapalnych, takich jak sIL-2R α , IL-1 α i chemokin (np. CXCL10), którego nie udaje się uzyskać w wyniku stosowania samego niwolumabu lub ipilimumabu. Poziomy CXCL10, niezmiernie ważnej chemokiny, działającej angiostatycznie w mikrośrodowisku nowotworowym (TME, *tumour microenvironment*) oraz chemotaktycznie na komórki układu immunologicznego stymulującej ich migrację do TME, uległy zwiększeniu zarówno po leczeniu anty-PD-1, anty-CTLA-4, jak i leczeniu skojarzonym [10, 15, 21].

Mimo iż głównym celem działania immunoterapii jest przywrócenie aktywności i indukcja proliferacji efektorowych limfocytów T, zaczęto również zwracać uwagę na aktywność limfocytów B i ich udział głównie w rozwoju immunologicznych zdarzeń niepożądanych (irAEs, *immune-related adverse events*) terapii skojarzonej [10, 22, 23]. Badanie Das i wsp. [22] wykazało odmienny fenotyp limfocytów B w kontekście terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią. W grupie chorych z czerniakiem już po jednym cyklu leczenia łączącego anty-CTLA-4 i anty-PD-1 nastąpił ogólny spadek bezwzględnej liczby krążących limfocytów B CD19-pozytywnych, natomiast zwiększył się odsetek plazmablastów oraz limfocytów B o fenotypie CD21^{low}. Takich obserwacji nie stwierdzono w żadnej grupie chorych leczonych immunoterapią w monoterapii [22].

Co więcej, w grupie chorych otrzymujących leczenie skojarzone, ekspresja PD-1 była wyższa na limfocytach B CD21^{low} niż na innych populacjach komórek B, co sugeruje, że limfocyty te mogą być specyficznie modulowane przez terapię anty-PD-1. Badanie to nie wykazało związku między zmianami w odsetkach limfocytów B w terapii skojarzonej a odpowiedzią kliniczną chorych otrzymujących leczenie skojarzone. Natomiast należy zwrócić uwagę, że występowanie poważnych działań niepożądanych terapii skojarzonej dodatnio korelowało z opisanymi powyżej zmianami w populacjach limfocytów B. Jest to oczywiście wstępna obserwacja, ale zwraca uwagę na konieczność kompleksowego monitorowania aktywności układu immunologicznego w trakcie immunoterapii nie tylko pod kątem uzyskania przez chorego efektu klinicznego terapii, ale również w szybkiej diagnostyce działań niepożądanych terapii [10, 22, 23]. Podsumowanie zmian w składzie komórkowym układu immunologicznego po zastosowaniu immunoterapii anty-CTLA-4, anty-PD-1 oraz immunoterapii skojarzonej zostało przedstawione w tabeli 2.

Analiza układu immunologicznego we krwi obwodowej chorych poddanych immunoterapii może dostarczyć bardzo cennych informacji zarówno na temat skuteczności leczenia, jak i rozwijających się skutków ubocznych terapii. Jednym z bardzo ważnych aspektów immunoterapii jest również szybkie zdefiniowanie zjawiska hiperprogresji choroby, i co również ważne, rozróżnienie go od pseudoprogresji [10, 24, 25]. Niestety, do tej pory brak jest doniesień na temat wykorzystania badania układu immunologicznego dla rozróżnienia tych dwóch zjawisk. Zdecydowana większość przypadków hiperprogresji dotyczyła chorych otrzymujących immunoterapię w monoterapii, choć pojawiają się również doniesienia o przypadkach hiperprogresji u chorych leczonych immunoterapią skojarzoną [10, 24, 25]. Mechanizmy leżące u podstaw tego zjawiska są jeszcze słabo poznane, ale prawdopodobnie będą zależne od immunofenotypu nowotworu, od modulacji TME przez wcześniejsze leczenie (np. chemioterapia I linii może wyselekcjonować odporne na immunoterapię klony komórek nowotworowych) oraz oczywiście od stanu aktywacji układu odpornościowego samego chorego (np. wzrost odsetka aktywnych limfocytów T regulatorowych we krwi obwodowej i w mikrośrodowisku nowotworowym) [10, 25, 26].

Podsumowanie

Jak wynika z powyższych rozważań synergistyczne działanie przeciwciał anty-PD-1 i anty-CTLA-4 polega na wzmocnieniu aktywacji limfocytów T pomocniczych oraz cytotoksycznych dzięki zablokowaniu jednego z najważniejszych sygnałów hamujących te komórki (interakcja

Tabela 2. Zmiany w odsetkach poszczególnych subpopulacji limfocytów T i B w wyniku zastosowania immunoterapii anty-CTLA-4 lub anty-PD-1 w monoterapii oraz immunoterapii skojarzonej (na podstawie [10] z modyfikacjami autora)

	Limfocyty T CD4 ⁺		Limfocyty T CD8 ⁺ efektorowe		Limfocyty T regulatorowe		Limfocyty B	
	CD4 ⁺	Th1 PD-1 ⁺ ICOS ⁺ Tbet ⁺	CD8 ⁺	Limfocyty funkcjonalnie wyczerpane PD-1 ^{high} LAG3 ⁺⁺ TIM3 ⁺⁺	Limfocyty aktywowane, końcowo zróżnicowane PD-1 ⁺ LAG3 ^{int} TIM3 ^{int}	regulatorowe	CD19 ⁺ CD21 ^{low}	plasmablasty CD19 ⁺ CD27 ⁺ CD38 ⁺⁺
Monoterapia anty-CTLA-4	↑	↑	=	=	=/↑	↓	↑	=
Monoterapia anty-PD-1	=	=	=/↑	↑	=	=	=	=
Immunoterapia skojarzona anty-CTLA-4 i anty-PD-1	=/↑	↑	↑	=	↑	↓	↑	↑

↑ — wzrost odsetka komórek; ↓ — spadek odsetka komórek; = — bez istotnych zmian na badanej populację komórek

PD-1 i PD-L1) oraz przywrócenia najważniejszego, obok prezentacji antygeny, sygnału kostymulującego (połączenia CD28 z CD80 i CD86). Zastosowanie obu przeciwciał wykazujących odmienny, ale wzajemnie uzupełniający się mechanizm działania, zapewnia rozwój silnej odpowiedzi immunologicznej wraz z długotrwałym nadzorem immunologicznym.

Konflikt interesów

Autorka zgłasza brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Marshall HT, Djamgoz MBA. Immuno-oncology: emerging targets and combination therapies. *Front Oncol.* 2018; 8: 315, doi: [10.3389/fonc.2018.00315](https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00315), indexed in Pubmed: [30191140](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30191140/).
- Wei SC, Duffy CR, Allison JP. Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy. *Cancer Discov.* 2018; 8(9): 1069–1086, doi: [10.1158/2159-8290.CD-18-0367](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-0367), indexed in Pubmed: [30115704](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30115704/).
- Fife BT, Bluestone JA. Control of peripheral T-cell tolerance and autoimmunity via the CTLA-4 and PD-1 pathways. *Immunol Rev.* 2008; 224: 166–182, doi: [10.1111/j.1600-065X.2008.00662.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00662.x), indexed in Pubmed: [18759926](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18759926/).
- Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol.* 2008; 26: 677–704, doi: [10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331](https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331), indexed in Pubmed: [18173375](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18173375/).
- Luke JJ, Ott PA. PD-1 pathway inhibitors: the next generation of immunotherapy for advanced melanoma. *Oncotarget.* 2015; 6(6): 3479–3492, doi: [10.18632/oncotarget.2980](https://doi.org/10.18632/oncotarget.2980), indexed in Pubmed: [25682878](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25682878/).
- Rotte A. Combination of CTLA-4 and PD-1 blockers for treatment of cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2019; 38(1): 255, doi: [10.1186/s13046-019-1259-z](https://doi.org/10.1186/s13046-019-1259-z), indexed in Pubmed: [31196207](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31196207/).
- Rowshanravan B, Halliday N, Sansom DM. CTLA-4: a moving target in immunotherapy. *Blood.* 2018; 131(1): 58–67, doi: [10.1182/blood-2017-06-741033](https://doi.org/10.1182/blood-2017-06-741033), indexed in Pubmed: [29118008](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29118008/).
- Sansom DM. CD28, CTLA-4 and their ligands: who does what and to whom? *Immunology.* 2000; 101(2): 169–177, doi: [10.1046/j.1365-2567.2000.00121.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2567.2000.00121.x), indexed in Pubmed: [11012769](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11012769/).
- Walker LSK, Sansom DM. Confusing signals: recent progress in CTLA-4 biology. *Trends Immunol.* 2015; 36(2): 63–70, doi: [10.1016/j.it.2014.12.001](https://doi.org/10.1016/j.it.2014.12.001), indexed in Pubmed: [25582039](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25582039/).
- Willsmore ZN, Coumbe BGT, Crescioli S, et al. Combined anti-PD-1 and anti-CTLA-4 checkpoint blockade: Treatment of melanoma and immune mechanisms of action. *Eur J Immunol.* 2021; 51(3): 544–556, doi: [10.1002/eji.202048747](https://doi.org/10.1002/eji.202048747), indexed in Pubmed: [33450785](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33450785/).
- He J, Hu Y, Hu M, et al. Development of PD-1/PD-L1 pathway in tumor immune microenvironment and treatment for non-small cell lung cancer. *Sci Rep.* 2015; 5: 13110, doi: [10.1038/srep13110](https://doi.org/10.1038/srep13110), indexed in Pubmed: [26279307](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26279307/).
- Simon S, Labarriere N. PD-1 expression on tumor-specific T cells: friend or foe for immunotherapy? *Oncoimmunology.* 2017; 7(1): e1364828, doi: [10.1080/2162402X.2017.1364828](https://doi.org/10.1080/2162402X.2017.1364828), indexed in Pubmed: [29296515](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29296515/).
- Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Targeting the PD-1/B7-H1 (PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. *Curr Opin Immunol.* 2012; 24(2): 207–212, doi: [10.1016/j.coi.2011.12.009](https://doi.org/10.1016/j.coi.2011.12.009), indexed in Pubmed: [22236695](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22236695/).
- Curran MA, Montalvo W, Yagita H, et al. PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010; 107(9): 4275–4280, doi: [10.1073/pnas.0915174107](https://doi.org/10.1073/pnas.0915174107), indexed in Pubmed: [20160101](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20160101/).
- Das R, Verma R, Sznol M, et al. Combination therapy with anti-CTLA-4 and anti-PD-1 leads to distinct immunologic changes in vivo. *J Immunol.* 2015; 194(3): 950–959, doi: [10.4049/jimmunol.1401686](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1401686), indexed in Pubmed: [25539810](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25539810/).
- Spranger S, Koblisch HK, Horton B, et al. Mechanism of tumor rejection with doublets of CTLA-4, PD-1/PD-L1, or IDO blockade involves restored IL-2 production and proliferation of CD8(+) T cells directly

- within the tumor microenvironment. *J Immunother Cancer*. 2014; 2: 3, doi: [10.1186/2051-1426-2-3](https://doi.org/10.1186/2051-1426-2-3), indexed in Pubmed: [24829760](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24829760/).
17. Wei SC, Anang NAAS, Sharma R, et al. Combination anti-CTLA-4 plus anti-PD-1 checkpoint blockade utilizes cellular mechanisms partially distinct from monotherapies. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019; 116(45): 22699–22709, doi: [10.1073/pnas.1821218116](https://doi.org/10.1073/pnas.1821218116), indexed in Pubmed: [31636208](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31636208/).
 18. Wei SC, Levine JH, Cogdill AP, et al. Distinct cellular mechanisms underlie anti-CTLA-4 and anti-PD-1 checkpoint blockade. *Cell*. 2017; 170(6): 1120–1133.e17, doi: [10.1016/j.cell.2017.07.024](https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.07.024), indexed in Pubmed: [28803728](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28803728/).
 19. Khair DO, Bax HJ, Mele S, et al. Combining immune checkpoint inhibitors: established and emerging targets and strategies to improve outcomes in melanoma. *Front Immunol*. 2019; 10: 453, doi: [10.3389/fimmu.2019.00453](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00453), indexed in Pubmed: [30941125](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30941125/).
 20. Gide TN, Quek C, Menzies AM, et al. Distinct immune cell populations define response to anti-PD-1 monotherapy and anti-PD-1/anti-CTLA-4 combined therapy. *Cancer Cell*. 2019; 35(2): 238–255.e6, doi: [10.1016/j.ccell.2019.01.003](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2019.01.003), indexed in Pubmed: [30753825](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30753825/).
 21. Lim SuY, Lee JH, Gide TN, et al. Circulating cytokines predict immune-related toxicity in melanoma patients receiving anti-PD-1-based immunotherapy. *Clin Cancer Res*. 2019; 25(5): 1557–1563, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-18-2795](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-2795), indexed in Pubmed: [30409824](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30409824/).
 22. Das R, Bar N, Ferreira M, et al. Early B cell changes predict autoimmunity following combination immune checkpoint blockade. *J Clin Invest*. 2018; 128(2): 715–720, doi: [10.1172/JCI96798](https://doi.org/10.1172/JCI96798), indexed in Pubmed: [29309048](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29309048/).
 23. Urwyler P, Earnshaw I, Bermudez M, et al. Mechanisms of checkpoint inhibition-induced adverse events. *Clin Exp Immunol*. 2020; 200(2): 141–154, doi: [10.1111/cei.13421](https://doi.org/10.1111/cei.13421), indexed in Pubmed: [31989585](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31989585/).
 24. Champiat S, Derclé L, Ammari S, et al. Hyperprogressive disease is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res*. 2017; 23(8): 1920–1928, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-16-1741](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1741), indexed in Pubmed: [27827313](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27827313/).
 25. Denis M, Duruisseaux M, Brevet M, et al. How can immune checkpoint inhibitors cause hyperprogression in solid tumors? *Front Immunol*. 2020; 11: 492, doi: [10.3389/fimmu.2020.00492](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00492), indexed in Pubmed: [32265935](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32265935/).
 26. Kanjanapan Y, Day D, Wang L, et al. Hyperprogressive disease in early-phase immunotherapy trials: Clinical predictors and association with immune-related toxicities. *Cancer*. 2019; 125(8): 1341–1349, doi: [10.1002/cncr.31999](https://doi.org/10.1002/cncr.31999), indexed in Pubmed: [30768786](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30768786/).

Barbara Radecka^{1,2}, Marek Gelej^{1,2}, Monika Kotyla^{3,4}, Tomasz Kubiowski^{3,4}

¹Klinika Onkologii, Instytut Nauk Medycznych, Uniwersytet Opolski

²Opolskie Centrum Onkologii im. Prof. Tadeusza Koszarowskiego

³Katedra Onkologii, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

⁴Klinika Onkologii i Immunoonkologii, Szpital MSWiA w Olsztynie

Znaczenie immunoterapii w leczeniu chorych na raka jelita grubego

Immunotherapy for colorectal cancer

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Barbara Radecka
 Klinika Onkologii, Instytut
 Nauk Medycznych, Uniwersytet Opolski
 e-mail: barbara.s.radecka@gmail.com

STRESZCZENIE

W ciągu ostatnich kilkunastu lat postęp w zakresie wiedzy o złożonych interakcjach pomiędzy komórkami nowotworowymi a układem odpornościowym doprowadził do opracowania nowych metod leczenia — immunoterapii, modulującej przeciwnowotworową odpowiedź układu odpornościowego. Przez kilka lat uważano, że rak jelita grubego (RJG) jest nowotworem o niskim poziomie oddziaływania z układem immunologicznym, jednak w ostatnich latach odnotowano korzystne znaczenie prognostyczne nacieków limfocytarnych w guzie. Obecnie oddziaływanie komórek RJG z układem immunologicznym wiązane jest ze zjawiskiem gromadzenia nienaprawianych mutacji w mikrosatelitach DNA. Zjawisko to jest wynikiem zaburzeń w genach (głównie MLH1, MSH2, MSH6 i PMS2) systemu naprawy błędnie sparowanych w procesie replikacji nukleotydów (dMMR), których fenotypowym odzwierciedleniem jest mikrosatelitarna niestabilność (MSI). Dotyczy to około 15–20% RJG, z wyraźnymi różnicami w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu — w stopniu II około 20%, w III — 12%, a w IV — zaledwie ok. 4%. Raki dMMR/MSI poprzez nadmierną ekspresję antygenów nowotworowych są wysoko immunogenne i mogą indukować głęboką odpowiedź immunologiczną. Raki bez zaburzeń w systemie genów naprawczych (pMMR), ze stabilnymi mikrosatelitami (MSS) wykazują słabą immunogenność, co utrudnia wywołanie przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej. Zależności pomiędzy zaburzeniami systemu genów naprawy niedopasowań a indukowaniem przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej uzasadniają stosowanie inhibitorów punktów kontroli tejże odpowiedzi w leczeniu chorych na RJG MSI/dMMR. W rakach MSS/pMMR inhibitory punktów kontrolnych stosowane jako wyłączne leczenie są nieskuteczne. Trwają jednak badania nad kojarzeniem tych leków z innymi metodami systemowego leczenia (chemioterapią, inhibitorami EGFR, inhibitorami angiogenezy, inhibitorami MET), a także radioterapią.

Słowa kluczowe: rak jelita grubego, immunoterapia, raki z niestabilnością mikrosatelitarną, MSI/dMMR, raki bez niestabilności mikrosatelitarnej, MSS/pMMR

ABSTRAKT

Progress in understanding complex interactions between cancer cells and the immune system has led to the development of new methods of treatment — immunotherapy, modulating the anti-cancer response of the immune system. For several years, colorectal cancer (RJG) was thought to be a cancer with low immune stimulation potential, but in recent years the favorable prognostic value of lymphocytic infiltrates in the tumor has been noted. Currently it is well known that the stimulation of the immune system by CRC cells is associated with the accumulation of mutations in DNA microsatellites. This phenomenon results from impairment of function of genes (mainly MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2) encoding proteins involved in correction of mismatched nucleotides during replication (dMMR), whose phenotypic reflection is microsatellite instability (MSI). It affects about 15–20% of CRC, with clear differences depending on the stage of cancer — about 20% in stage II, 12% in stage III, and only around 4% in stage IV. dMMR/MSI cancers are highly immunogenic through overexpression of tumor antigens and can induce a deep immune response. Cancers with intact repair gene system (pMMR) and stable microsatellites (MSS) show poor immunogenicity, which makes it difficult to induce an anti-tumor immune response. The relationship between impairment of the mismatch repair system and the induction of an anti-cancer immune response justifies the use of checkpoint inhibitors of this response

in the treatment of patients with CRC MSI/dMMR. In MSS/pMMR cancers, checkpoint inhibitors used in monotherapy are not effective. However, studies are underway to combine these drugs with other methods of systemic treatment (chemotherapy, EGFR inhibitors, angiogenesis inhibitors, MET inhibitors), as well as radiotherapy.

Key words: colorectal cancer, immunotherapy, microsatellite instability, MSI/dMMR, microsatellite stable colorectal cancers MSS/pMMR

Copyright © 2023 Via Medica

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2023; 9, 1: 21–28

Wprowadzenie

Rak jelita grubego (RJG) jest trzecim najczęściej rozpoznawanym na świecie nowotworem i drugą przyczyną zgonów z powodu nowotworów. W 2020 roku rozpoznano 1,9 mln nowych zachorowań na RJG, a w ponad 900 tys. przypadków uznano go za przyczynę zgonu [1].

Ogólna umieralność z powodu RJG nieznacznie spada, jednak przeżycia w chorobie zaawansowanej nadal są niezadowolające. Mediana czasu całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*) u chorych na RJG z przerzutami nie przekracza 3 lat [2]. Z tego powodu nieustannie poszukuje się nowych, skuteczniejszych metod leczenia.

Od dziesiątków lat podstawą systemowego leczenia chorych na RJG jest chemioterapia oparta o 5-fluorouracyl (5FU). Pod koniec XX wieku do leczenia wprowadzono irynotekan i oksaliplatynę, co pozwoliło podwoić ówczesną medianę OS [3]. Dalszą poprawę uzyskano w pierwszej dekadzie XXI wieku dzięki zastosowaniu przeciwciał monoklonalnych ukierunkowanych na hamowanie proliferacji i angiogenezy. Do pierwszej grupy należą cetuksymab i panitumumab — przeciwciała skierowane przeciwko receptorowi dla naskórkowego czynnika wzrostu, zarejestrowane do leczenia chorych na RJG bez mutacji w genach *KRAS* i *NRAS*. Za hamowanie angiogenezy odpowiadają: bewacyzumab (przeciwciało wiążące się z ligandem receptora dla czynnika wzrostu śródbłonna naczyń), aflibercept (rekombinowane białko fuzyjne składające się z fragmentów domen zewnątrzkomórkowych receptorów VEGF 1 i 2 i ramucyrumab (przeciwciało skierowane przeciwko receptorowi dla czynnika wzrostu śródbłonna naczyń) [4]. Niewielkie wydłużenie mediany OS można uzyskać także dzięki zastosowaniu w kolejnych liniach regorafenibu (drobnocząsteczkowego inhibitora kinazy ścieżki sygnałowej angiogenezy) lub triflurydyny/typiracylu (skojarzenia przeciwnowotworowego analogu nukleozydowego tymidyny oraz inhibitora fosforylasy tymidynowej) [5, 6]. W ostatnich latach zarejestrowano także skojarzone leczenie molekularnie ukierunkowane dla chorych na RJG z mutacją *BRAF*^{V600E} — cetuksymab i enkorafenib (drobnocząsteczkowy inhibitor kinazy BRAF). Obserwowana poprawa przeżycia jest prawdopodobnie spowodowana w pewnym stopniu również wprowadzeniem wielospecjalistycznego podejścia do leczenia choroby zaawansowanej, a także coraz lepszą opieką wspomagającą.

W ciągu ostatnich kilkunastu lat postęp w zakresie wiedzy o złożonych interakcjach pomiędzy komórkami nowotworowymi a układem odpornościowym, doprowadził do opracowania nowych metod leczenia — immunoterapii, modulującej przeciwnowotworową odpowiedź układu odpornościowego. Wprowadzenie inhibitorów punktów kontroli odpowiedzi immunologicznej, takich jak przeciwciała monoklonalne przeciwko cytotoksycznemu antygenowi limfocytów T4 (*cytotoxic T cell antigen 4*, CTLA-4-*ipilimumab*, tremelimumab), receptorowi programowanej śmierci 1 (PD-1, *programmed death receptor 1* — niwolumab, pembrolizumab, dostarlimab) i ligandowi tego receptora (PD-L1, *programmed death-ligand 1* — atezolizumab, durwalumab, awelumab) znacząco zmieniło krajobraz leczenia różnych nowotworów w tym czerniaka, raka płuc, obszaru głowy i szyi, nerek, pęcherza moczowego, raka z komórek Merckla. Immunoterapia znalazła również zastosowanie w leczeniu chorych na RJG, jednak, jak dotąd potwierdzono jej skuteczność jedynie w grupie chorych z zaburzeniami genów naprawy błędnie sparowanych w procesie replikacji nukleotydów (*dMMR*, *mismatch repair deficient*) i fenotypowym odzwierciedleniem tego zaburzenia — niestabilnością mikrosatelitarną (MSI, *microsatellite instability*). W pozostałej populacji chorych na RJG nie wykazano wartości takiego leczenia [7].

Znaczenie układu immunologicznego w raku jelita grubego

Jednym z najważniejszych czynników modulujących mikrośrodowisko guza, obok mutacji somatycznych i epigenetycznej regulacji ekspresji genów, jest interakcja komórek nowotworowych i komórek układu immunologicznego. Układ odpornościowy stanowi szereg wrodzonych i adaptacyjnych mechanizmów regulacyjnych, które modulują aktywność immunologiczną promując tolerancję na własne antygeny i wyzwalając reakcje przeciwko antygenom obcym, w tym nowotworowym. W procesie rozwoju nowotworu zdolność układu odpornościowego gospodarza do rozpoznawania antygenów nowotworowych i niszczenia komórek raka stopniowo słabnie. Komórki nowotworowe wykorzystują wiele mechanizmów do ucieczki spod nadzoru immunologicznego (np. wydzielają cytokiny promujące limfocyty T regulatorowe i komórki supresorowe pochodzenia

szpikowego w celu hamowania cytotoksycznych limfocytów T CD4+ i CD8+, tracą ekspresję antygenów klasy MHC, stając się niewidzialnymi dla limfocytów T, czy wreszcie zwiększają ekspresję białek immunologicznych punktów kontrolnych — PD-1, czy PD-L1, co skutkuje wyczerpaniem limfocytów T). Aby odwrócić te niekorzystne mechanizmy stosuje się różne strategie zwiększenia zdolności układu immunologicznego do rozpoznawania i niszczenia komórek nowotworowych [8, 9]. Wspomniane wyżej inhibitory punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej są już powszechnie stosowane, a kolejne strategie są w różnych fazach badań klinicznych [10].

Przez kilka lat uważano, że RJG jest nowotworem o niskim poziomie oddziaływania z układem immunologicznym. Ostatnio odnotowano jednak w wielu badaniach korzystne znaczenie prognostyczne nacieków limfocytarnych w guzie [11]. Ponadto zauważono duże zróżnicowanie aktywności immunologicznej w różnych podtypach molekularnych RJG. Podtyp CMS1 (immunogenny, ok. 14% przypadków) i CMS4 (mezenchymalny, ok. 23% przypadków) to guzy immunologicznie aktywne, „gorące”, zazwyczaj z intensywnym naciekiem limfocytów w obrazie histopatologicznym, podczas gdy podtyp CMS2 (kanoniczny, ok. 37% przypadków) i CMS3 (metaboliczny, ok. 13% przypadków) to guzy „zimne” i pozbawione aktywności immunologicznej [12]. Obecnie zdolność oddziaływania komórek RJG z układem immunologicznym wiążemy ze zjawiskiem gromadzenia nienaprawianych mutacji w mikrosatelitach DNA.

Mikrosatelity to krótkie odcinki DNA, które składają się z wielu powtórzeń od jednej do dziesięciu par zasad nukleotydowych. Podczas syntezy DNA przez polimerazę DNA sekwencje te często podlegają mutacjom, takim jak insercje lub delecje nukleotydów, co prowadzi do przesunięcia ramki odczytu kodu genetycznego. System odpowiedzialny za naprawę takich niedopasowań — MMR, w skład którego wchodzi geny mutatorowe, głównie MLH1, MSH2, MSH6 i PMS2 — pełni główną rolę w rozpoznawaniu i korygowaniu błędów w regionie mikrosatelitarnym, zapobiegając w ten sposób zmianom genomowym [13]. Mutacje wymienionych powyżej genów skutkują kumulacją niedopasowań i powstawaniem niestabilności w mikrosatelitach. Badanie MSI lub dMMR jest zalecane u wszystkich chorych na raka jelita grubego zgodnie z wytycznymi ESMO [14]. W ramach takiej diagnostyki wykorzystuje się test reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*), np. „panel Bethesda” lub sekwencjonowanie następnej generacji (NGS, *next-generation sequencing*) do oznaczenia MSI lub test IHC do oceny ekspresji wspomnianych białek MMR. Oba sposoby wiążą się z kosztami i wymagają dodatkowych skrawków tkanki guza obok rutynowego barwienia hematoksyliną i eozyną (H&E) [15]. Co więcej, wytyczne

równorzędnie traktują oznaczanie MSI lub dMMR. Z uwagi na ograniczenia każdej z metod oraz ryzyko wyników fałszywie dodatnich coraz częściej wskazuje się na wartość podwójnego oznaczania — MSI i dMMR [16]. Trwają także testy z wykorzystaniem sztucznej inteligencji i uczenia maszynowego w oznaczaniu MSI/dMMR w rutynowych preparatach histologicznych, co miałyby być tańsze i szybsze niż diagnostyka molekularna. Kliniczne zastosowanie tej technologii wymaga jednak wysokiej wydajności i walidacji w wielu ośrodkach, czego jak dotąd nie przeprowadzono.

W piśmiennictwie opisującym zagadnienie MSI/dMMR spotyka się różne klasyfikowanie tych zaburzeń. Do niedawna, w zależności od odsetka nieprawidłowych regionów mikrosatelitarnych, wykrywanych w poszczególnych testach, stosowano podział na raki z wysokim (MSI-high, MSI-H) lub niskim stopniem niestabilności (MSI-low, MSI-L) lub raka stabilnego w zakresie mikrosatelitów (MSS, *microsatellite stable*). W takim ujęciu klinicznie dMMR odpowiada fenotypowi MSI-H, natomiast fenotyp MSI-L lub MSS odpowiada rakom ze sprawnym systemem naprawy niedopasowanych nukleotydów (*pMMR, mismatch repair proficient*). W ostatnim czasie coraz częściej spotyka się podział na: — raki z niestabilnością mikrosatelitarną (MSI), odpowiadające dMMR, określane też jako MSI/dMMR, — raki bez niestabilności mikrosatelitarnej — MSS odpowiadające *pMMR*, określane też jako MSS/*pMMR*.

Takie podejście zostało wprowadzone przez panel ekspertów z Bethesda i jest także stosowane w wytycznych ESMO [17, 18]. Takie nazewnictwo przyjęto w obecnej pracy, aczkolwiek cytując badania kliniczne zachowano pierwotne zapisy stosowane w publikacjach.

Obecność MSI, określanej przez niedobór jednego z białek systemu MMR, stwierdzono w około 15–20% RJG, z wyraźnymi różnicami w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu — w stopniu II ok. 20%, w III — 12%, a w IV — zaledwie ok. 4% [19]. Te różnice tłumaczy się nadmierną ekspresją antygenów nowotworowych w guzach o takim wysoko mutacyjnym fenotypie, co ma skutkować zwiększoną immunogennością nowotworu oraz indukowaniem głębokiej odpowiedzi immunologicznej gospodarza, czyli lepszą kontrolą nowotworu przez układ odpornościowy. Zatem guzy MSI nie tylko są częściej obserwowane we wczesnych stadiach raka, ale mają również lepsze ogólne rokowanie [20]. Natomiast RJG MSS/*pMMR* wykazują słabą immunogenność, co utrudnia wywołanie przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej [21].

Większość RJG MSI/dMMR, to guzy sporadyczne, związane z zaburzeniem epigenetycznym — hipermetylacją promotora genu MLH1 prowadzącym do wyciszenia jego transkrypcji i braku ekspresji kodowanego białka. Z częstszym występowaniem sporadycznej niestabilności mikrosatelitarnej związane są: starszy wiek, płeć żeńska,

prawostronna lokalizacja pierwotnego guza, wysoki stopień histologicznej złośliwości, typ histologiczny śluzowy, rdzeniasty lub syngnetowatokomórkowy oraz obecność nacieków limfocytarnych. Raki jelita grubego MSI-H występujące sporadycznie wykazują wyższy odsetek mutacji V600E w genie *BRAF* (30–40%) w porównaniu z pozostałymi rakami. Obecność mutacji *BRAF*^{V600E} jest kryterium wykluczającym zaburzenia germinalne genów mutatorowych i jest wykorzystywany jako molekularny marker sporadycznych raków MSI [22].

Okolo 1/3 RJG dMMR związana jest z obecnością mutacji germinalnych. W raku odbytnicy MSI występuje rzadziej niż w rakach okrężnicy — ok. 5% przypadków, ale większość takich raków (84%) jest spowodowana zaburzeniem germinalnym [23].

Zespół Lynch — wrodzony niepolipowaty rak jelita grubego (HNPCC, *hereditary non-polyposis colorectal cancer*) jest najczęstszym zaburzeniem genetycznym związanym z mutacjami germinalnymi jednego z wymienionych czterech genów mutatorowych. Najczęściej występuje mutacja w obrębie genu *MLH1* lub *MSH2* (odpowiednio 42% i 33%), rzadziej dotyczy genów *MSH6* i *PMS2* (odpowiednio 18% i 7%). Zespół dziedziczy się w sposób autosomalny dominujący, wiąże się ze zwiększoną predyspozycją występowania głównie RJG (ryzyko 30–73%) oraz raka endometrium (30–51%), rzadziej raka jajnika, żołądka, jelita cienkiego, trzustki. Rzadko występującą odmianą zespołu Lynch, która wiąże się z dziedzicznym występowaniem MSI jest germinalna delecja eksonu 3 genu *TACSTD1* kodującego białko EpCAM. Zaburzenie to prowadzi do wrodzonej epigenetycznej utraty funkcji genu *MSH2*.

Inne zespoły genetyczne związane ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na RJG, to:

- zespół Muir Torre, związany z jednoczesną germinalną mutacją genów *MSH2* i *MLH1*; charakteryzuje się dodatkowo obecnością łojotokowych guzów skóry;
- zespół Turcota spowodowany przez wrodzoną mutację genu *APC* i jednego z genów mutatorowych *MLH1* albo *PMS2*; wiąże się z polipowatością rodzinną z współwystępowaniem pierwotnych guzów mózgu [24].

Immunoterapia w raku jelita grubego

Opisane zależności pomiędzy zaburzeniami systemu naprawy niedopasowań a indukowaniem przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej uzasadniają stosowanie inhibitorów punktów kontroli odpowiedzi immunologicznej w leczeniu chorych na RJG MSI/dMMR. Obecnie istnieją dwa takie inhibitory ukierunkowane na receptor PD-1 (pembrolizumab i niwolumab), oraz jeden przeciwko CTLA-4 (ipilimumab), które zostały w ostatnich 5 latach zatwierdzone przez Amerykańską Agencję ds. Leków i Żywności (FDA, *Food and Drug*

Administration) oraz Europejską Agencję Medyczną (EMA, *European Medicines Agency*), u chorych na RJG MSI-H/dMMR.

Pierwszym dowodem na skuteczność koncepcji leczenia immunoterapią u osób chorych na przerzutowego RJG MSI-H/dMMR było badanie II fazy KEYNOTE-016 z zastosowaniem pembrolizumabu. Badanie dotyczyło 42 chorych: 11 chorych na RJG dMMR, 21 chorych na RJG pMMR i 9 osób z cechą dMMR z rozpoznaniem innego niż RJG nowotworu z przerzutami. U wszystkich chorych wyczerpano wcześniejsze standardowe metody leczenia. Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, *objective response rate*) w grupie chorych na RJG MSI-H/dMMR wyniósł 40% [25]. W późniejszej analizie, obejmującej 54 chorych, przedstawionej podczas kongresu ASCO w 2016 roku (do dziś nie opublikowanej) ORR wzrósł do 50%. W grupie chorych na inne niż RJG nowotwory dMMR zaobserwowane jeszcze wyższy ORR — 71%. Natomiast w podgrupie chorych na RJG MSS/pMMR ORR wyniósł 0%. Wyniki tego badania, łącznie z wynikami czterech innych badań fazy Ib i II (KEYNOTE-164, KEYNOTE-012, KEYNOTE-028 i KEYNOTE-158) stały się podstawą zarejestrowania przez FDA w 2017 roku pembrolizumabu u chorych na RJG MSI-H/dMMR po niepowodzeniu konwencjonalnej chemioterapii. Ta rejestracja została następnie, w oparciu o wyniki dodatkowych kohort z tych i innych badań, rozszerzona na wszystkie podtypy nowotworów dMMR, dla chorych, u których wyczerpano standardowe możliwości leczenia [26]. Była to pierwsza rejestracja o wskazaniu niezależnie od pierwotnego punktu wyjścia choroby nowotworowej.

Wspomniane już badanie II fazy KEYNOTE-164 oceniało skuteczność monoterapii pembrolizumabem po wcześniejszym niepowodzeniu chemioterapii skojarzonej opartej na 5-FU w podgrupie 124 chorych na RJG MSI-H/dMMR. Odsetek odpowiedzi wyniósł 34%, a po 3 latach obserwacji odpowiedź na leczenie utrzymywała się u 92% chorych [27].

W randomizowanym badaniu III fazy KEYNOTE-177 monoterapia pembrolizumabem została porównana do standardowego leczenia pierwszej linii — dwulekowej chemioterapii z dodatkiem leku biologicznego (bewacyzumab lub cetuksymab) — u chorych na RJG MSI-H/dMMR. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi tego badania były czas wolny od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) i OS. Zastosowanie pembrolizumabu wiązało się ze znamienym wydłużeniem mediany PFS (16,5 mies. wobec 8,2 mies.), zmniejszeniem ryzyka progresji (HR = 0,60; 95% CI 0,45–0,80; p = 0002), wyższym ORR (44% vs. 33%) i wydłużeniem mediany czasu trwania odpowiedzi. Po 2 latach obserwacji odpowiedź na leczenie utrzymywała się w grupie 83% leczonych pembrolizumabem wobec 35% leczonych chemioterapią [28]. Nie osiągnięto mediany OS dla pembrolizumabu w porównaniu z 36,7 miesiąca dla che-

mioterapii (HR = 0,74; 95% CI 0,53–1,03; p = 0,0359). Wynik ten nie jest istotny statystycznie z uwagi na przyjętą wartość poziomu $\alpha > 0,0246$, wynikającą z zaplanowanych analiz cząstkowych OS i wielokrotnego testowania [29]. Interpretację wyniku komplikuje fakt, iż 60% pacjentów leczonych chemioterapią otrzymało immunoterapię po progresji. Odsetek działań niepożądanych w 3. i 4. stopniu dla pembrolizumabu wyniósł 22% wobec 66% dla chemioterapii. Wykazano również istotną klinicznie poprawę jakości życia chorych otrzymujących immunoterapię [30]. Należy jednak zwrócić uwagę, że podczas stosowania immunoterapii częściej odnotowano pierwotną progresję choroby — 30% wobec 12% w przypadku chemioterapii.

Na podstawie tych badań EMA zarejestrowała monoterapię pembrolizumabem u chorych na RJG MSI-H/dMMR z przerzutami w leczeniu pierwszej linii oraz po wcześniejszym leczeniu skojarzonym opartym na pochodnych fluoropirymidyny.

Skuteczność niwolumabu u chorych na przerzutowego RJG MSI-H/dMMR została potwierdzona w wielokohortowym badaniu II fazy — CheckMate-142, w którym stosowano niwolumab w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem w pierwszej lub kolejnych liniach leczenia. Pierwsza kohorta obejmowała 74 uprzednio przeleczonych chorych, którym podano niwolumab w monoterapii (3 mg/kg m.c. co 2 tygodnie). Druga kohorta liczyła 119 również uprzednio leczonych chorych, którzy poddani zostali terapii kojarzącej ipilimumab (1 mg/kg m.c.) i niwolumab (3 mg/kg m.c.) co 3 tygodnie przez pierwsze 4 cykle, z następowym podawaniem niwolumabu (3 mg/kg m.c.) w monoterapii w odstępach dwutygodniowych. Trzecia kohorta to 45 chorych, którzy otrzymali skojarzoną immunoterapię jako leczenie pierwszej linii. U chorych leczonych wyłącznie niwolumabem uzyskano 31% ORR. Po 12 miesiącach obserwacji u 1/3 z tych chorych nadal nie stwierdzono progresji [31]. Odsetek przeżyć 5-letnich w tej kohorcie wyniósł 46%. Skojarzona immunoterapia pozwoliła na uzyskanie w drugiej kohorcie 65% ORR, w tym 13% całkowitych remisji. Trzy czwarte chorych otrzymało wcześniej dwie lub więcej linii leczenia. Pięcioletnie odsetki PFS i OS wyniosły odpowiednio 52% i 68% [32, 33]. Chorzy z kohorty trzeciej uzyskali podobnie korzystne wyniki, aczkolwiek czas obserwacji tej kohorty jest znacznie krótszy. Zestawienie tych wyników może wskazywać, że skojarzona immunoterapia jest skuteczniejsza niż wyłączne leczenie niwolumabem, jednak nigdy nie porównano bezpośrednio obu strategii postępowania.

Na podstawie wyników badania CheckMate-142 EMA zarejestrowała ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu chorych na zaawansowanego RJG dMMR/MSI-H po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie.

Immunoterapia w zaawansowanym raku jelita grubego MSS/PMR

Ponad 80% zaawansowanych RJG to guzy MSS/pMMR. Nie wywołują one znaczącej odpowiedzi immunologicznej, a inhibitory punktów kontrolnych stosowane jako wyłączne leczenie nie są skuteczne. Uważa się jednak, że skojarzenie tych leków z innymi metodami systemowego leczenia (chemioterapią, inhibitorami EGFR, inhibitorami angiogenezy, inhibitorami MET), a także radioterapią może być wartościową opcją [34]. Toczą się badania oceniające wartość takich skojarzeń, jednak, jak dotąd nie przyniosły one sukcesu.

Obiecującą strategią postępowania może być próba zastosowania immunoterapii u chorych z obecnością celu molekularnego, np. z mutacją *BRAF*^{V600E} czy też *KRAS*^{G12C} w skojarzeniu z leczeniem molekularnie ukierunkowanym i takie badania się toczą.

Wrażliwość na immunoterapię próbuje się wzbudzić poprzez wprowadzenie inhibitorów punktów kontroli nowej generacji. Przykładem takiego leku jest botensilimab — przeciwciało skierowane przeciwko CTLA4 ze zmodyfikowanym rejonem FC mającym usprawnić aktywację komórek dendrytycznych i limfocytów. NK. Badanie fazy Ib, w których u 41 chorych na przerzutowego RJG MSS zastosowano kombinację botensilimabu i balstilimabu (przeciwciało anty-PD1) wykazało ORR na poziomie 24%. Ciekawą obserwacją był fakt braku korzyści z leczenia u pacjentów z przerzutami do wątroby. Może to wskazywać na ważną rolę mikrośrodowiska guza przy stosowaniu leczenia immunologicznego [35].

Przyszłość immunoterapii w leczeniu chorych na raka jelita grubego

Nowe wskazania

Poza wspomnianymi kierunkami nowych badań, które dotyczą kojarzenia immunoterapii z innymi metodami u chorych na RJG MSS, toczą się badania oceniające wartość immunoterapii we wcześniejszych wskazaniach, w tym w leczeniu (neo)adiuwantowym. Wspomniano już dwa badania dotyczące zastosowania immunoterapii w pierwszej linii leczenia choroby przerzutowej (KEYNOTE 177 i CheckMate-142). W trójramiennym badaniu COMMIT porównuje się atezolizumab w monoterapii z chemioterapią FOLFOX skojarzoną z bewacyzumabem oraz chemioterapią FOLFOX skojarzoną z bewacyzumabem i atezolizumabem u chorych na zaawansowanego RJG MSI/dMMR. Dane z badań przedklinicznych wykazują, że chemioterapia zawierająca oksalipłatynę w połączeniu z leczeniem antyangiogennym zwiększa aktywność przeciwnowotworową szlaku PD-L1 [36]. W adiuwantowym leczeniu chorych

na RJG MSI w III stopniu klinicznego zaawansowania atezolizumab jest kojarzony ze standardową chemioterapią (12 × FOLFOX). Celem takiego skojarzenia ma być zwiększenie aktywności wewnątrzguzowych cytotoksycznych limfocytów T CD8+ (badanie A021502NCTN) [37].

Niewielka podgrupa chorych na raka odbytnicy wykazuje cechę MSI/dMMR. Wczesne obserwacje z prospektywnego badania na 12 chorych na miejscowo zaawansowanego (94% chorych w stopniu III) raka odbytnicy MSI/dMMR wskazują na wysoką aktywność immunoterapii. Plan badania opierał się na podawaniu inhibitora PD-1, dostarlimabu w dawce 500 mg co 3 tygodnie przez 6 miesięcy z następową radiochemioterapią (RCHT) i operacją. Chorzy, u których po zastosowaniu dostarlimabu uzyskano całkowitą odpowiedź kliniczną definiowaną w oparciu o wynik badania rezonansu magnetycznego i badania endoskopowego mogli zostać poddani aktywnej obserwacji bez zastosowania RCHT i operacji. Pierwszych 12 włączonych do badania chorych uzyskało całkowitą remisję kliniczną po 6 miesiącach leczenia dostarlimabem. Nie wymagali żadnego dodatkowego leczenia i poddani zostali aktywnej obserwacji. Do momentu opublikowania wyników okres obserwacji wyniósł od 6 do 25 miesięcy. Leczenie było dobrze tolerowane, niepożądanych działań w stopniu 3. i 4. nie odnotowano [38].

Wieloośrodkowe, nierandomizowane badanie NICHE-2 oceniało u chorych na RJG dMMR skuteczność neoadiuwantowej immunoterapii obejmującej podanie 1 dawki ipilimumabu (1 mg/kg m.c.) i 2 dawek niwolumabu (3 mg/kg m.c.) z następową operacją. Pierwszorzędownym punktem końcowym była ocena bezpieczeństwa i możliwości przeprowadzenia operacji po zastosowanej immunoterapii oraz 3 letni czas wolny od choroby (DFS, *disease-free survival*). Podczas kongresu ESMO 2022 przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa i oceny patomorfologicznych odpowiedzi na leczenie. W badaniu oceniono 112 chorych w stopniu zaawansowania pierwotnego guza (ocenanym na podstawie badania tomografii komputerowej) co najmniej cT3. Zaawansowanie kliniczne cT4a lub cT4b stwierdzono u 64%, cechę N2 u 62%. Po wstępnej immunoterapii wszyscy chorzy zostali zoperowani. W badaniu histopatologicznym u 67% uzyskano całkowitą odpowiedź patomorfologiczną (pCR, *pathologic complete response*), a w 95% stwierdzono mniej niż 10% resztkowej masy guza (MPR, *major pathologic response*) [39].

Rola mikrobiomu

Innym ciekawym obszarem badań są interakcje mikrobiomu jelitowego z układem immunologicznym. Wyniki badań łączą zmiany w mikrobiomie jelitowym z ryzykiem rozwoju RJG, a także innych nowotworów. Chorzy leczeni immunoterapią uzyskują lepsze wyniki,

jeśli ich flora jelitowa nie zostanie zmieniona pod wpływem antybiotykoterapii [40, 41]. Rzeczywisty wpływ mikrobiomu jelitowego na korzyść z immunoterapii nadal jednak nie jest poznany.

Inne metody immunoterapii

Przedmiotem badań pozostają także inne niż wspomniane inhibitory punktów kontrolnych, sposoby immunoterapii. U chorych na RJG badano wiele rodzajów szczepionek — autologiczne, peptydowe, z komórek dendrytycznych, jednak nie uzyskano żadnych korzyści w zakresie przeżycia w porównaniu ze standardowym leczeniem lub placebo [42, 43]. Wyniki badań nad skojarzeniem szczepionek z inhibitorami punktów kontrolnych były dotąd zniechęcające [44]. Obecnie toczy się badanie oceniające talimogen *laherparepvec* (T-VEC), który jest formą immunoterapii opartą na pochodnej wirusa *herpes simplex* typu 1, mającą na celu replikację w komórkach nowotworowych i produkcję czynnika stymulującego produkcję granulocytów (GM-CSF, *granulocyte macrophage colony-stimulating factor*). W założeniu ma to wzmocnić odpowiedź immunologiczną przeciwko komórkom nowotworowym. W badaniu, u chorych na przerzutowego RJG MSS, T-VEC jest wstrzykiwany do guza, w połączeniu z dożylnym wlewem atezolizumabu [45].

Leczenie z zastosowaniem zmodyfikowanych genetycznie limfocytów T wyposażonych w chimeryczne receptory antygenowe (CAR, *chimeric antigen receptor*) odniosła ogromny sukces w leczeniu opornych na leczenie nowotworów hematologicznych, w szczególności ostrej białaczki limfoblastycznej B-komórkowej [46]. Obecnie trwają badania różnych faz nad rozszerzeniem wskazań do CAR-T na guzy lite, w tym RJG [47].

Konflikt interesów

B.R. otrzymywała wynagrodzenia od firm Merck, Amgen, BMS, MSD, GSK oraz Roche, Servier, bez związku z artykułem.

M.G. otrzymywał wynagrodzenia od firm Merck, Amgen, BMS, MSD, Servier, bez związku z artykułem.

M.K. nie zgłasza konfliktu interesów.

T.K. otrzymywał honoraria od firm Roche, MSD, BMS, bez związku z artykułem.

Piśmiennictwo

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021; 71(3): 209–249, doi: [10.3322/caac.21660](https://doi.org/10.3322/caac.21660), indexed in Pubmed: [33538338](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538338/).
2. Cronin KA, Lake AJ, Scott S, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer*. 2018; 124(13): 2785–2800, doi: [10.1002/cncr.31551](https://doi.org/10.1002/cncr.31551), indexed in Pubmed: [29786848](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29786848/).

3. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med.* 2000; 343(13): 905–914, doi: [10.1056/NEJM200009283431302](https://doi.org/10.1056/NEJM200009283431302), indexed in Pubmed: [11006366](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11006366/).
4. Grothey A, Marshall JL. Optimizing palliative treatment of metastatic colorectal cancer in the era of biologic therapy. *Oncology (Williston Park).* 2007; 21(5): 553–64, 566; discussion 566, indexed in Pubmed: [17536342](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17536342/).
5. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013; 381(9863): 303–312, doi: [10.1016/S0140-6736\(12\)61900-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61900-X), indexed in Pubmed: [23177514](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23177514/).
6. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. RECURSE Study Group. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2015; 372(20): 1909–1919, doi: [10.1056/NEJMoa1414325](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414325), indexed in Pubmed: [25970050](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25970050/).
7. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med.* 2015; 372(26): 2509–2520, doi: [10.1056/NEJMoa1500596](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500596), indexed in Pubmed: [26028255](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26028255/).
8. Siska PJ, Rathmell JC. T cell metabolic fitness in antitumor immunity. *Trends Immunol.* 2015; 36(4): 257–264, doi: [10.1016/j.it.2015.02.007](https://doi.org/10.1016/j.it.2015.02.007), indexed in Pubmed: [25773310](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25773310/).
9. Valentini AM, Di Pinto F, Cariola F, et al. PD-L1 expression in colorectal cancer defines three subsets of tumor immune microenvironments. *Oncotarget.* 2018; 9(9): 8584–8596, doi: [10.18632/oncotarget.24196](https://doi.org/10.18632/oncotarget.24196), indexed in Pubmed: [29492219](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29492219/).
10. Pardoll D. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer.* 2012; 12(4): 252–264, doi: [10.1038/nrc3239](https://doi.org/10.1038/nrc3239).
11. Ogino S, Noshio K, Irahara N, et al. Lymphocytic reaction to colorectal cancer is associated with longer survival, independent of lymph node count, microsatellite instability, and CpG island methylator phenotype. *Clin Cancer Res.* 2009; 15(20): 6412–6420, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-09-1438](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-1438), indexed in Pubmed: [19825961](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19825961/).
12. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med.* 2015; 21(11): 1350–1356, doi: [10.1038/nm.3967](https://doi.org/10.1038/nm.3967), indexed in Pubmed: [26457759](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26457759/).
13. Vilar E, Gruber SB. Microsatellite instability in colorectal cancer—the stable evidence. *Nat Rev Clin Oncol.* 2010; 7(3): 153–162, doi: [10.1038/nrclinonc.2009.237](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2009.237), indexed in Pubmed: [20142816](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20142816/).
14. Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019; 30(10): 1558–1571, doi: [10.1093/annonc/mdz233](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz233), indexed in Pubmed: [31378807](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31378807/).
15. Evrard C, Tachon G, Randrian V, et al. Microsatellite instability: diagnosis, heterogeneity, discordance, and clinical impact in colorectal cancer. *Cancers (Basel).* 2019; 11(10), doi: [10.3390/cancers11101567](https://doi.org/10.3390/cancers11101567), indexed in Pubmed: [31618962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31618962/).
16. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (lynch syndrome) and microsatellite instability. *JNCI Journal of the National Cancer Institute.* 2004; 96(4): 261–268, doi: [10.1093/jnci/djh034](https://doi.org/10.1093/jnci/djh034).
17. Amato M, Franco R, Facchini G, et al. Microsatellite instability: from the implementation of the detection to a prognostic and predictive role in cancers. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(15), doi: [10.3390/ijms23158726](https://doi.org/10.3390/ijms23158726), indexed in Pubmed: [35955855](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35955855/).
18. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (lynch syndrome) and microsatellite instability. *JNCI Journal of the National Cancer Institute.* 2004; 96(4): 261–268, doi: [10.1093/jnci/djh034](https://doi.org/10.1093/jnci/djh034).
19. Koopman M, Kortman GAM, Mekenkamp L, et al. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2009; 100(2): 266–273, doi: [10.1038/sj.bjc.6604867](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604867), indexed in Pubmed: [19165197](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19165197/).
20. Kang S, Na Y, Joung SY, et al. The significance of microsatellite instability in colorectal cancer after controlling for clinicopathological factors. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(9): e0019, doi: [10.1097/MD.00000000000010019](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010019), indexed in Pubmed: [29489646](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29489646/).
21. Llosa NJ, Cruise M, Tam A, et al. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer Discov.* 2015; 5(1): 43–51, doi: [10.1158/2159-8290.CD-14-0863](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-14-0863), indexed in Pubmed: [25358689](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25358689/).
22. Luchini C, Bibeau F, Ligtgenberg MJL, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol.* 2019; 30(8): 1232–1243, doi: [10.1093/annonc/mdz116](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz116), indexed in Pubmed: [31056702](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31056702/).
23. Cercek A, Dos Santos Fernandes G, Roxburgh CS, et al. Mismatch repair-deficient rectal cancer and resistance to neoadjuvant chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2020; 26(13): 3271–3279, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-19-3728](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-3728), indexed in Pubmed: [32144135](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32144135/).
24. Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019; 30(10): 1558–1571, doi: [10.1093/annonc/mdz233](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz233), indexed in Pubmed: [31378807](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31378807/).
25. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med.* 2015; 372(26): 2509–2520, doi: [10.1056/NEJMoa1500596](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500596), indexed in Pubmed: [26028255](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26028255/).
26. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-pembrolizumab-first-tissuesite-agnostic-indication> (26 listopada 2022).
27. Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, et al. Phase II open-label study of pembrolizumab in treatment-refractory, microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol.* 2020; 38(1): 11–19, doi: [10.1200/JCO.19.02107](https://doi.org/10.1200/JCO.19.02107), indexed in Pubmed: [31725351](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31725351/).
28. André T, Shiu KK, Kim TW, et al. KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2020; 383(23): 2207–2218, doi: [10.1056/NEJMoa2017699](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2017699), indexed in Pubmed: [33264544](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33264544/).
29. Diaz L, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet Oncology.* 2022; 23(5): 659–670, doi: [10.1016/s1470-2045\(22\)00197-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(22)00197-8).
30. Andre T, Amonkar M, Norquist JM, et al. Health-related quality of life in patients with microsatellite instability-high or mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer treated with first-line pembrolizumab versus chemotherapy (KEYNOTE-177): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22(5): 665–677, doi: [10.1016/S1470-2045\(21\)00064-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00064-4), indexed in Pubmed: [33812497](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33812497/).
31. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017; 18(9): 1182–1191, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30422-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30422-9), indexed in Pubmed: [28734759](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28734759/).
32. Overman MJ, Lonardi S, Wong KaY, et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2018; 36(8): 773–779, doi: [10.1200/JCO.2017.76.9901](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.9901), indexed in Pubmed: [29355075](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29355075/).
33. Overman M, Lenz HJ, Andre T, et al. Nivolumab (NIVO) ± ipilimumab (IPI) in patients (pts) with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): Five-year follow-up from CheckMate 142. *Journal of Clinical Oncology.* 2022; 40(16_suppl): 3510–3510, doi: [10.1200/jco.2022.40.16_suppl.3510](https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.16_suppl.3510).
34. <https://clinicaltrials.gov> (18 listopada 2022).
35. Bullock A, Grossman J, Fakih M, et al. LBA O-9 Botensilimab, a novel innate/adaptive immune activator, plus balstilimab (anti-PD-1) for metastatic heavily pretreated microsatellite stable colorectal cancer. *Annals of Oncology.* 2022; 33: S376, doi: [10.1016/j.annonc.2022.04.453](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.04.453).
36. NCT02997228. <https://clinicaltrials.gov> (18 listopada 2022).
37. NCT02912559. <https://clinicaltrials.gov> (18 listopada 2022).
38. Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, et al. PD-1 blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer. *N Engl J Med.* 2022; 386(25): 2363–2376, doi: [10.1056/NEJMoa2201445](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2201445), indexed in Pubmed: [35660797](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35660797/).
39. Chalabi M, Verschoor YL, Berg Jv, et al. LBA7 neoadjuvant immune checkpoint inhibition in locally advanced MMR-deficient colon cancer: The NICHE-2 study. *Annals of Oncology.* 2022; 33: S1389, doi: [10.1016/j.annonc.2022.08.016](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.08.016).
40. Li W, Deng Yu, Chu Q, et al. Gut microbiome and cancer immunotherapy. *Cancer Lett.* 2019; 447: 41–47, doi: [10.1016/j.canlet.2019.01.015](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.01.015), indexed in Pubmed: [30684593](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30684593/).
41. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science.* 2018; 359(6371): 91–97, doi: [10.1126/science.aan3706](https://doi.org/10.1126/science.aan3706), indexed in Pubmed: [29097494](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29097494/).
42. Hazama S, Nakamura Y, Tanaka H, et al. A phase II study of five peptides combination with oxaliplatin-based chemotherapy as a first-line

- therapy for advanced colorectal cancer (FXV study). *J Transl Med.* 2014; 12: 108, doi: [10.1186/1479-5876-12-108](https://doi.org/10.1186/1479-5876-12-108), indexed in Pubmed: [24884643](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24884643/).
43. Okuno K, Sugiura F, Inoue K, et al. Clinical trial of a 7-peptide cocktail vaccine with oral chemotherapy for patients with metastatic colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2014; 34(6): 3045–3052, indexed in Pubmed: [24922671](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24922671/).
44. Schmolli HJ, Wittig B, Arnold D, et al. Maintenance treatment with the immunomodulator MGN1703, a Toll-like receptor 9 (TLR9) agonist, in patients with metastatic colorectal carcinoma and disease control after chemotherapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2014; 140(9): 1615–1624, doi: [10.1007/s00432-014-1682-7](https://doi.org/10.1007/s00432-014-1682-7), indexed in Pubmed: [24816725](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24816725/).
45. NCT03256344. <https://clinicaltrials.gov> (18 listopada 2022).
46. Murad JM, Graber DJ, Sentman CL. Advances in the use of natural receptor- or ligand-based chimeric antigen receptors (CARs) in haematologic malignancies. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2018; 31(2): 176–183, doi: [10.1016/j.beha.2018.03.003](https://doi.org/10.1016/j.beha.2018.03.003), indexed in Pubmed: [29909918](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29909918/).
47. NCT03152435. <https://clinicaltrials.gov> (18 listopada 2022).

**Marek Gelej^{1,2}, Barbara Radecka^{1,2}, Monika Kotyla^{3,4}, Weronika Radecka⁵,
Tomasz Kubiowski^{3,4}**

¹Klinika Onkologii, Instytut Nauk Medycznych, Uniwersytet Opolski

²Opolskie Centrum Onkologii im. Prof. Tadeusza Koszarowskiego

³Katedra Onkologii, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

⁴Klinika Onkologii i Immunoonkologii, Szpital MSWiA w Olsztynie

⁵Studenckie Koło Naukowe „Oncos”, Instytut Nauk Medycznych, Uniwersytet Opolski

Znaczenie immunoterapii w leczeniu chorych na raka przełyku, połączenia przełykowo-żołądkowego i żołądka

Immunotherapy for gastro-esophageal cancer

Adres do korespondencji:

Lek. Marek Gelej

Klinika Onkologii, Instytut Nauk
Medycznych, Uniwersytet Opolski

e-mail: mgelej@gmail.com

STRESZCZENIE

Nowotwory przełyku, połączenia przełykowo-żołądkowego lub żołądka stanowią jedno z częściej rozpoznawanych nowotworów w Europie i na świecie. Cechują się one złym rokowaniem klinicznym, dlatego konieczne jest poszukiwanie nowych, skuteczniejszych metod ich leczenia. Dynamiczny rozwój immunoterapii opartej na inhibitorach immunologicznych punktów kontrolnych, takich jak przeciwciała blokujące białka receptorowe CTLA-4, PD-1 czy ligand dla receptora programowanej śmierci typu 1 (PD-L1) doprowadził do istotnej poprawy efektów leczenia wielu nowotworów i zainicjował szereg badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tej grupy leków u chorych na nowotwory górnego odcinka przewodu pokarmowego. W poniższej pracy przedstawiono wyniki badań, które stały się podstawą istotnych zmian w strategii leczenia chorych na raka płaskonabłonkowego przełyku (ESCC), raka gruczołowego przełyku (EAC), raka połączenia przełykowo-żołądkowego (GEJ), raka żołądka (GC) znajdujących również swoje odzwierciedlenie w zaleceniach towarzystw onkologicznych (NCCN, ASCO).

Słowa kluczowe: rak płaskonabłonkowy przełyku (ESCC), rak gruczołowy przełyku (EAC), rak połączenia przełykowo-żołądkowego (GEJ), rak żołądka (GC), immunoterapia, PD-1, CTLA-4, CPS

ABSTRACT

Cancers of the esophagus, esophageal-gastric junction or stomach are one of the most frequently diagnosed cancers in Europe and in the world. They are characterized by a poor clinical prognosis, hence it is necessary to look for new, more effective methods of their treatment. The dynamic development of immunotherapy based on immune checkpoint inhibitors such as antibodies blocking receptor proteins CTLA-4, PD-1 or ligand for the programmed death receptor 1 (PD-L1) has led to a significant improvement in the effects of treatment of many cancers and initiated a number of studies evaluating the effectiveness and safety of immunotherapy in patients diagnosed with upper gastrointestinal cancer. The following paper presents the results of research that have become the basis for significant changes in the treatment strategy of patients with esophageal cell squamous carcinoma (ESCC), esophageal adenocarcinoma (EAC), adenocarcinoma of the esophagogastric junction (GEJ), gastric cancer, which are also reflected in the recommendations of oncological societies (NCCN, ASCO).

Key words: esophageal cell squamous carcinoma (ESCC), esophageal adenocarcinoma (EAC), adenocarcinoma of the esophagogastric junction (GEJ), gastric cancer, immunotherapy, PD-1, CTLA-4, CPS

Copyright © 2023 Via Medica

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2023; 9, 1: 29-40

Epidemiologia i etiologia

Rak przełyku

Rak przełyku jest ósmym najczęściej występującym na świecie nowotworem i stanowi szóstą najczęstszą przyczynę zgonów z powodu raka [1]. Częściej występuje u mężczyzn (od 2 do 8 razy w różnych strefach geograficznych) [2]. Z biologicznego punktu widzenia w przełyku mamy do czynienia z co najmniej dwoma różnymi nowotworami. Rak płaskonabłonkowy przełyku (ESCC, *esophageal squamous cell carcinoma*), to nowotwór, który pod względem zaburzeń molekularnych jest zbliżony do raków płaskonabłonkowych rejonu głowy i szyi. Raki gruczołowe przełyku (EAC, *esophageal adenocarcinoma*), a także połączenia przełykowo-żołądkowego (GEJ, *gastroesophageal junction*), molekularnie odpowiadają jednemu z 4 podtypów raka żołądka — podtypowi z niestabilnością chromosomalną. Najbardziej rozpowszechniony na całym świecie jest ESCC, aczkolwiek w krajach rozwiniętych dynamicznie wzrasta udział EAC [3]. Wynika to ze zmieniającej się ekspozycji na czynniki ryzyka. Dla ESCC są to: niski status społeczno-ekonomiczny, spożycie tytoniu, alkoholu, gorących napojów i nitrozoamin oraz niedobory witamin: C, E i kwasu foliowego [4]. W odniesieniu do EAC czynniki ryzyka obejmują przełyk Barretta, refluks żołądkowo-przełykowy, otyłość i spożycie tytoniu [5]. Jak dotąd nie ustalono wytycznych w zakresie badań przesiewowych w celu wczesnego wykrywania raka przełyku i brakuje dowodów naukowych dla ustalenia takich wytycznych. Rak przełyku charakteryzuje się wysoką śmiertelnością i złym rokowaniem. Odsetki 5-letnich przeżyć nie przekraczają 20%, a mediana przeżycia ogólnego (OS, *overall survival*) chorych na ESCC wynosi około 9 miesięcy, a EAC — 11 miesięcy [6]. W chwili rozpoznania przerzuty odległe stwierdza się u około 40% chorych, a mediana OS w tej grupie chorych nie przekracza pół roku. Opublikowane w ostatnich latach wyniki badań klinicznych stały się podstawą do zmiany paradygmatu leczenia raka przełyku.

Rak połączenia przełykowo-żołądkowego

W ostatnich dziesięcioleciach częstość występowania dystalnej części raka żołądka (GC, *gastric cancer*) zmniejszyła się w krajach zachodnich, podczas gdy częstość występowania gruczolakoraka GEJ wyraźnie wzrosła [7]. W Stanach Zjednoczonych częstość występowania raków GEJ wzrasta o 4–10% rocznie od lat 70. XX wieku [8]. Ten rosnący trend należy jednak interpretować ostrożnie z uwagi na trudności w uzyskaniu spójnych danych epidemiologicznych na temat występowania raka GEJ, co wynika z niejednorodnej definicji tego nowotworu. Przez wiele lat raki GEJ były klasyfikowane jako rak przełyku lub żołądka, a nawet „nieokreślone”,

co uwzględniano w Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób Onkologicznych Światowej Organizacji Zdrowia. Pomimo wyodrębnienia tej lokalizacji nadal istnieją kontrowersje w jej definiowaniu, a raki w tej lokalizacji bywają określane jako raki dolnego przełyku czy wpustu.

W krajach azjatyckich definicja GEJ opiera się o klasyfikację Nishi, według której region GEJ definiuje się jako obszar w odległości 2 cm powyżej i poniżej linii Z. Uwzględnia ona nie tylko gruczolakoraka, ale także raka płaskonabłonkowego. W krajach zachodnich szerokie zastosowanie znalazła klasyfikacja Siewerta, zgodnie z którą za raki GEJ uważa się gruczolakoraki z epicentrum zlokalizowanym w odległości 5 cm powyżej lub poniżej anatomicznego wpustu [9]. Klasyfikacja gruczolakoraków GEJ według Siewerta obejmuje:

- typ I: 1–5 cm powyżej wpustu, to gruczolakorak dystalnego przełyku (prawie taki sam jak gruczolakorak przełyku); rozwija się zazwyczaj na podłożu metaplazji jelitowej (przełyk Barretta) i nacieka połączenie przełykowo-żołądkowe;
 - typ II: rak wpustu, którego środek jest pomiędzy 1 cm powyżej i 2 cm poniżej wpustu; rozwija się na podłożu nabłonka wpustu lub metaplazji jelitowej;
 - typ III: 2–5 cm poniżej wpustu; guz podwpustowy naciekający połączenie przełykowo-żołądkowe [10].
- Gruczolakorak przełyku Barretta jest rakiem, który zazwyczaj odpowiada rakowi GEJ typu II według Siewerta.

Zgodnie z najnowszą, 8. edycją klasyfikacji TNM (*tumor, node, metastases*) *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) nowotwory naciekające połączenie przełykowo-żołądkowe z epicentrum guza zlokalizowanym do 2 cm poniżej anatomicznego wpustu są stopniowane i traktowane jak raki przełyku, natomiast w przypadku epicentrum guza zlokalizowanym poniżej 2 cm jak raki żołądka [11].

Do czynników zwiększających ryzyko zachorowania na GEJ należy choroba refluksowa przełyku (GERD, *gastroesophageal reflux disease*), przepuklina rozworu przełykowego, otyłość, palenie tytoniu [12, 13]. Płeć męska i wiek są również uważane za czynniki ryzyka gruczolakoraka GEJ, aczkolwiek częstość występowania choroby u kobiet i mężczyzn różni się w poszczególnych typach według Siewerta (stosunek mężczyzn do kobiet wynosił 10,7 w typie I, 4,9 w typie II i 2,2 w typie III) [14].

Dokładna definicja raków GEJ ma znaczenie nie tylko epidemiologiczne. Raki GEJ mają inną biologię i rokowanie niż raki przełyku i żołądka. Zróżnicowanie występuje także w obrębie raków GEJ; wiadomo, że raki typu Siewert II i III mają lepsze rokowanie niż Siewert I [15]. Raki GEJ charakteryzują się dużą agresywnością, a z racji lokalizacji szybkim ogólnoustrojowym rozprzestrzenianiem zarówno w obszarze klatki piersiowej, jak i jamy brzusznej. Choroba jest zazwyczaj rozpoznawana w zaawansowanym stadium.

Rak żołądka

Rak żołądka to piąty najczęściej występujący na świecie nowotwór, który stanowi trzecią najczęstszą przyczynę zgonów z powodu raka [16]. Mężczyźni chorują około 2-krotnie częściej niż kobiety.

Zachorowalność na GC i śmiertelność są bardzo zróżnicowane w zależności od regionu geograficznego, niemniej jednak na całym świecie obserwuje się zmniejszenie zachorowalności w ciągu ostatnich 50 lat. Zmiany te przypisuje się większej dostępności świeżych owoców i warzyw oraz zmniejszeniu spożycia marynowanych warzyw i wędzonego mięsa [17]. Aż 90% przypadków GC (z wyłączeniem wpustu) można przypisać zakażeniom *Helicobacter pylori*. Podczas gdy postępy w zapobieganiu i leczeniu zakażenia *H. pylori* zmniejszyły ogólną częstość występowania GC, przyczyniły się również do wzrostu częstości występowania raka wpustu (ok. 7-krotny wzrost w ciągu ostatnich dziesięcioleci) [18].

Lepsze zrozumienie etiologii i czynników ryzyka choroby może pomóc w osiągnięciu konsensusu w podejściu do zakażenia *H. pylori*. Modyfikacja diety, zaprzestanie palenia tytoniu, ograniczenie spożycia alkoholu i ćwiczenia wydają się obecnie najskuteczniejszymi sposobami zapobiegania GC. W niektórych krajach (np. Japonia, Korea Południowa, Chile, Wenezuela) wprowadzono programy populacyjnych badań przesiewowych. Programy takie obejmują głównie badania radiologiczne z kontrastem i endoskopię [19]. Podejmowane są także próby oznaczania poziomu pepsynogenu w surowicy czy badań serologicznych w kierunku zakażenia *H. pylori*, jednak jest to przedmiotem kontrowersji i brak dowodów na skuteczność takich metod.

Osobom z rodzinną historią GC lub chorem na inwazyjnego zrazikowego raka piersi rozpoznanego przed 50. rokiem życia, zaleca się badania genetyczne pod kątem mutacji w genie *CDH1*, kodującym E-kadherynę, które to mutacje, znacznie zwiększają ryzyko zachorowania na GC [20]. Pojawiają się nawet sugestie, aby nosicielom mutacji w genie *CDH1* zalecać profilaktyczne usunięcie żołądka. Zespół Lyncha również wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na GC [21].

Oznaczenie ekspresji PD-L1

Białka immunologicznych punktów kontrolnych, szczególnie PD-L1 (*ligand for the programmed death receptor 1*) i PD-1, odgrywają kluczową rolę w regulacji intensywności i czasu trwania odpowiedzi immunologicznej, zapobiegając rozwojowi autoimmunizacji. Białka te odgrywają również istotną rolę w unikaniu przez komórki nowotworowe przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej [22]. Interakcja PD-L1 na komórce nowotworowej i PD-1 na powierzchni limfocytów T

cytotoksycznych prowadzi do supresji tych ostatnich. Nadmierna ekspresja PD-L1, obserwowana w procesie progresji wielu nowotworów pozwala na ucieczkę spod immunologicznego nadzoru. Leki blokujące PD-1 lub PD-L1 mogą specyficznie blokować interakcję PD-1 i PD-L1, a tym samym zwiększać przeciwnowotworową odpowiedź immunologiczną gospodarza i hamować wzrost guza.

Ekspresja PD-L1 na komórce nowotworowej czy na komórkach prezentujących antygen jest potencjalnym czynnikiem predykcijnym odpowiedzi na immunoterapię. Ekspresja ta może być rozpoznawana i mierzona za pomocą różnych dostępnych technik diagnostycznych [np. test immunoenzymatyczny — PD-L1-ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), test western blot, NGS (*next-generation sequencing*)] [23]. Obecnie szeroko stosowanym, praktycznym i ekonomicznym podejściem jest oznaczanie ekspresji PD-L1 w guzie metodą immunohistochemiczną (IHC, *immunohistochemistry*) [24].

W badaniach rejestracyjnych inhibitorów PD-1 lub PD-L1 łączono specyficzne leki ze specyficznymi testami diagnostycznymi, oceniając ekspresję PD-L1 na komórkach nowotworowych, komórkach odpornościowych w podścielisku guza nowotworowego lub takich i takich. Obecnie dostępnych jest kilka testów IHC do oznaczania ekspresji PD-L1. Większość z nich została opracowana jako towarzyszący test diagnostyczny do leczenia w badaniach klinicznych. Testy wykorzystują unikalne przeciwciała (22C3, 28-8, SP263, SP142) i platformy barwienia (Dako i Ventana), a także różne sposoby punktacji i różne kliniczne progi do określenia pozytywnej ekspresji PD-L1 [25]. To zróżnicowanie, a także duża zmienność ekspresji PD-L1 w różnych nowotworach wywołały pewne kontrowersje w zakresie predykcyjnej wartości oznaczania PD-L1. W niektórych nowotworach wykazano wysoką zgodność pomiędzy różnymi testami, co mogłoby sugerować możliwość ich zamiennego stosowania, jednak obecnie nie jest to powszechnie zalecane. Opracowanie jednorodnej, klinicznie istotnej i powtarzalnej metody oceny PD-L1 jest kluczowe dla identyfikacji chorych do leczenia inhibitorami PD-1/PD-L1, może bowiem znacznie obniżyć koszty diagnostyki oraz skrócić jej czas [26, 27].

Komórki nowotworowe, które wykazują wybarwienie błonowe o dowolnej intensywności, są uważane za PD-L1-dodatnie. W komórkach odpornościowych związanych z nowotworem za pozytywne uznaje się zarówno barwienie błonowe, jak i cytoplazmatyczne [28].

W badaniach u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca stosowano test IHC 22C3, w którym obliczono odsetek wybarwionych komórek nowotworowych (TPS, *tumor proportion score*) [29]. Nie uwzględniano w tych oznaczeniach komórek immunokompetentnych naciekających podścielisko guza. Wynik TPS oblicza się na podstawie liczby komórek nowotworowych PD-L1-

-dodatnich podzielonej przez całkowitą liczbę wszystkich żywych komórek nowotworowych pomnożoną przez 100. Oznaczanie ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych bywa także określane jako wskaźnik TC (*tumor cell*), który również oznacza odsetek komórek nowotworowych PD-L1-dodatnich w odniesieniu do wszystkich żywych komórek nowotworowych na szkiełku [30].

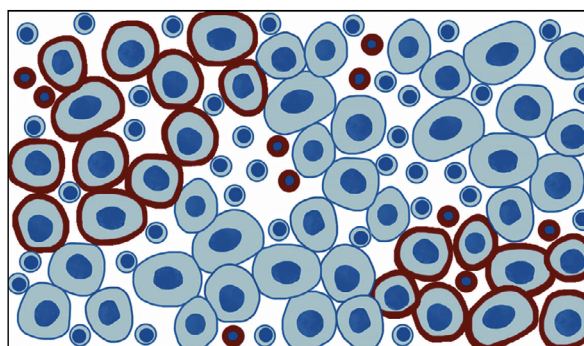
W kolejnych badaniach, u chorych na GC i inne nowotwory TPS/TC okazał się mniej skuteczny w identyfikowaniu chorych odpowiadających na leczenie. Co więcej, wykazano, że barwienie PD-L1 zarówno na komórkach nowotworowych, jak i komórkach immunokompetentnych podścieliska lepiej koreluje w niektórych nowotworach z odpowiedzią na leczenie. Dlatego opracowano metodę oceny ekspresji PD-L1 na obu rodzajach komórek w jednym obszarze. Taki sposób oceny nazwano łącznym wynikiem pozytywnym (CPS, *combined positive score*) i umożliwia on kwantyfikację komórek nowotworowych i odpornościowych w jednej ocenie [31]. Łączny wynik pozytywny oblicza się na podstawie liczby komórek PD-L1-dodatnich, w tym komórek nowotworowych, limfocytów i makrofagów podzielonych przez całkowitą liczbę żywych komórek nowotworowych pomnożonych przez 100. Tak więc w przypadku CPS można uzyskać wynik większy niż 100.

Trzecia metoda ocenia ekspresję PD-L1 wyłącznie w komórkach immunologicznych naciekających nowotwór (IC, *immune cell*) — limfocytach, makrofagach, granulocytach, komórkach dendrytycznych czy komórkach plazmatycznych, jako odsetek obszaru guza zajmowanego przez PD-L1 dodatnie komórki o dowolnej intensywności. Ten ostatni sposób oceny

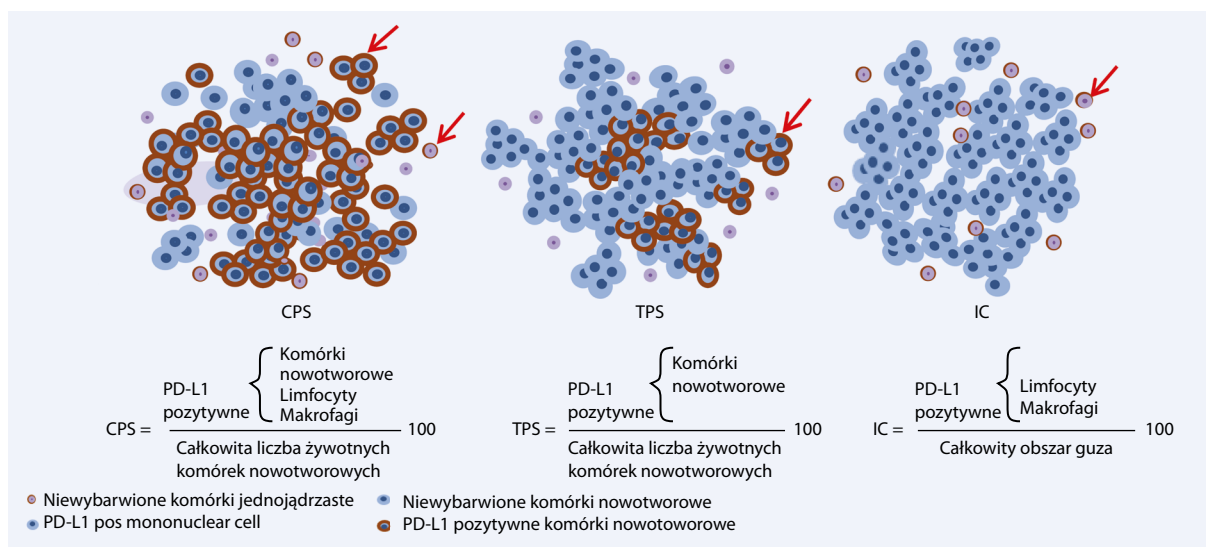
nie jest stosowany w diagnostyce chorych na nowotwory przewodu pokarmowego. Opisane różnice przedstawiono graficznie na rycinach 1 i 2 [32, 33].

Immunoterapia w leczeniu chorych na raka przełyku, połączenia przełykowo-żołądkowego i żołądka

Historycznie leczenie zaawansowanego raka przełyku i żołądka traktowano w jednakowy sposób. Z tego powodu do badań klinicznych dotyczących immunoterapii włączano zróżnicowaną populację chorych — z rozpoznaniem zarówno ESCC, EAC, GEJ, GC. Analiza wyników tych badań stwarza trudności i powoduje, iż



Rycina 1. Schematyczne oznaczenie ekspresji PD-L1 (*ligand for the programmed death receptor 1*) na komórkach nowotworowych (duże komórki z wybarwieniem błony) i komórkach immunokompetentnych naciekających guz (małe komórki w wybarwieniu błonowym i cytoplazmatycznym) [32]



Rycina 2. Sposoby kalkulacji wskaźników ekspresji PD-L1 (*ligand for the programmed death receptor 1*) — łączny wynik pozytywny CPS, odsetek wybarwionych komórek nowotworowych (TPS) i komórki immunologiczne naciekające nowotwór (IC) [33]; CPS (*combined positive score*) — łączny wynik pozytywny; TPS (*tumor proportion score*) — odsetek wybarwionych komórek nowotworowych; IC (*immune cell*) — komórki immunologiczne naciekające nowotwór

całościowy obraz leczenia immunologicznego wydaje się niezwykle skomplikowany. Z tego również powodu nie jest możliwe oddzielne omówienie wyników badań klinicznych dotyczących immunoterapii raka przełyku i raka żołądka. Dla usystematyzowania tematu oddzielnie omówione zostaną badania kliniczne dotyczące przede wszystkim ESCC. Badania kliniczne, które dotyczyły GC, ale rekrutowały również chorych na EAC i GEJ, zostaną opisane oddzielnie.

Immunoterapia w leczeniu chorych na raka przełyku

Badanie CheckMate 648 obejmowało 970 nieleczonej wcześniej chorych na miejscowo zaawansowanego, nawrotowego lub przerzutowego ESCC. Chorzy, niezależnie od ekspresji PD-L1, otrzymywali losowo przydzielone leczenie: niwolumabem (240 mg co 2 tygodnie) z chemioterapią (cisplatyna 80 mg/m² dzień 1, 5-fluorouracyl 800 mg/m² dzień 1–5); niwolumabem (3 mg/kg m.c. co 2 tygodnie) z ipilimumabem (1 mg/kg m.c. co 6 tygodni) lub wyłączną chemioterapię w schemacie j.w. U 49% leczonych potwierdzono ekspresję PD-L1 na komórkach nowotworowych $\geq 1\%$ [34].

Dodanie niwolumabu do chemioterapii pozwoliło znamienne wydłużyć medianę czasu całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*), w stosunku do wyłącznej chemioterapii (13,2 mies. vs. 10,7 mies.) oraz obniżyć ryzyko zgonu [HR (*hazard ratio*) = 0,74; 95% CI (*confidence interval*) 0,58–0,96] w całej badanej populacji. Największą korzyść odniosła podgrupa chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (odpowiednio 15,4 mies. vs. 9,1 mies., HR = 0,54; 95% CI 0,37–0,80). Zastosowanie skojarzonej immunoterapii niwolumabem z ipilimumabem w porównaniu z chemioterapią także skutkowało znamienne dłuższą medianą OS (12,7 mies. vs. 10,7 mies.) i zmniejszeniem ryzyka zgonu (HR = 0,78; 95% CI 0,62–0,98) w całej populacji oraz w podgrupie PD-L1 $\geq 1\%$ (odpowiednio 13,7 mies. vs. 9,1 mies., HR = 0,64; 95% CI 0,46–0,90). Jednocześnie wyłączna immunoterapia wiązała się większym ryzykiem pierwotnej oporności na leczenie oraz wczesniej progresji i zgonu [35]. Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, *objective response rate*) był najwyższy w podgrupie leczonych niwolumabem z chemioterapią (w porównaniu ze skojarzoną immunoterapią i chemioterapią — odpowiednio 53%, 35% i 20%). Nie stwierdzono korzyści z zastosowania immunoterapii w zakresie PFS i OS u chorych bez ekspresji PD-L1. Przeprowadzono również retrospektywną analizę wyników leczenia na podstawie wskaźnika CPS. U większości chorych (824 z 906) stwierdzono CPS ≥ 1 . Najlepsze wyniki osiągnięto w podgrupie CPS ≥ 10 . Działania niepożądane w stopniu 3. i 4. występowały częściej podczas leczenia niwolumabem z chemioterapią w porównaniu z chemioterapią i skojarzoną immunoterapią (odpo-

wiednio 47% vs. 36% vs. 32%) i częściej też prowadziły do zakończenia leczenia (odpowiednio 34% vs. 19% vs. 18%). Być może ma to związek z faktem, że leczenie niwolumabem z chemioterapią trwało najdłużej (odpowiednio 5,7 mies. vs. 3,4 mies. vs. 2,8 mies.). Na podstawie tego badania dwie terapie skojarzone — niwolumab w połączeniu z ipilimumabem oraz niwolumab w połączeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny — zostały zarejestrowane przez Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*) do leczenia pierwszej linii chorych na zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami ESCC, z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$. Należy wspomnieć, że amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) zarejestrowała niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem lub chemioterapią dla wymienionej grupy chorych niezależnie od ekspresji PD-L1.

Badanie KEYNOTE-590 stało się podstawą do rejestracji leczenia pembrolizumabem w raku przełyku [36]. Obejmowało 749 chorych na miejscowo zaawansowanego, nawrotowego lub przerzutowego raka przełyku lub GEJ (typ 1 wg Siewerta), którzy nie byli wcześniej leczeni. Przeważali chorzy na ESCC (73%). Poziom ekspresji PD-L1 nie miał znaczenia przy włączaniu do badania. Przydzielone losowo leczenie obejmowało pembrolizumab (200 mg co 3 tyg. do 2 lat) z chemioterapią (cis-platyna 80 mg/m² dzień 1, 5-fluorouracyl 800 mg/m² dzień 1–5 do 6 cykli) lub wyłączną chemioterapię według schematu j.w. U 51% chorych stwierdzono w tkance guza ekspresję PD-L1 według CPS ≥ 10 . Wskaźnik CPS nie był czynnikiem stratyfikującym, jednak uwzględniono w planie statystycznym badania analizę podgrup na podstawie wartości CPS ≥ 10 .

Dodanie immunoterapii znamienne poprawiło wskaźniki przeżycia w porównaniu do wyłącznej chemioterapii. Uzyskano wydłużenie mediany OS (z 9,8 do 12,4 mies., HR = 0,73; 95% CI 0,62–0,83) i PFS (z 5,8 do 6,3 mies., HR = 0,65; 95% CI 0,55–0,76). Odnotowano również zwiększenie ORR (z 29 do 45%). Na wydłużenie mediany OS wpłynęły przede wszystkim wyniki chorych na ESCC (mediana OS 12,6 mies. vs. 9,8 mies., HR = 0,73; 95% CI 0,61–0,88), przy czym największą korzyść z dodania immunoterapii odnieśli chorzy na ESCC z wartością CPS $\geq 10\%$ (mediana OS 13,9 mies. vs. 8,8 mies., HR = 0,57; 95% CI 0,43–0,75). Mniejszy, ale znamienny zysk zaobserwowano u wszystkich chorych CPS $\geq 10\%$ niezależnie od typu histologicznego (mediana OS 13,5 mies. vs. 9,4 mies., HR = 0,64; 95% CI 0,51–0,80). Nie wykazano korzyści z dodania immunoterapii w podgrupach chorych na: raka gruczołowego (HR = 0,74; 95% CI 0,54–1,02), ESCC z CPS < 10 (HR = 0,99; 95% CI 0,74–1,32) oraz wszystkich z CPS < 10 (HR = 0,86; 95% CI 0,68–1,10). Częstość występowania działań niepożądanych w stopniu 3. i 4. była podobna w obu ramionach (86% w ramieniu badanym i 83% w kontrolnym).

Na podstawie tego badania pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny został zarejestrowany przez EMA i jest wskazany w leczeniu pierwszej linii chorych na miejscowo zaawansowanego raka przełyku nieoperacyjnego lub z przerzutami lub HER-2 (*human epidermal growth factor receptor 2*) ujemnego gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego, z CPS ≥ 10 . Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków zarejestrowała pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią dla wymienionej grupy chorych niezależnie od stopnia ekspresji CPS.

Skuteczność immunoterapii w skojarzeniu z chemioterapią w paliatywnym leczeniu pierwszej linii chorych na ESCC została potwierdzona kolejnymi badaniami klinicznymi z zastosowaniem innych cząsteczek anty-PD-1. Kamrelizumab, tislelizumab, sintilimab, toripalimab w populacji azjatyckiej wykazały wyniki porównywalne do wyników wcześniej przedstawionych badań [37–40]. Potwierdzono również efektywność kojarzenia immunoterapii ze schematami chemioterapii opartej na pochodnych platyny i paklitakselu. Wyniki analiz skuteczności leczenia w zależności od ekspresji PD-L1 uniemożliwiały jednoznaczny interpretację.

Immunoterapia może mieć swoje zastosowanie również na późniejszym etapie leczenia paliatywnego. Badanie III fazy KEYNOTE-181 przeprowadzono w grupie 628 chorych na miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego lub przerzutowego ESCC (64%), EAC, raka GEJ (typ I wg Siewerta) niezależnie od ekspresji PD-L1 (u 35% chorych stwierdzono wartość CPS ≥ 10) z progresją po pierwszej linii leczenia. Chorych przydzielono losowo do leczenia pembrolizumabem (200 mg co 3 tyg. do 2 lat) lub jednolekową chemioterapią (irynotekan, paklitaksel lub docetaksel) [41]. Wynik badania był negatywny — nie wykazano przewagi immunoterapii nad chemioterapią w zakresie OS w ogólnej populacji. Stwierdzono natomiast wydłużenie mediany OS w niezaplanowanej i retrospektywnej analizie podgrupy chorych na ESCC z CPS ≥ 10 (9,3 mies. wobec 6,7 mies. u leczonych chemioterapią, HR = 0,64; 95% CI 0,46–0,90) oraz ponad 2-krotnie wyższy odsetek przeżyć 12-miesięcznych (odpowiednio 43% vs. 20%). Nie wykazano przewagi pembrolizumabu w podgrupie chorych na raka gruczołowego i ESCC z CPS < 10 . U chorych leczonych pembrolizumabem odnotowano mniej ciężkich działań niepożądanych — 18% vs. 41%.

Pembrolizumab nie uzyskał rejestracji przez EMA, natomiast FDA zarejestrowała lek w leczeniu drugiej i kolejnych linii chorych na zaawansowanego lub przerzutowego ESCC z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 10). Według zaleceń *European Society of Medical Oncology* (ESMO) pembrolizumab może być opcją w tej podgrupie chorych, jeżeli wcześniej nie otrzymali oni immunoterapii.

W badaniu III fazy ATTRACTION-3 porównano leczenie niwolumabem (240 mg co 2 tygodnie) z jednolekową chemioterapią (docetaksel lub paklitaksel)

u chorych na miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego ESCC z progresją po co najmniej jednej linii leczenia zawierającej pochodne platyny i fluoropirymidynę. Chorzy byli kwalifikowani niezależnie od ekspresji PD-L1 (u około połowy chorych wynosiła ona $\geq 1\%$) [42]. Zastosowanie niwolumabu wiązało się z wydłużeniem mediany OS w porównaniu z chemioterapią (10,9 mies. vs. 8,4 mies., HR = 0,77; 95% CI 0,62–0,96), niemal podwojeniem odsetka przeżyć 3 letnich — odpowiednio 15,3% vs. 8,7% i rzadszym występowaniem ciężkich działań niepożądanych — odpowiednio 18% vs. 63%. Ekspresja PD-L1 nie miała wpływu na skuteczność immunoterapii, natomiast analizy względem wartości wskaźnika CPS nie przedstawiono [43].

Na podstawie tych wyników niwolumab w monoterapii został zarejestrowany przez EMA i FDA do leczenia chorych na zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami ESCC po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej, opartej na fluoropirymidynie i pochodnych platyny.

Opublikowano również pierwsze pozytywne wyniki dotyczące leczenia radykalnego tej choroby, a w toku są kolejne perspektywne próby kliniczne. Wynik badania CheckMate 577 wykazał skuteczność niwolumabu w leczeniu adjuwantowym chorych na raka przełyku z chorobą resztkową po wcześniejszej radiochemioterapii [44]. Do badania włączono 794 chorych na raka przełyku (60%) lub GEJ (40%). Tylko 30% stanowili chorzy na raka płaskonabłonkowego. Chorych przydzielono losowo do leczenia niwolumabem (240 mg co 2 tygodnie przez 1 rok) lub placebo. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był czas wolny od nawrotu choroby (DFS, *disease-free survival*). Zastosowanie niwolumabu spowodowało podwojenie mediany czasu DFS (22,4 mies. vs. 11 mies., HR = 0,69; 95% CI 0,56–0,86). Tylko 9% chorych nie ukończyło rocznego leczenia immunoterapią z powodu działań niepożądanych. Korzyść z leczenia była niezależna od typu histopatologicznego, lokalizacji guza i ekspresji PD-L1. Z uwagi na zbyt krótki okres obserwacji i nieosiągniętą liczbę wymaganych zdarzeń brakuje danych dotyczących OS.

Zarówno EMA i FDA zarejestrowały niwolumab w leczeniu uzupełniającym chorych na raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej neoadjuwantowej radiochemioterapii i operacji. Trwa badanie z zastosowaniem immunoterapii po radykalnej radiochemioterapii u chorych na płaskonabłonkowego raka przełyku (KEYNOTE-975, NCT04210115).

Immunoterapia w leczeniu chorych na zaawansowanego raka żołądka

Efekt kliniczny i bezpieczeństwo stosowania niwolumabu w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka gruczołowego górnego odcinka przewodu pokarmowego (GC 69%, GEJ 18% i EAC 12%) oceniono

w trójramiennym badaniu CheckMate 649 obejmującym 2031 chorych otrzymujących (w zależności od wyniku randomizacji) niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX/XELOX, chemioterapię lub wyłączną immunoterapię opartą na skojarzeniu niwolumabu z ipilimumabem [45]. Nadekspresja receptora HER2 była kryterium wykluczającym. Do badania kwalifikowano pacjentów niezależnie od ekspresji PD-L1, przy czym stanowił on czynnik stratyfikujący (PD-L1 $\geq 1\%$ vs. PD-L1 $< 1\%$). Jako końcowy punkt badania wyznaczono PFS i OS w podgrupie chorych z ekspresją PD-L1 wyrażoną wartością wskaźnika CPS ≥ 5 (60% ogółu badanej populacji). Badanie było pozytywne w zakresie obu punktów końcowych. Dodanie niwolumabu do chemioterapii u chorych z CPS ≥ 5 wiązało się z wydłużeniem mediany PFS z 6 do 7,7 miesiąca (HR = 0,68; 95% CI 0,56–0,81) i mediany OS z 11,1 do 14,4 miesiąca (HR = 0,70; 95% CI 0,61–0,81). Przełożyło się to na zwiększenie odsetka przeżyć 2-letnich z 19% do 31%. W całej populacji chorych zaobserwowano wydłużenie mediany OS z 11,6 do 13,8 miesiąca (HR = 0,79; 95% CI 0,71–0,88). W niezaplanowanej analizie podgrup nie wykazano natomiast korzyści z dodania immunoterapii w podgrupie CPS < 5 (mediana OS 12,4 mies. vs. 12,3 mies.; HR = 0,94; 95% CI 0,79–1,11) oraz CPS < 10 (mediana OS 12,4 vs. 12,5 mies., HR = 0,91; 95% CI 0,78–1,06). Leczenie wyłącznie immunoterapią w porównaniu z chemioterapią nie wpłynęło na wydłużenie mediany OS w całej badanej populacji jak i w podgrupie CPS ≥ 5 . Profil bezpieczeństwa stosowanych terapii nie odbiegał istotnie od tych znanych z badań wcześniejszych. Niepożądane działania w stopniu 3. lub 4. według klasyfikacji *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) związane z leczeniem występowały u 60% leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią, 45% chorych otrzymujących wyłączną chemioterapię oraz 38% chorych leczonych wyłącznie immunoterapią i były przyczyną zakończenia leczenia u odpowiednio 38%, 26% i 22% chorych [46]. Badanie te stało się podstawą do zarejestrowania przez EMA niwolumabu w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny do leczenia pierwszej linii chorych na HER-2 ujemnego, zaawansowanego lub z przerzutami EAC, raka GEJ lub GC z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 . Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków zarejestrowała niwolumab w tym samym wskazaniu niezależnie od ekspresji PD-L1.

Skuteczność skojarzenia chemioterapii CAPOX/SOX z niwolumabem oceniono także w badaniu ATTRACTION-4 adresowanym do chorych populacji azjatyckiej z rozpoznaniem nieresekcyjnym, zaawansowanym lub nawrotnym, HER2-ujemnym GC lub rakiem GEJ [47]. Zastosowanie chemioimmunoterapii w porównaniu z wyłączną chemioterapią prowadziło do wydłużenia mediany PFS 10,4 vs. 8,3 miesiąca

(HR = 0,68; 95% CI 0,51–0,90), pozostając bez wpływu na OS. Stwierdzenie ekspresji PD-L1 nie było warunkiem koniecznym dla włączenia do badania. Ekspresję PD-L1 oceniano jedynie na komórkach nowotworowych, a wskaźnik TPS nie miał wpływu na uzyskane wyniki. W założeniach statystycznych badania nie zaplanowano analizy na podstawie biomarkera CPS. Może to sugerować, że w rakach gruczołowych górnego odcinka przewodu pokarmowego wskaźnik TPS/TC jest mniej skuteczny niż CPS w identyfikowaniu chorych odpowiadających na leczenie.

Efekt stosowania pembrolizumabu w leczeniu pierwszej linii chorych na zaawansowanego raka GEJ lub GC poddano ocenie również w badaniu KEYNOTE-062, w którym 763 chorych z CPS ≥ 1 przydzielano losowo do leczenia pembrolizumabem w monoterapii, w skojarzeniu z chemioterapią (cisplatyna+5Fu/kapecytabina) lub wyłącznej chemioterapii [48]. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił OS i PFS u chorych z CPS ≥ 1 lub CPS ≥ 10 . Zastosowanie pembrolizumabu w monoterapii pozwoliło, w porównaniu z wyłączną chemioterapią, uzyskać porównywalną medianę OS u chorych z CPS ≥ 1 (10,6 vs. 11,1 mies., HR = 0,91; 95% CI 0,74–1,10) oraz dłuższą u chorych z CPS ≥ 10 (37% ogółu) (odpowiednio 17,4 vs. 10,8 mies., HR = 0,69; 95% CI 0,49–0,97). Zależności tych nie analizowano pod kątem istotności statystycznej, gdyż plan badania zakładał uprzednie uzyskanie pozytywnego efektu chemioimmunoterapii, którego nie osiągnięto. Skojarzenie pembrolizumabu z chemioterapią, w porównaniu z wyłączną chemioterapią, nie poprawiło mediany OS ani u chorych z CPS ≥ 1 (12,5 vs. 11,1 mies., HR = 0,85; 95% CI 0,70–1,03), ani z CPS ≥ 10 (12,3 vs. 10,8 mies., HR = 0,85; 95% CI 0,62–1,17). Interpretacja wyników tego badania jest trudna w kontekście pozytywnego wyniku badania CheckMate 649, które przeprowadzono w podobnej populacji. Różnice mogą być wypadkową kilku czynników, wśród których wymienia się: zastosowanie innych schematów chemioterapii w tych badaniach, większy odsetek chorych leczonych immunoterapią w drugiej linii w badaniu KEYNOTE-062, wreszcie wysoki odsetek chorych z CPS ≥ 5 (60%) i CPS ≥ 10 (48,5%) w populacji badania CheckMate 649 w porównaniu z populacją z badania KEYNOTE-062 CPS ≥ 10 (37%). Może to wskazywać na swego rodzaju korzystny dobór próby w badaniu CheckMate 649, bowiem założenia planu statystycznego badania na podstawie analiz podobnych populacji zakładały, że odsetek (CPS ≥ 5) wyniesie około 35%. Wreszcie liczba pacjentów w badaniu CheckMate 649 była prawie 3-krotnie większa w porównaniu z badaniem KEYNOTE-062, co miało wpływ na moc statystyczną i pozwoliło na wykazanie nawet niewielkich różnic w efekcie leczenia.

W przeciwieństwie do przeciwciał anti-PD1 swojej skuteczności w leczeniu raka żołądka nie potwierdziły

przeciwciała skierowane przeciwko ligandowi receptorowego białka PD-1. W badaniu Javelin Gastric 100 oceniano podtrzymujące leczenie awelumabem po chemioterapii pierwszej linii u chorych na zaawansowanego, nieoperacyjnego, HER-2 ujemnego raka GEJ lub GC [49]. Nie wykazano korzyści w zakresie OS (mediana dla awelumabu wynosiła 10,4 mies. a dla wyłącznej chemioterapii 10,9 mies.), aczkolwiek odsetek chorych pozostających przy życiu w obserwacji 24 miesięcznej był wyższy dla awelumabu (22,1% vs. 15,5%). Awelumab, zastosowany w trzeciej linii leczenia (badanie Javelin Gastric 300) także nie był skuteczniejszy od chemioterapii według wyboru badacza [50].

W kolejnych liniach leczenia oceniono także pembrolizumab i niwolumab. W badaniu KEYNOTE-061 porównano pembrolizumab i paklitaksel u chorych ($n = 395$) na zaawansowanego raka gruczołowego GEJ i GC, wykazujących ekspresję PD-L1 $CPS \geq 1$, którzy doświadczyli progresji choroby po leczeniu pierwszej linii opartym na skojarzeniu platyny i fluoropirymidyny [51]. Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas przeżycia całkowitego oraz wolnego od progresji choroby u chorych PD-L1 dodatnich ($CPS \geq 1$). Zastosowanie pembrolizumabu w kolejnej linii leczenia w porównaniu z paklitaksem wiązało się z podobnym ORR (16 vs. 14%), zniżeniem krótszą medianą PFS (odpowiednio 1,5 vs. 4,1 mies.; $HR = 1,27$; 95% CI 1,03–1,57) i pozostało bez wpływu na medianę OS (odpowiednio 9,1 vs. 8,3 mies., $HR = 0,82$; 95% CI 0,66–1,03). Analizy *post-hoc* po 24-miesięcznej obserwacji wykazały zdecydowanie dłuższy czas trwania odpowiedzi w ramieniu z pembrolizumabem (19,1 mies. vs. 5,2 mies. dla paklitakselu) oraz podwojenie odsetka przeżyć 2-letnich (odpowiednio 19,9% vs. 8,5%). Wyniki retrospektywnej analizy wykazały, że największą korzyść kliniczną osiągnięto w podgrupach pacjentów $CPS \geq 5$ i $CPS \geq 10$. Wyniki tego badania nie wpłynęły na zmianę praktyki klinicznej.

Niwolumab zastosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia u chorych na nieresekcyjnego, nawrotowego raka GEJ lub GC okazał się skuteczniejszy niż placebo [52]. W badaniu ATTRACTION-2, z randomizacją, przeprowadzonym w populacji azjatyckiej, ORR odnotowano jedynie u chorych leczonych niwolumabem (11,2%). Mediana czasu trwania odpowiedzi była stosunkowo długa i wynosiła 9,53 miesiąca, co wpłynęło na niewielkie wydłużenie mediany OS w porównaniu z placebo (odpowiednio 5,26 vs. 4,14 mies., $HR = 0,63$; 95% CI 0,51–0,78). Podobne wyniki uzyskano, stosując w kolejnych liniach pembrolizumab. W jednoramiennym badaniu KEYNOTE-059 obejmującym 259 chorych uzyskano 11,6% ORR przy medianie czasu trwania odpowiedzi wynoszącej 8,4 miesiąca, przy czym u chorych z ekspresją PD-L1 wyniki były lepsze i wynosiły odpowiednio 15,5% i 16,3 miesiąca [53].

Trudno wyciągać jednoznaczne wnioski z wyników tych dwóch badań. Zastosowanie *placebo* w grupie

kontrolnej (ATTRACTION-2), czy też brak grupy kontrolnej (KEYNOTE-059) stawia pod znakiem zapytania to, czy immunoterapia byłaby w takiej sytuacji klinicznej skuteczniejsza niż klasyczne leki cytotoksyczne. Zalecenia ESMO nie rekomendują stosowania immunoterapii w kolejnych liniach leczenia w ogólnej populacji.

U około 10% chorych na raka żołądka stwierdza się niestabilność mikrosatelitarną (MSI, *microsatellite instability*), będącą fenotypowym odzwierciedleniem zaburzeń genów naprawy błędnie sparowanych w procesie replikacji nukleotydów (*dMMR, mismatch repair deficient*). Raka dMMR/MSI stwierdzamy częściej u chorych w I i II stopniu klinicznego zaawansowania oraz u osób starszych. W grupie po 85. roku życia rak dMMR/MSI może dotyczyć nawet do 48% chorych [54–57]. W chorobie zaawansowanej populację dMMR/MSI szacuje się na 3–7%. Retrospektywne analizy opisanych wcześniej badań klinicznych wykazały, że ta wyselekcjonowana grupa może odnieść nieporównanie większą korzyść z zastosowania immunoterapii [54]. W opisywanym powyżej badaniu KEYNOTE-062, u chorych dMMR/MSI (7,3% ogółu), leczonych pembrolizumabem odnotowano 2-krotnie wyższe ORR 65% w porównaniu z 37% u chorych leczonych wyłącznie chemioterapią. Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła w tej podgrupie 21,2 miesiąca, a mediana OS nie została osiągnięta. Odsetek przeżyć 2-letnich wyniósł 71% dla pembrolizumabu, 65% dla połączenia pembrolizumabu z chemioterapią i 26% dla wyłącznej chemioterapii [54]. Dane te sugerują, że u chorych dMMR/MSI dodanie chemioterapii do leczenia immunologicznego nie przynosi korzyści.

W badaniu CheckMate 649, pomimo rozczarowujących wyników leczenia wyłączną immunoterapią (niwolumab z ipilimumabem), chorzy dMMR/MSI (3% ogółu) wydają się odnieść największą korzyść właśnie z takiego postępowania. Zastosowanie skojarzonej immunoterapii wiązało się z ORR na poziomie 70% w porównaniu z 55% dla chemioimmunoterapii. Mediana OS dla skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem nie została osiągnięta ($HR = 0,28$; 95% CI 0,08–0,92), podczas, gdy dla skojarzenia chemioterapii z niwolumabem wynosiła 38,7 miesiąca, a dla samodzielnej chemioterapii 12,3 miesiąca ($HR = 0,38$; 95% CI 0,17–0,84). Korzyść obserwowano niezależnie od wartości wskaźnika CPS [45].

Immunoterapia u chorych na raka GEJ i GC dMMR/MSI jest aktywna również w dalszych liniach leczenia. W badaniu KEYNOTE-061 (5,3% chorych dMMR/MSI) ORR dla pembrolizumabu wyniósł 46% (wobec 16% dla chemioterapii), a w badaniu KEYNOTE-059 (4% chorych dMMR/MSI) — 57,1%. Nie osiągnięto mediany PFS i OS u chorych dMMR/MSI leczonych pembrolizumabem w obu tych badaniach, a odsetki przeżyć 12-miesięcznych wynosiły odpowiednio 71% i 73% [54]. Immunoterapia pembrolizumabem została zarejestrowana przez EMA do leczenia chorych z nieoperacyjnym lub z przerzutowym GC dMMR/MSI po wcześniejszym

niepowodzeniu przynajmniej jednej linii leczenia. Leczenie immunoterapią bez zastosowania chemioterapii u chorych na raka żołądka dMMR/MSI na chwilę obecną nie doczekało się rejestracji w pierwszej linii leczenia i nie jest rekomendowane.

Wartość immunoterapii we wcześniejszych stadiach zaawansowania GC MSI/dMMR wykazano w badaniu II fazy, w którym 12-tygodniowe neoadiuwantowe leczenie niwolumabem i ipilimumabem wiązało się z uzyskaniem patomorfologicznej całkowitej odpowiedzi u 58,6% zoperowanych chorych [55].

Nowe opcje terapeutyczne oparte na kojarzeniu inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych z leczeniem ukierunkowanym

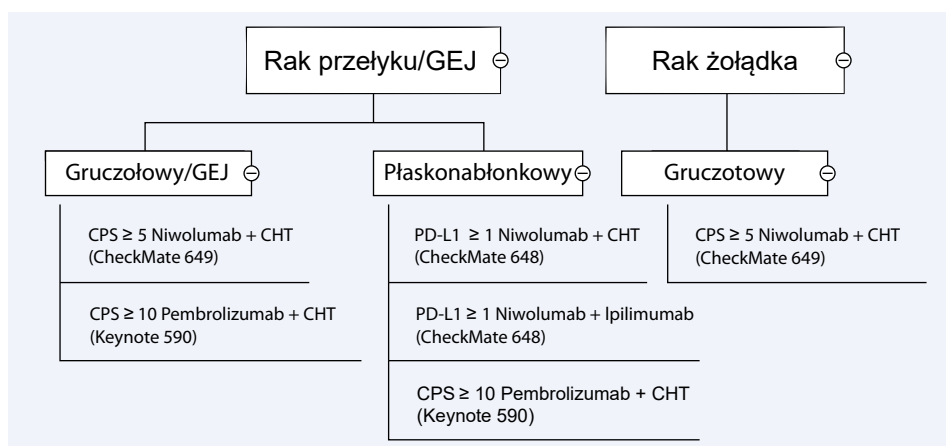
Pozytywne efekty zastosowania trastuzumabu w leczeniu chorych na zaawansowanego GC z nadekspresją HER2 stały się podstawą dla koncepcji kojarzenia terapii anty-HER2 z immunoterapią i chemioterapią. W badaniu KEYNOTE-811 poddano ocenie trójlekowe skojarzenie — trastuzumab z chemioterapią oraz pembrolizumabem/placebo. Pierwsze analizy okresowe wskazują na wyższy ORR (74,4% w ramieniu z pembrolizumabem vs. 51,9% w ramieniu z placebo), remisji całkowitych (odpowiednio 11,3% vs. 3,1%) oraz odsetka kontroli choroby (odpowiednio 95% vs. 89,3%) [58, 59].

W badaniu INTEGA oceniany jest wpływ skojarzenia trastuzumabu z niwolumabem i ipilimumabem w odniesieniu do niwolumabu kojarzonego z trastuzumabem i chemioterapią FOLFOX u chorych na HER2-dodatniego, zaawansowanego raka gruczołowego GEJ i GC [60]. Wstępne dane sugerują wydłużenie mediany PFS i OS pod wpływem leczenia z chemioterapią w porównaniu skojarzenia immunoterapii i leczenia anty-HER2 (mediana PFS

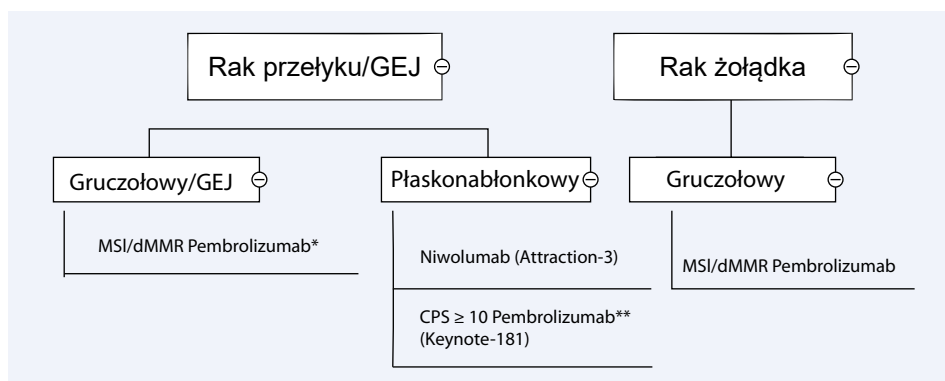
10,7 vs. 3,2 mies., mediana OS 21,8 vs. 16,4 mies.) [61]. Toczące się obecnie (faza rekrutacji) badanie DESTINY-GASTRIC 03 ocenia rolę trastuzumabu derukstekanu u chorych po progresji na trastuzumabie (część 1 badania) lub uprzednio nieleczonych terapią anty-HER2 (część 2). Interesującą koncepcją jest również kojarzenie inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych z ramucirumabem blokującym receptor VEGFR2. Efektem takiego skojarzenia ma być zwiększenie ekspresji ligandu dla receptora PD-1, zwiększenie infiltracji mikrośrodowiska guza przez limfocyty T CD8+ oraz hamowanie funkcji limfocytów T regulatorowych odpowiedzialnych za kształtowanie fenotypu immunosupresyjnego [62]. Efekt kliniczny i bezpieczeństwo skojarzenia ramucirumabu z pembrolizumabem w leczeniu pierwszej linii chorych na zaawansowanego raka gruczołowego GEJ lub GC oceniono w badaniu JVDF [63]. Pierwszorzędownym punktem końcowym było bezpieczeństwo terapii skojarzonej, drugorzędowymi zaś PFS, OS i ORR. Mediana OS w populacji 28 chorych włączonych do badania wyniosła 14,6 miesiąca i była dłuższa w grupie chorych wykazujących ekspresję PD-L1 (17,3 mies. PD-L1 dodatnich, 11,3 mies. PD-L1 ujemnych). Podobna zależność dotyczyła również PFS, którego mediana w ogólnej populacji wyniosła 5,6 miesiąca (8,6 mies. PD-L1 dodatnich, 4,3 mies. PD-L1 ujemnych). Działania niepożądane w stopniu 3. według CTCAE związane z leczeniem odnotowano u 18 chorych, przy czym najczęściej raportowano nadciśnienie tętnicze (14%) i podwyższenie poziomu transaminaz (11%). Co ważne, u żadnego z chorych nie stwierdzono powikłań w stopniu 4 lub 5 według CTCAE.

Podsumowanie

Immunoterapia znacząco zmieniła strategię leczenia chorych na ESCC, EAC, raka GEJ i GC. Znalazło to



Rycina 3. Immunoterapia raka przełyku i żołądka — pierwsza linia leczenia systemowego; GEJ (*gastroesophageal junction*) — rak połączenia przełykowo-żołądkowego; CPS (*combined positive score*) — łączny wynik pozytywny; CHT — chemioterapia; PD-L1 (*ligand for the programmed death receptor 1*) — ligand dla receptora programowanej śmierci typu 1



Rycina 4. Immunoterapia raka przełyku i żołądka — druga i kolejne linie leczenia systemowego *Brak rejestracji EMA, rekomendowane przez ESMO; **Brak rejestracji European Medicines Agency (EMA), rekomendowane przez European Society of Medical Oncology (ESMO) jako opcja; GEJ (*gastroesophageal junction*) — rak połączenia przełykowo-żołądkowego; MSI (*microsatellite instability*) — niestabilność mikrosatelitarna; dMMR (*mismatch repair deficient*) — błędnie sparowane w procesie replikacji nukleotydy; CPS (*combined positive score*) — łączny wynik pozytywny

swoje odzwierciedlenie w międzynarodowych zaleceniach eksperckich ESMO i NCCN. Liczba przedstawionych badań i ich wyniki pokazują jak bardzo skomplikowany jest to temat i jak wiele aspektów wymaga jeszcze wyjaśnień. Na rycinach 3 i 4 przedstawiono obecny stan wiedzy dotyczący leczenia immunoterapią pierwszej i kolejnej linii zaawansowanego raka przełyku i żołądka na podstawie wskazań rejestracyjnych EMA i zaleceń ESMO. Wiele interesujących badań jest nadal w toku co może doprowadzić do kolejnych zmian wytycznych.

Konflikt interesów

M.G. otrzymywał wynagrodzenia od firm Merck, Amgen, BMS, MSD, Serveier, bez związku z artykułem.
 B.R. otrzymywała wynagrodzenia od firm Merck, Amgen, BMS, MSD, Serveier, bez związku z artykułem.
 M.K. nie zgłasza konfliktu interesów.
 W.R. nie zgłasza konfliktu interesów.
 T.K. otrzymywał honoraria od firm Roche, MSD, BMS, bez związku z artykułem.

Piśmiennictwo

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(6): 394–424, doi: [10.3322/caac.21492](https://doi.org/10.3322/caac.21492), indexed in Pubmed: [30207593](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30207593/).
- Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg.* 1998; 85(11): 1457–1459, doi: [10.1046/j.1365-2168.1998.00940.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.1998.00940.x), indexed in Pubmed: [9823902](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9823902/).
- Arnold M, Laversanne M, Brown LM, et al. Predicting the Future Burden of Esophageal Cancer by Histological Subtype: International Trends in Incidence up to 2030. *Am J Gastroenterol.* 2017; 112(8): 1247–1255, doi: [10.1038/ajg.2017.155](https://doi.org/10.1038/ajg.2017.155), indexed in Pubmed: [28585555](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28585555/).
- Dong J, Thrift AP. Alcohol, smoking and risk of oesophago-gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2017; 31(5): 509–517, doi: [10.1016/j.bpg.2017.09.002](https://doi.org/10.1016/j.bpg.2017.09.002), indexed in Pubmed: [29195670](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29195670/).
- Lindkvist B, Johansen D, Stocks T, et al. Metabolic risk factors for esophageal squamous cell carcinoma and adenocarcinoma: a prospective study of 580,000 subjects within the Me-Can project. *BMC Cancer.* 2014; 14: 103, doi: [10.1186/1471-2407-14-103](https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-103), indexed in Pubmed: [24548688](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24548688/).
- Njei B, McCarty TR, Birk JW. Trends in esophageal cancer survival in United States adults from 1973 to 2009: A SEER database analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016; 31(6): 1141–1146, doi: [10.1111/jgh.13289](https://doi.org/10.1111/jgh.13289), indexed in Pubmed: [26749521](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26749521/).
- Keighley MRB. Gastrointestinal cancers in Europe. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 18 Suppl 3: 7–30, doi: [10.1046/j.0953-0673.2003.01722.x](https://doi.org/10.1046/j.0953-0673.2003.01722.x), indexed in Pubmed: [14531737](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14531737/).
- Cellini F, Morganti AG, Di Matteo FM, et al. Clinical management of gastroesophageal junction tumors: past and recent evidences for the role of radiotherapy in the multidisciplinary approach. *Radiat Oncol.* 2014; 9: 45, doi: [10.1186/1748-717X-9-45](https://doi.org/10.1186/1748-717X-9-45), indexed in Pubmed: [24499595](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24499595/).
- Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg.* 1998; 85(11): 1457–1459, doi: [10.1046/j.1365-2168.1998.00940.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.1998.00940.x), indexed in Pubmed: [9823902](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9823902/).
- Siewert JR, Stein HJ. Adenocarcinoma of the gastroesophageal junction – classification, pathology, and extent of resection. *Dis Esophagus.* 1996; 9: 173–182.
- Sbin LH, Gspdarwicz MK, Witteind CT. TNM. Klasyfikacja nowotworów złośliwych. Wydanie ósme. Via Medica, Gdańsk 2017.
- Wu AH, Tseng CC, Bernstein L. Hiatal hernia, reflux symptoms, body size, and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma. *Cancer.* 2003; 98(5): 940–948, doi: [10.1002/cncr.11568](https://doi.org/10.1002/cncr.11568), indexed in Pubmed: [12942560](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12942560/).
- Pohl H, Wrobel K, Bojarski C, et al. Risk factors in the development of esophageal adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108(2): 200–207, doi: [10.1038/ajg.2012.387](https://doi.org/10.1038/ajg.2012.387), indexed in Pubmed: [23247577](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23247577/).
- Siewert JR, Stein HJ, Feith M. Adenocarcinoma of the Esophago-Gastric Junction. *Scand J Surg.* 2016; 95(4): 260–269, doi: [10.1177/145749690609500409](https://doi.org/10.1177/145749690609500409).
- Wu A, Ji J. Adenocarcinoma of esophagogastric junction requires a clearer definition. *Transl Gastrointest Cancer.* 2013; 2: 5–9, doi: [10.3978/j.issn.2224-4778.2013.05.41](https://doi.org/10.3978/j.issn.2224-4778.2013.05.41).
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(6): 394–424, doi: [10.3322/caac.21492](https://doi.org/10.3322/caac.21492), indexed in Pubmed: [30207593](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30207593/).
- Balakrishnan M, George R, Sharma A, et al. Changing Trends in Stomach Cancer Throughout the World. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017; 19(8): 36, doi: [10.1007/s11894-017-0575-8](https://doi.org/10.1007/s11894-017-0575-8), indexed in Pubmed: [28730504](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28730504/).
- World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR). Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity and Stomach Cancer 2016. Revised 2018. World Cancer Research Fund International, London 2008.
- Hamashima C. Systematic Review Group and Guideline Development Group for Gastric Cancer Screening Guidelines. Update version of the Japanese Guidelines for Gastric Cancer Screening. *Jpn J Clin Oncol.* 2018; 48(7): 673–683, doi: [10.1093/jcco/hyy077](https://doi.org/10.1093/jcco/hyy077), indexed in Pubmed: [29889263](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29889263/).

20. Benusiglio PR, Malka D, Rouleau E, et al. CDH1 germline mutations and the hereditary diffuse gastric and lobular breast cancer syndrome: a multicentre study. *J Med Genet.* 2013; 50(7): 486–489, doi: [10.1136/jmedgenet-2012-101472](https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2012-101472), indexed in Pubmed: [23709761](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23709761/).
21. Chun N, Ford JM. Genetic testing by cancer site: stomach. *Cancer J.* 2012; 18(4): 355–363, doi: [10.1097/PPO.0b013e31826246dc](https://doi.org/10.1097/PPO.0b013e31826246dc), indexed in Pubmed: [22846738](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22846738/).
22. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012; 12(4): 252–264, doi: [10.1038/nrc3239](https://doi.org/10.1038/nrc3239), indexed in Pubmed: [22437870](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22437870/).
23. Arora S, Velichinskii R, Lesh RW, et al. Existing and Emerging Biomarkers for Immune Checkpoint Immunotherapy in Solid Tumors. *Adv Ther.* 2019; 36(10): 2638–2678, doi: [10.1007/s12325-019-01051-z](https://doi.org/10.1007/s12325-019-01051-z), indexed in Pubmed: [31410780](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31410780/).
24. Davis AA, Patel VG. The role of PD-L1 expression as a predictive biomarker: an analysis of all US Food and Drug Administration (FDA) approvals of immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer.* 2019; 7(1): 278, doi: [10.1186/s40425-019-0768-9](https://doi.org/10.1186/s40425-019-0768-9), indexed in Pubmed: [31655605](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31655605/).
25. Udall M, Rizzo M, Kenny J, et al. PD-L1 diagnostic tests: a systematic literature review of scoring algorithms and test-validation metrics. *Diagn Pathol.* 2018; 13(1): 12, doi: [10.1186/s13000-018-0689-9](https://doi.org/10.1186/s13000-018-0689-9), indexed in Pubmed: [29426340](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29426340/).
26. Ionescu DN, Downes MR, Christofides A, et al. Harmonization of PD-L1 testing in oncology: a Canadian pathology perspective. *Curr Oncol.* 2018; 25(3): e209–e216, doi: [10.3747/co.25.4031](https://doi.org/10.3747/co.25.4031), indexed in Pubmed: [29962847](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29962847/).
27. Torlakovic E, Lim HJ, Adam J, et al. „Interchangeability” of PD-L1 immunohistochemistry assays: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *Mod Pathol.* 2020; 33(1): 4–17, doi: [10.1038/s41379-019-0327-4](https://doi.org/10.1038/s41379-019-0327-4), indexed in Pubmed: [31383961](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31383961/).
28. Hutarew G. PD-L1 testing, fit for routine evaluation? From a pathologist's point of view. *Memo.* 2016; 9(4): 201–206, doi: [10.1007/s12254-016-0292-2](https://doi.org/10.1007/s12254-016-0292-2), indexed in Pubmed: [28058063](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28058063/).
29. Ribas A, Hu-Lieskovan S. What does PD-L1 positive or negative mean? *J Exp Med.* 2016; 213(13): 2835–2840, doi: [10.1084/jem.20161462](https://doi.org/10.1084/jem.20161462), indexed in Pubmed: [27903604](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27903604/).
30. Jöhrens K, Rüschoff J. The Challenge to the Pathologist of PD-L1 Expression in Tumor Cells of Non-Small-Cell Lung Cancer-An Overview. *Curr Oncol.* 2021; 28(6): 5227–5239, doi: [10.3390/curroncol28060437](https://doi.org/10.3390/curroncol28060437), indexed in Pubmed: [34940076](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34940076/).
31. Anceveski Hunter K, Socinski MA, Villaruz LC. PD-L1 Testing in Guiding Patient Selection for PD-1/PD-L1 Inhibitor Therapy in Lung Cancer. *Mol Diagn Ther.* 2018; 22(1): 1–10, doi: [10.1007/s40291-017-0308-6](https://doi.org/10.1007/s40291-017-0308-6), indexed in Pubmed: [29119407](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29119407/).
32. de Ruiter EJ, Mulder FJ, Koomen BM, et al. Comparison of three PD-L1 immunohistochemical assays in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *Mod Pathol.* 2021; 34(6): 1125–1132, doi: [10.1038/s41379-020-0644-7](https://doi.org/10.1038/s41379-020-0644-7), indexed in Pubmed: [32759978](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32759978/).
33. Sajjadi E, Venetis K, Scatena C, et al. Biomarkers for precision immunotherapy in the metastatic setting: hope or reality? *Ecancermedicalscience.* 2020; 14: 1150, doi: [10.3332/ecancer.2020.1150](https://doi.org/10.3332/ecancer.2020.1150), indexed in Pubmed: [33574895](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33574895/).
34. Doki Y, Ajani JA, Kato K, et al. CheckMate 648 Trial Investigators. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2022; 386(5): 449–462, doi: [10.1056/NEJMoa2111380](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2111380), indexed in Pubmed: [35108470](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35108470/).
35. Obermannová R, Alsina M, Cervantes A, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022; 33(10): 992–1004, doi: [10.1016/j.annonc.2022.07.003](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.003), indexed in Pubmed: [35914638](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35914638/).
36. Sun JM, Shen L, Shah MA, et al. KEYNOTE-590 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet.* 2021; 398(10302): 759–771, doi: [10.1016/S0140-6736\(21\)01234-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01234-4), indexed in Pubmed: [34454674](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34454674/).
37. Lu Z, Wang J, Shu Y, et al. ORIENT-15 study group. Sintilimab versus placebo in combination with chemotherapy as first line treatment for locally advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ORIENT-15): multicentre, randomised, double blind, phase 3 trial. *BMJ.* 2022; 377: e068714, doi: [10.1136/bmj-2021-068714](https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068714), indexed in Pubmed: [35440464](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35440464/).
38. Wang ZX, Cui C, Yao J, et al. Toripalimab plus chemotherapy in treatment-naïve, advanced esophageal squamous cell carcinoma (JUPITER-06): A multi-center phase 3 trial. *Cancer Cell.* 2022; 40(3): 277–288.e3, doi: [10.1016/j.ccell.2022.02.007](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.02.007), indexed in Pubmed: [35245446](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35245446/).
39. Luo H, Lu J, Bai Y, et al. ESCORT-1st Investigators. Effect of Camrelizumab vs Placebo Added to Chemotherapy on Survival and Progression-Free Survival in Patients With Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma: The ESCORT-1st Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021; 326(10): 916–925, doi: [10.1001/jama.2021.12836](https://doi.org/10.1001/jama.2021.12836), indexed in Pubmed: [34519801](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34519801/).
40. Yoon H, Kato K, Raymond E, et al. LBA-1 RATIONALE-306: Randomized, global, placebo-controlled, double-blind phase 3 study of tislelizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line treatment for advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). *Ann Oncol.* 2022; 33: S375, doi: [10.1016/j.annonc.2022.04.439](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.04.439).
41. Kojima T, Shah MA, Muro K, et al. KEYNOTE-181 Investigators. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. *J Clin Oncol.* 2020; 38(35): 4138–4148, doi: [10.1200/JCO.20.01888](https://doi.org/10.1200/JCO.20.01888), indexed in Pubmed: [33026938](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33026938/).
42. Kato K, Cho BC, Takahashi M, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20(11): 1506–1517, doi: [10.1016/S1470-2045\(19\)30626-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30626-6), indexed in Pubmed: [31582355](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31582355/).
43. Okada M, Kato K, Cho BC, et al. Three-Year Follow-Up and Response-Survival Relationship of Nivolumab in Previously Treated Patients with Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ATTRACTION-3). *Clin Cancer Res.* 2022; 28(15): 3277–3286, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-21-0985](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-0985), indexed in Pubmed: [35294546](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35294546/).
44. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al. CheckMate 577 Investigators. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med.* 2021; 384(13): 1191–1203, doi: [10.1056/NEJMoa2032125](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032125), indexed in Pubmed: [33789008](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33789008/).
45. Shitara K, Ajani JA, Moehler M, et al. Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in gastro-oesophageal cancer. *Nature.* 2022; 603(7903): 942–948, doi: [10.1038/s41586-022-04508-4](https://doi.org/10.1038/s41586-022-04508-4), indexed in Pubmed: [35322232](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35322232/).
46. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021; 398(10294): 27–40, doi: [10.1016/S0140-6736\(21\)00797-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00797-2), indexed in Pubmed: [34102137](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34102137/).
47. Kang YK, Chen LT, Ryu MH, et al. Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022; 23(2): 234–247, doi: [10.1016/s1470-2045\(21\)00692-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00692-6), indexed in Pubmed: [35030335](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35030335/).
48. Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020; 6(10): 1571–1580, doi: [10.1001/jamaoncol.2020.3370](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.3370), indexed in Pubmed: [32880601](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32880601/).
49. Moehler M, Dvorkin M, Boku N, et al. Phase III Trial of Avelumab Maintenance After First-Line Induction Chemotherapy Versus Continuation of Chemotherapy in Patients With Gastric Cancers: Results From JAVELIN Gastric 100. *J Clin Oncol.* 2021; 39(9): 966–977, doi: [10.1200/JCO.20.00892](https://doi.org/10.1200/JCO.20.00892), indexed in Pubmed: [33197226](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33197226/).
50. Bang YJ, Ruiz EY, Van Cutsem E, et al. Phase III, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: primary analysis of JAVELIN Gastric 300. *Ann Oncol.* 2018; 29(10): 2052–2060, doi: [10.1093/annonc/mdy264](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy264), indexed in Pubmed: [30052729](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30052729/).
51. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2018; 392(10142): 123–133, doi: [10.1016/s0140-6736\(18\)31257-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31257-1), indexed in Pubmed: [29880231](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29880231/).
52. Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-

- controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 390(10111): 2461–2471, doi: [10.1016/s0140-6736\(17\)31827-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31827-5).
53. Fuchs C, Doi T, Jang RJ, et al. KEYNOTE-059 cohort 1: Efficacy and safety of pembrolizumab (pembro) monotherapy in patients with previously treated advanced gastric cancer. *J Clin Oncol*. 2017; 35(15_suppl): 4003–4003, doi: [10.1200/jco.2017.35.15_suppl.4003](https://doi.org/10.1200/jco.2017.35.15_suppl.4003).
 54. Chao J, Fuchs CS, Shitara K, et al. Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials. *JAMA Oncol*. 2021; 7(6): 895–902, doi: [10.1001/jamaoncol.2021.0275](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.0275), indexed in Pubmed: [33792646](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33792646/).
 55. André T, Tougeron D, Piessen G, et al. Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab and Adjuvant Nivolumab in Localized Deficient Mismatch Repair/Microsatellite Instability-High Gastric or Esophagogastric Junction Adenocarcinoma: The GERCOR NEONIPIGA Phase II Study. *J Clin Oncol*. 2023; 41(2): 255–265, doi: [10.1200/JCO.22.00686](https://doi.org/10.1200/JCO.22.00686), indexed in Pubmed: [35969830](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35969830/).
 56. Pietrantonio F, Miceli R, Raimondi A, et al. Individual Patient Data Meta-Analysis of the Value of Microsatellite Instability As a Biomarker in Gastric Cancer. *J Clin Oncol*. 2019; 37(35): 3392–3400, doi: [10.1200/JCO.19.01124](https://doi.org/10.1200/JCO.19.01124), indexed in Pubmed: [31513484](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31513484/).
 57. Polom K, Marrelli D, Roviello G, et al. Molecular key to understand the gastric cancer biology in elderly patients-The role of microsatellite instability. *J Surg Oncol*. 2017; 115(3): 344–350, doi: [10.1002/jso.24513](https://doi.org/10.1002/jso.24513), indexed in Pubmed: [27859280](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27859280/).
 58. Janjigian Y, Kawazoe A, Yanez P, et al. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2+ metastatic gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: Initial findings of the global phase 3 KEYNOTE-811 study. *J Clin Oncol*. 2021; 39(15_suppl): 4013–4013, doi: [10.1200/jco.2021.39.15_suppl.4013](https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.4013).
 59. Moehler M, Högnér A, Wagner AD, et al. Recent progress and current challenges of immunotherapy in advanced/metastatic esophagogastric adenocarcinoma. *Eur J Cancer*. 2022; 176: 13–29, doi: [10.1016/j.ejca.2022.08.023](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.08.023), indexed in Pubmed: [36183651](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36183651/).
 60. Tintelnot J, Goekkurt E, Binder M, et al. Ipilimumab or FOLFOX with Nivolumab and Trastuzumab in previously untreated HER2-positive locally advanced or metastatic EsophagoGastric Adenocarcinoma - the randomized phase 2 INTEGA trial (AIO STO 0217). *BMC Cancer*. 2020; 20(1): 503, doi: [10.1186/s12885-020-06958-3](https://doi.org/10.1186/s12885-020-06958-3), indexed in Pubmed: [32487035](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32487035/).
 61. Stein A, Paschold L, Tintelnot J, et al. Efficacy of Ipilimumab vs FOLFOX in Combination With Nivolumab and Trastuzumab in Patients With Previously Untreated ERBB2-Positive Esophagogastric Adenocarcinoma: The AIO INTEGA Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2022; 8(8): 1150–1158, doi: [10.1001/jamaoncol.2022.2228](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.2228), indexed in Pubmed: [35737383](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35737383/).
 62. Tada Y, Togashi Y, Kotani D, et al. Targeting VEGFR2 with Ramucirumab strongly impacts effector/activated regulatory T cells and CD8 T cells in the tumor microenvironment. *J Immunother Cancer*. 2018; 6(1): 106, doi: [10.1186/s40425-018-0403-1](https://doi.org/10.1186/s40425-018-0403-1), indexed in Pubmed: [30314524](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30314524/).
 63. Chau I, Penel N, Soriano AO, et al. Ramucirumab in Combination With Pembrolizumab in Treatment-Naïve Advanced Gastric or GEJ Adenocarcinoma: Safety and Antitumor Activity from the Phase 1a/b JVDF Trial. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(10), doi: [10.3390/cancers12102985](https://doi.org/10.3390/cancers12102985), indexed in Pubmed: [33076423](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33076423/).

Katarzyna Pogoda, Agnieszka Jagiełło-Gruszfeld, Anna Niwińska, Zbigniew Nowecki

Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy Warszawa

Sacytuzumab gowitekan — nowa terapia dla chorych na trójujemnego raka piersi

Sacituzumab govitecan — a new therapy for patients with triple-negative breast cancer

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Pogoda K, Jagiełło-Gruszfeld A, Niwińska A et al. Sacituzumab govitecan — a new therapy for patients with triple-negative breast cancer. *Oncol Clin Pract.* 2023; 19. DOI: 10.5603/OC.P.2022.0003.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Katarzyna Pogoda
 Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii
 Rekonstrukcyjnej, Narodowy Instytut
 Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
 — Państwowy Instytut Badawczy,
 ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
 e-mail: katarzyna.pogoda@pib-nio.pl

STRESZCZENIE

Wyniki leczenia chorych na przerzutowego trójujemnego (TNBC, *triple negative breast cancer*) raka piersi od wielu lat nie ulegały istotnej poprawie. Nowoczesne metody leczenia, w tym immunoterapia i inhibitory polimerazy poli-ADP rybozy (PARP, *poly ADP-ribose polymerase*) są dostępne dla wybranej grupy chorych na TNBC. W wielu przypadkach leczeniem z wyboru pozostaje klasyczna chemioterapia, na którą odpowiedzi nie są satysfakcjonujące. Złe rokowanie chorych na uogólnionego TNBC uzasadnia prowadzenie intensywnych prac badawczych nad nowymi lekami dla tej grupy chorych, w tym próby stosowania koniugatów. W niniejszym artykule omówiono doniesienia na temat sacytuzumabu gowitekanu (SG), który jest koniugatem złożonym z przeciwciała monoklonalnego przeciw trofoblastycznemu antygenowi powierzchniowemu typu 2 (*Trop-2, trophoblast-cell surface antigen 2*) obecnego na wielu komórkach TNBC połączonego z ładunkiem (SN-38) będącym aktywnym metabolitem irynotekanu. Przedstawiono budowę i mechanizm działania koniugatu. Podsumowano dostępne wyniki badań klinicznych z SG u chorych na raka piersi, w tym omówiono wyniki badania rejestracyjnego ASCENT, w którym wykazano znamienne poprawę w zakresie mediany czasu wolnego od progresji choroby i czasu przeżycia chorych w porównaniu z klasyczną chemioterapią u wcześniej przeleczonych chorych na zaawansowanego TNBC. Omówiono najczęstsze działania niepożądane leku wskazując zasady pierwotnej i wtórnej profilaktyki, które pozwalają na skuteczne zarządzanie możliwymi powikłaniami. Przedstawiono również kierunki dalszych badań u chorych na raka piersi nad tym bardzo obiecującym koniugatem.

Słowa kluczowe: sacytuzumab gowitekan, trójujemny rak piersi, koniugat, Trop-2

ABSTRACT

Treatment outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC) have not improved significantly for many years. Modern treatments, including immune therapy and *poly-ADP-ribose polymerase* (PARP) inhibitors, are available for a select group of TNBC patients. In many cases, classic chemotherapy remains the treatment of choice, that produces unsatisfactory response rates. Poor prognosis of patients with metastatic TNBC justifies intensive research on new drugs for this group of patients, including attempts to use conjugates. This article discusses the reports of sacituzumab govitecan (SG), which is composed of monoclonal antibody targeting *trophoblast-cell surface antigen 2* (Trop-2) expressed on many TNBC cells and linked to a payload (SN-38), the active metabolite of irinotecan. The structure and mechanism of action of this conjugate are presented. The available results of clinical trials with SG in breast cancer patients are summarized, including the results of the ASCENT registration study, which showed a significant improvement in the median progression-free survival as well as overall survival compared to classic chemotherapy in previously treated patients with advanced TNBC. The most common side effects of the drug are discussed, indicating the principles of primary and secondary prophylaxis that allows for effective management of possible complications. The directions for further research in breast cancer patients on this very promising conjugate were also indicated.

Key words: sacituzumab govitecan, triple-negative breast cancer, conjugate, Trop-2

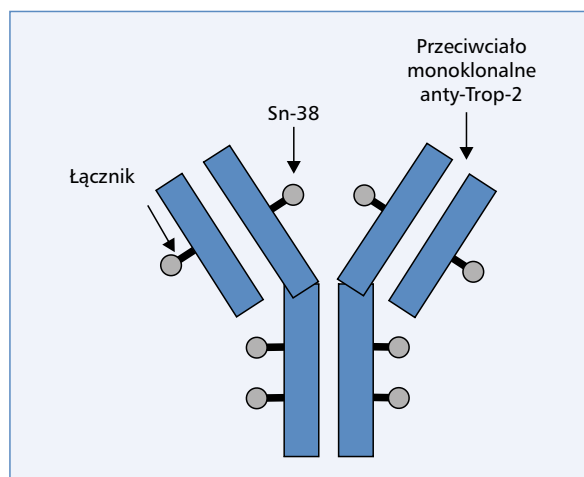
Wprowadzenie

Leczenie chorych na przerzutowego trójujemnego raka piersi (TNBC, *triple-negative breast cancer*) pozostaje nadal wyzwaniem dla onkologów. W przypadku raków wykazujących ekspresję receptorów estrogenowych (ER) lub nadmierną ekspresję receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2, *human epidermal growth factor receptor 2*) opracowano nowoczesne terapie, które pozwoliły na bardzo znaczne wydłużenie mediany czasu przeżycia chorych (OS, *overall survival*) z przerzutami odległymi [1, 2]. Rokowanie chorych na TNBC jest znacznie gorsze. Wprowadzenie najnowszych leków (np. immunoterapeutycznych) pozwoliło na osiągnięcie OS wynoszącego 25 miesięcy w grupie chorych, u których w komórkach raka piersi stwierdzono obecność ligandów receptora programowanej śmierci 1 (PD-L1, *programmed death ligand 1*) [3, 4]. U pozostałych chorych standardem leczenia pozostaje samodzielna chemioterapia, której skuteczność jest ograniczona [5, 6]. Mediana OS tej grupy chorych na przerzutowego TNBC wynosi do 16–18 miesięcy [3, 4, 7]. Powyższe dane wskazują, że obecnie TNBC jest najbardziej agresywnym typem raka piersi. Prowadzone są intensywnie badania nad nowymi metodami leczenia, które poprawiłyby rokowanie chorych. W wyniku prac badawczych opracowywane są nowe leki (w tym koniugaty). Jednym z bardzo obiecujących jest sacytuzumab gowitekan (SG).

W niniejszym artykule omówiono budowę i mechanizm działania SG, jak również podsumowano wyniki dostępnych badań z użyciem leku u chorych na raka piersi oraz przedstawiono profil działań niepożądanych i praktyczne zasady postępowania w przypadku stosowania SG.

Budowa i mechanizm działania sacytuzumabu gowitekanu

Sacytuzumab gowitekan jest koniugatem — zawiera przeciwciało monoklonalne sacytuzumab łączące się z trofoblastycznym antygenem powierzchniowym typu 2 (Trop-2, *trophoblast-cell surface antigen 2*) na powierzchni komórek nowotworowych, ładunek SN-38 (gowitekan) oraz łącznik [8]. Na jedną cząsteczkę przeciwciała przypada 7–8 cząsteczek SN-38 (średnio 7,6) (ryc. 1). SN-38 działa cytotoksycznie poprzez hamowanie topoisomerazy I, jest aktywnym metabolitem irynotekanu, silniejszym od niego 100–1000 razy. Po podaniu SG przeciwciało monoklonalne wiąże się z Trop-2 obecnymi na powierzchni komórek nowotworowych, następnie dochodzi do internalizacji kompleksu receptora z koniugatem, dzięki czemu SN-38 dostaje się do wnętrza komórek nowotworowych. SN-38 uwalnia się z lizosomów i przechodzi do jądra komórkowego, gdzie hamując topoisomerazę I uszkadza DNA. Łącznik między przeciwciałem i ładunkiem ma pośrednią stabilność, co umożliwia powolne uwalnianie się SN-38. Niezwią-



Rycina 1. Budowa sacytuzumabu gowitekanu; Trop-2 (*trophoblast-cell surface antigen 2*) — trofoblastyczny antygen powierzchniowy typu 2

zany SN-38 może przechodzić przez błony komórkowe, docierać do mikrośrodowiska guza i je niszczyć. Dzieje się tak dzięki uwalnianiu SN-38 z komórek nowotworowych po internalizacji i w wyniku odszczepienia SN-38 przez hydrolizę łącznika jeszcze przed internalizacją koniugatu. To powoduje możliwość niszczenia komórek, które nie wykazują ekspresji Trop-2 (*bystander effect*) [9].

Trop-2 jest powierzchniową glikoproteiną. Wykazano znaczną ekspresję Trop-2 w różnych nowotworach (w tym w raku piersi, raku płuca, raku żołądka, raku jelita grubego, raku trzustki, raku prostaty, raku szyjki macicy, raku jajnika oraz nowotworach głowy i szyi) [9]. Nasiloną ekspresją Trop-2 w komórkach nowotworowych stymuluje wzrost i powstawanie przerzutów przez promowanie proliferacji i migracji komórek. Trop-2 jest również zaangażowane w przejście nabłonkowo-mezenchymalne [10]. Liczba doniesień na temat rokowniczego znaczenia Trop-2 w raku piersi jest niewielka. Dostępne dane wskazują na bardziej agresywny przebieg choroby i gorsze rokowanie w przypadku chorych z rakami piersi o nasilonej ekspresji Trop-2 [11]. Co ważne, ekspresję Trop-2 stwierdza się w zdecydowanej większości TNBC — odsetek wyników dodatnich wynosi ponad 85% [9, 12, 13]. Powyższe doniesienia przyczyniły się do prób wykorzystania Trop-2 jako celu terapii przeciwnowotworowej.

Wyniki badań z sacytuzumabem gowitekanem u chorych na potrójnie ujemnego raka piersi

Badanie I/II fazy

Pierwsze doniesienia dotyczące stosowania SG pochodzą z badania I fazy, w którym leczenie zastosowano

u 25 chorych na różne nowotwory (w tym 4 chore na TNBC). Korzyść kliniczną stwierdzono u połowy z nich [14]. Określono rekomendowaną dawkę SG do dalszych badań, która wynosi 10 mg/kg masy ciała.

Następnie zaprojektowano badanie koszykowe I/II fazy IMMU-132-01, do którego włączono chorych na różne nowotwory (w tym chore, które otrzymały wcześniej przynajmniej 2 linie leczenia z powodu przerzutowego TNBC). Chorych poddano terapii SG w 1. i 8. dniu cyklu co 21 dni stosując SG dożylnie we wspomnianej powyżej dawce 10 mg/kg masy ciała w określonych dniach cyklu. Stan ogólny chorych był dobry. Wstępne wyniki badania opublikowano w 2017 roku [12]. Po analizie 69 chorych na TNBC odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, *objective response rate*) wyniósł 30%, a odsetek korzyści klinicznych (CBR, *clinical benefit rate*) wyniósł 46%. Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) wyniosła 6,0 miesiące, a mediana OS 16,6 miesiąca.

W końcowej analizie badania II fazy przedstawiono dane 108 chorych na TNBC poddanych terapii SG (najczęściej wcześniej 3 linie leczenia — zakres od 2 do 10) [15]. U zdecydowanej większości chorych stosowano wcześniej taksoidy (98%) i antracykliny (86%). Z kolei 17% chorych poddano wcześniej immunoterapii. Po 10 miesiącach obserwacji (mediana) ORR wyniósł 33%, CBR 45%, mediana PFS wyniosła 5,5 miesiąca, natomiast mediana OS 13,0 miesiące.

Badanie ASCENT

Uzyskane wyniki przyczyniły się do zaprojektowania badania klinicznego III fazy ASCENT [13]. W tym otwartym badaniu z randomizacją wzięło udział 529 chorych na przerzutowego lub nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego TNBC. Wcześniej stosowano przynajmniej 2 linie leczenia systemowego (w tym jedną z nich mogła stanowić chemioterapia okołoperacyjna pod warunkiem, że do nawrotu doszło w ciągu 12 miesięcy od zakończenia). W badaniu wzięło udział 61 chorych ze stabilnymi przerzutami do mózgu. W ramach badania porównano SG z chemioterapią jednolekową (kapecytabiną doustnie w dawce 2000–2500 mg/m² dziennie w dniach 1.–14. co 3 tygodnie) lub erybuliną dożylnie w dawce 1,23–1,4 mg/m² w dniu 1. i 8. cyklu co 21 dni lub gemcytabiną dożylnie w dawce 800–1000 mg/m² dnia 1., 8. i 15. cyklu co 28 dni lub winorelbiną dożylnie w dawce 25 mg/m² co tydzień) wybraną przez badacza. Dawkowanie SG było standardowe (wlewy dożylnie 10 mg/kg masy ciała w 1. i 8. dniu cyklu co 21 dni). Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była mediana PFS w grupie bez przerzutów do mózgu — analizie poddano 235 chorych w ramieniu eksper-

mentalnym i 233 chore w grupie kontrolnej (łącznie 468 chorych). Drugorzędowymi punktami końcowymi badania były: OS w populacji bez przerzutów do mózgu, PFS i OS w całej populacji, ORR, bezpieczeństwo terapii i ocena jakości życia.

Stan chorych był dobry (ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group* 0–1), u wszystkich wcześniej stosowano taksoidy i u większości również antracykliny (82%) oraz u ponad połowy karboplatynę (66%), 7% chorych poddano wcześniej terapii inhibitorami PARP, a u 27% stosowano immunoterapię.

Po obserwacji wynoszącej 17,7 miesiąca, (mediana) osiągnięto poprawę wyników w grupie z SG. Mediana PFS — pierwszorzędownego punktu końcowego badania w populacji bez przerzutów do mózgu wyniosła 5,6 miesiąca w ramieniu SG i 1,7 miesiąca w ramieniu kontrolnym [ryzyko względne (HR, *hazard ratio*) = 0,41; 95% przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,32–0,52; $p < 0,001$]. Korzyść w zakresie PFS w ramieniu z SG obserwowano we wszystkich określonych wcześniej podgrupach, w tym u chorych w wieku ≥ 65 lat, stosujących wcześniej więcej niż 3 linie leczenia i po immunoterapii. Mediana OS wyniosła 12,1 miesiąca w grupie z SG i 6,7 miesiąca u chorych poddanych chemioterapii (HR = 0,48; 95% CI 0,38–0,59; $p < 0,001$). Analizy podgrup dotyczące OS podobnie były bardziej korzystne dla SG w porównaniu z chemioterapią. Uzyskano również znamienne poprawę odsetka odpowiedzi — ORR w ramieniu eksperymentalnym wyniósł 35% w porównaniu z 5% u chorych poddanych standardowej chemioterapii. Podobnie CBR był większy w grupie z SG (45%) niż w ramieniu kontrolnym (9%).

Osobnej analizie poddano chore z przerzutami do mózgu, u których najczęściej stosowano wcześniej 5 linii leczenia [16]. Stwierdzono numerycznie większą medianę PFS w grupie poddanej terapii SG w porównaniu z chemioterapią (2,8 wobec 1,6 mies.) i podobne wyniki w zakresie OS (odpowiednio: 6,8 i 7,5 mies.). Z kolei ORR w obu grupach wyniosły 0% i 3%, a CBR 9,4% i 3,4%. Należy jednak zwrócić uwagę, że analizowana grupa z przerzutami do mózgu była mała i wyniki dotyczące skuteczności leczenia wymagają dalszych badań.

Wyniki badań z SG u chorych na raka piersi podsumowano w tabeli 1.

Czynniki predykcyjne odpowiedzi na sacytuzumab gowitekan

W przypadku terapii celowanych poszukiwane są biomarkery odpowiedzi, aby jeszcze dokładniej kwalifikować chorych, którzy mają największą szansę na uzyskanie korzyści z terapii. Na podstawie wyników badania ASCENT wydaje się, że najbardziej obiecującym biomarkerem odpowiedzi na SG jest ekspresja

Tabela 1. Podsumowanie wyników badań z sacytuzumabem gowitekanem u chorych na raka piersi

Wskazanie	Badanie	Schemat leczenia	Liczba chorych	ORR	CBR	Mediana PFS (miesiące)	Mediana OS (miesiące)
TNBC	IMMU-132-01 [15]	SG	108	33% (3% CR i 30% PR)	45%	5,5	13
	ASCENT (IMMU-132-05) [13]	SG vs. chemio-terapia	235 vs. 233	35% (4% CR i 31% PR) vs. 5% (1% CR i 4% PR)	45% vs. 9%	5,6 vs. 1,7; HR = 0,41	12,1 vs. 6,7; HR = 0,48
ER+ HER2–	IMMU-132-01 [22]	SG	54	32%	44%	5,5	12

CBR (*clinical benefit rate*) — odsetek korzyści klinicznej; CR (*complete response*) — całkowita odpowiedź; ER — receptor estrogenowy; HR (*hazard ratio*) — ryzyko względne; ORR (*objective response rate*) — odsetek obiektywnych odpowiedzi; OS (*overall survival*) — czas przeżycia; PFS (*progression-free survival*) — czas wolny od progresji; PR (*partial response*) — częściowa odpowiedź; SG — sacytuzumab; gowitekan; TNBC (*triple-negative breast cancer*) — potrójnie ujemny rak piersi

Trop-2 [17]. We wspomnianym badaniu u 290 chorych określono nasilenie ekspresji Trop-2 za pomocą immunohistochemii (IHC) i wyodrębniono 3 grupy biorąc pod uwagę odsetek wybarwionych komórek i jego nasilenie (H-score od 0 do 300). Grupa z wysoką ekspresją Trop-2 (H-score > 200–300) była najliczniejsza (54% chorych), natomiast w grupie z pośrednią ekspresją (H-score 100–200) było 26% chorych, a w grupie z niską ekspresją Trop-2 (H-score od 0 do < 100) — 20%.

Mediany PFS chorych w ramieniu eksperymentalnym wyniosły 6,9 miesiąca, 5,6 miesiąca i 2,7 miesiąca dla odpowiednio grupy z wysoką, pośrednią i niską ekspresją Trop-2. Natomiast mediany PFS w ramieniu kontrolnym w poszczególnych grupach były istotnie mniejsze (wyniosły odpowiednio dla wysokiej, pośredniej i niskiej ekspresji: 2,5, 2,2 i 1,6 mies.). Wyniki w zakresie OS chorych również były lepsze w grupie poddanej leczeniu SG z nasiloną ekspresją Trop-2. Mediany OS wyniosły odpowiednio w grupach o wysokiej, pośredniej i niskiej ekspresji Trop-2 w ramieniu z SG 14,2 miesiąca, 14,9 miesiąca i 9,3 miesiąca, a w ramieniu z chemioterapią 6,9 miesiąca, 6,9 miesiąca oraz 7,6 miesiąca. Podobną zależność zaobserwowano między ORR i nasileniem ekspresji Trop-2 w grupie leczonej SG. ORR w grupie eksperymentalnej w porównaniu z ramieniem kontrolnym wyniosły w grupie o wysokiej ekspresji Trop-2 44% wobec 1%, w grupie o pośredniej ekspresji 38% wobec 11%, a w grupie o niskiej ekspresji Trop-2 22% wobec 6%.

U 292 chorych w badaniu ASCENT znany był stan mutacji w genach *BRCA1/2*. U 12% analizowanych chorych stwierdzono obecność mutacji *BRCA*. Natomiast przeprowadzone analizy nie wskazały na różnice w zakresie otrzymanych wyników leczenia w zależności od stanu mutacji *BRCA*. Wyniki w przypadku terapii SG były znamienne lepsze w porównaniu ze standardową chemioterapią [17].

Przedstawiona powyżej analiza stanowi podstawę do przeprowadzenia dalszych badań nad czynnikami predykcyjnymi odpowiedzi na SG. Obecnie do leczenia SG kwalifikuje się chorych bez względu na stan ekspresji

Trop-2. Kolejne badania w przyszłości mogą pozwolić na ograniczenie grupy chorych kwalifikowanych do leczenia. Autorzy analizy wskazali, że liczebność grupy chorych z niską ekspresją Trop-2 była niewielka, co nie pozwala na formułowanie jednoznacznych rekomendacji ograniczających zalecenia stosowania SG u tych chorych.

Działania niepożądane sacytuzumabu gowitekanu

W omawianym powyżej badaniu I/II fazy działania niepożądane wystąpiły u wszystkich chorych, w tym u 66% w 3. i u 19% w 4. stopniu nasilenia. Najczęściej obserwowano nudności (67%), biegunkę (62%), zmęczenie (55%), neutropenię (64%) i niedokrwistość (50%), a najczęstszymi działaniami niepożądanymi 3. lub wyższego stopnia (z częstością występowania > 10%) były neutropenia (26%) i niedokrwistość (11%). U 10 chorych (9%) rozpoznano gorączkę neutropeniczną. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 48 spośród 108 chorych (44%); najczęstszą przyczyną była neutropenia. Trzy chore (3%) przerwały leczenie z powodu działań niepożądanych terapii [15].

Podobny profil toksyczności obserwowano u chorych leczonych w badaniu ASCENT [13]. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem o każdym nasileniu były neutropenia (63% w przypadku SG i 43% w przypadku chemioterapii), biegunka (59% i 12%), nudności (57% i 26%), wyłysienie (46% i 16%), zmęczenie (45% i 30%) oraz niedokrwistość (34% i 24%). Do najczęstszych działań niepożądanych ≥ 3 . stopnia związanych ze stosowanym leczeniem były neutropenia (51% w grupie z SG i 33% w ramieniu z chemioterapią), leukopenia (10% i 5%), biegunka (10% i < 1%), niedokrwistość (8% i 5%) oraz gorączka neutropeniczna (6% i 2%).

Przeprowadzono analizę dodatkową oceniającą skuteczność SG i powikłania u starszych chorych [18]. Wykazano, że wyniki leczenia chorych w wieku 65 lat

i starszych były podobne do osiągniętych w całej grupie, natomiast częstość powikłań była nieco większa, co wskazuje na konieczność bardziej dokładnego monitorowania.

W badaniu ASCENT czynnik wzrostu granulocytów stosowało 49% chorych otrzymujących SG i 23% w trakcie chemioterapii. U podobnego odsetka chorych w obu grupach zmniejszono dawkę leku z powodu działań niepożądanych (22% SG i 26% chemioterapia). Wykazano, że zmniejszenie dawki SG nie przełożyło się na obniżenie skuteczności terapii [19]. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia były rzadkie i wystąpiły u 12 chorych (5%) w każdej grupie. W obu ramionach badania odnotowano po 3 zgony z powodu zdarzeń niepożądanych, ale żaden nie był związany ze stosowaniem SG [13].

Jakość życia chorych podczas terapii sacytuzumabem gowitekanem

W badaniu ASCENT jakość życia chorych oceniano przed rozpoczęciem leczenia, przed każdym cyklem i po zakończeniu leczenia za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 [20]. Analiza obejmowała wszystkie chore, od których dane zebrano przed rozpoczęciem terapii i przynajmniej z jedną oceną po rozpoczęciu. Porównano jakość życia chorych aktywnie leczonych od 2. do 6. cyklu terapii.

Analiza jakości życia obejmowała łącznie 419 chorych. Wyjściowo wyniki jakości życia nie różniły się między grupami badania. Stwierdzono, że w ramieniu z SG w porównaniu z chemioterapią uzyskano poprawę jakości życia w ocenianych skalach: ogólnego stanu zdrowia (0,7 wobec -3,4), sprawności fizycznej (1,3 wobec -4,4) i stanu emocjonalnego (3,3 wobec -0,5) oraz mniejsze nasilenie zmęczenia (2,0 wobec 7,1), bólu (-8,9 wobec -1,9), duszności (-3,8 wobec 4,0) i bezsenności (-4,7 wobec 0,3). Spośród wszystkich objawów zgłaszanych przez chorych w grupie z SG odnotowano gorsze wyniki tylko w zakresie biegunki (14,1 wobec -1,3).

Podsumowując, w grupie z SG odnotowano utrzymanie lub poprawę jakości życia. Biegunka częściej zgłaszana przez chore w ramieniu eksperymentalnym nie przełożyła się na całościową ocenę stanu zdrowia lub funkcjonowanie.

Zalecane postępowanie wspomagające

Biorąc pod uwagę doświadczenia zebrane w trakcie badań z SG zaleca się, aby pierwszy wlew leku trwał 3 godziny, natomiast kolejne od 1 do 2 godzin, o ile wcześniejsze były dobrze tolerowane [21]. U chorych stosujących SG przed wlewem leku zaleca się zastosowanie premedykacji (w tym leki przeciwgorączkowe,

blokery receptorów histaminowych typu 1. oraz 2. lub kortykosteroidy np. 50 mg hydrokortyzonu lub odpowiednika podanego doustnie lub dożylnie). Poza tym należy zastosować profilaktykę nudności i wymiotów w postaci dwóch lub trzech leków przeciwwymiotnych (np. deksametazonu z antagonistą receptora serotoniny lub antagonisty receptora neurokininy 1).

W trakcie stosowania SG należy monitorować morfologię krwi. Leku nie należy podawać, jeśli bezwzględna liczba neutrofilów wynosi poniżej $1500/\text{mm}^3$ w 1. dniu cyklu lub jest niższa od $1000/\text{mm}^3$ w 8. dniu cyklu. Czas do wystąpienia neutropenii wynosi najczęściej 15 dni licząc od rozpoczęcia leczenia, powikłanie trwa 8 dni (mediana). W przypadku wystąpienia ciężkiej neutropenii lub gorączki neutropenicznej może być konieczne stosowanie czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów, a po ustąpieniu powikłania wskazana jest zmiana dawkowania SG.

Czas do wystąpienia biegunki wynosi najczęściej 13 dni licząc od rozpoczęcia leczenia, powikłanie trwa również około 8 dni (mediana). Dodatkowo SG nie należy podawać w przypadku biegunki ≥ 3 . stopnia, a leczenie można kontynuować wyłącznie wówczas, gdy biegunka ustąpi do ≤ 1 . stopnia. Po wykluczeniu etiologii zakaźnej należy rozpocząć leczenie objawowe loperamidem i uzupełnić płyny oraz elektrolity. U części chorych, u których wystąpi nadmierna cholinergiczna odpowiedź na leczenie SG (np. pod postacią uczucia skurczu żołądka, biegunki, ślinotoku), można w ramach premedykacji dodatkowo zlecić odpowiednie leczenie (np. atropinę) w kolejnych cyklach SG.

SN-38 jest metabolizowany za pośrednictwem transferazy urydynowo-difosfoglukuronianowej (UGT1A1). Genetyczne odmiany genu UGT1A1 (np. allel UGT1A1*28) prowadzą do mniejszej aktywności enzymatycznej UGT1A1. Zaobserwowano, że chorzy, którzy są homozygotami pod względem allelu UGT1A1*28, są potencjalnie narażeni na większe ryzyko wystąpienia powikłań (w tym neutropenii, gorączki neutropenicznej i niedokrwiłości). Około 20% populacji rasy czarnej, 10% populacji rasy białej oraz 2% populacji wschodnio-azjatyckiej jest homozygotami pod względem allelu UGT1A1*28. Chore z mniejszą aktywnością UGT1A1 należy ściśle monitorować pod kątem działań niepożądanych. Niemniej w ramach rutynowej praktyki lekarskiej nie ma wskazań do określania aktywności UGT1A1. Postępowanie w przypadku działań niepożądanych, w tym modyfikacja zalecanej dawki, są identyczne dla wszystkich osób leczonych SG [13, 21].

Dodatkowo u wszystkich chorych zwraca się uwagę na konieczność zachowania ostrożności w przypadku jednoczesnej terapii SG z inhibitorem (np. ketokonazolu lub propofolu) lub induktorem UGT1A1 (np. karbamazepiną lub fenytioną), co może wpłynąć na działanie SN-38.

Dane na temat SG podsumowano w tabeli 2.

Tabela 2. Podsumowanie danych na temat sacytuzumabu gowitekanu**Sacytuzumab gowitekan**

Koniugat złożony z przeciwciała monoklonalnego anty-Trop2 połączonego z SN-38 (aktywnym metabolitem irynotekanu — inhibitorem topoizomerazy I)

Dawkowanie: 10 mg/kg masy ciała, dożylnie w 1. i 8 dniu, cykle co 21 dni

Działania niepożądane: najczęściej neutropenia, biegunka, nudności, wyłysienie, osłabienie

Zalecana pierwotna profilaktyka reakcji na wlew oraz nudności i wymiotów, wtórna profilaktyka w przypadku ciężkiej neutropenii

Leczenie objawowe biegunki: loperamid; w przypadku nasilonych wczesnych objawów cholinergicznym przed kolejnymi wlewami dodatkowo zlecić atropinę

Poprawa lub utrzymanie jakości życia u chorych leczonych SG w porównaniu z chemioterapią

Znamienna poprawa wyników w zakresie mediany PFS i OS oraz ORR i CBR

Rejestracja EMA: zaawansowany lub przerzutowy TNBC po wcześniejszym leczeniu

CBR (*clinical benefit rate*) — odsetek korzyści klinicznej; EMA — *European Medicines Agency*; ORR (*objective response rate*) — odsetek obiektywnych odpowiedzi; OS (*overall survival*) — czas przeżycia; PFS (*progression-free survival*) — czas wolny od progresji; SG — sacytuzumab gowitekan; TNBC (*triple-negative breast cancer*) — potrójnie ujemny rak piersi

Perspektywy

Prowadzone są liczne badania kliniczne z SG, między innymi u chorych na TNBC w leczeniu przedoperacyjnym (w ramach badania NeoSTAR), w leczeniu uzupełniającym w przypadku choroby resztkowej [badanie SASCIA w rakach HER2-ujemnych] oraz w leczeniu paliatywnym [monoterapia lub w połączeniu z pembrolizumabem (badanie Saci-IO) lub atezolizumabem lub talazoparibem]. Dodatkowo zaprojektowano badanie kliniczne dedykowane chorym z przerzutami do mózgu.

SG jest oceniany również u chorych na ER-dodatniego HER2-ujemnego raka piersi. Pierwsze dane pochodzą z omówionego powyżej badania kofazykowego 1/2 fazy IMMU-132-01 [22]. Do badania kwalifikowały się chore, u których wcześniej z powodu przerzutowego raka piersi stosowano przynajmniej jedną linię hormonoterapii i jedną linię chemioterapii. Przedstawiono wyniki 54 chorych, u których SG stosowano w rekomendowanej dawce 10 mg/kg masy ciała w 1. i 8 dniu cyklu co 21 dni. Wszystkie chore poddano wcześniej hormonoterapii, 85% stosowało taksoidy, 67% chorych antracykliny, 65% kapecytabinę, 61% inhibitor CDK 4/6, a 44% inhibitor mTOR. ORR wyniósł 32%, natomiast CBR 44%. Mediana PFS wyniosła 5,5 miesiąca, a mediana OS 12 miesięcy.

Profil toksyczności SG był podobny do obserwowanego w badaniach z TNBC. Do najczęściej występujących działań niepożądanych 3. stopnia należały neutropenia (u 50,0% chorych), niedokrwistość (11,1%) i biegunka (7,4%). Dwie chore przerwały leczenie z powodu działań niepożądanych. Nie odnotowano zgonów związanych z terapią SG.

Trwają kolejne badania kliniczne u chorych na ER-dodatniego HER2-ujemnego raka piersi — oceniany jest SG w monoterapii w porównaniu z chemioterapią (badanie TROPiCS-02), jak również SG w połączeniu z pembrolizumabem (badanie Saci-IO HR+).

Wyniki powyższych badań pozwolą za kilka lat określić optymalne miejsce terapii SG u chorych na raka piersi i być może rozszerzyć obecne wskazania do stosowania tego obiecującego leku.

Podsumowanie

SG jest pierwszym koniugatem zarejestrowanym przez *European Medicines Agency* (EMA) i *Food and Drug Administration* (FDA) do leczenia chorych na zaawansowanego nieoperacyjnego lub uogólnionego TNBC poddanych wcześniej terapii [21]. SG zbudowany jest z przeciwciała anty-Trop-2 połączonego z cząsteczkami SN-38 (inhibitora topoizomerazy I — aktywnego metabolitu irynotekanu). W badaniu rejestracyjnym ASCENT wykazano istotnie większą korzyść w zakresie mediany PFS (5,6 mies.) i OS (12,1 mies.) oraz ORR (35%) i CBR (45%) w wyniku stosowania SG w porównaniu ze standardową chemioterapią [13]. Poszukiwane są czynniki predykcyjne odpowiedzi na leczenie SG, a wstępne obserwacje wskazują obiecującą rolę oceny ekspresji Trop-2. Do najczęstszych działań niepożądanych SG należą biegunka i powikłania hematologiczne (w tym neutropenia). Opracowano zasady postępowania, które pozwalają na sprawne zarządzanie powikłaniami [21]. Jakość życia chorych w badaniach była utrzymana lub lepsza w grupie z SG mimo częstszego zgłaszania biegunki. Na podstawie wyników badania ASCENT SG jest zalecany do stosowania w 2. linii leczenia chorych na uogólnionego TNBC [6].

Prowadzone są liczne badania kliniczne z SG u chorych na TNBC, ale również u chorych z ER-dodatnim HER2-ujemnym rakiem piersi. Wyniki badań poszerzą wiedzę na temat wskazań do terapii SG.

Konflikt interesów

KP: Honorarium za konsultacje/wykłady/szkolenia/badania kliniczne oraz opłaty za fee kongresów naukowych: Roche, Novartis, Eli Lilly, Pfizer, MSD, AstraZeneca, Gilead, Teva, Egis, Vipharm.

AJG: Honorarium za konsultacje/wykłady/ szkolenia/ badania kliniczne: AstraZeneca, Novartis, Roche, Gilead, Eli Lilly, Amgen, Pfizer, MSD.

AN: Honorarium za konsultacje/wykłady/ szkolenia/ /opłaty za fee kongresów naukowych: Pfizer, Novartis, Roche.

ZN: Honorarium za konsultacje/wykłady/ szkolenia/ /badania kliniczne: Roche.

Piśmiennictwo

- Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. LBA17 Overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-2 (ML-2) trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib (RIB). *Ann Oncol.* 2021; 32: S1290–S1291, doi: [10.1016/j.annonc.2021.08.2090](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.2090).
- Swain SM, Miles D, Kim SB, et al. CLEOPATRA study group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020; 21(4): 519–530, doi: [10.1016/S1470-2045\(19\)30863-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30863-0), indexed in Pubmed: [32171426](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171426/).
- Rugo HS, Cortés J, Cescon DW, et al. LBA16 - KEYNOTE-355: Final results from a randomized, double-blind phase III study of first-line pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy for metastatic TNBC. *Ann Oncol.* 2021; 32(suppl_5): S1283–S1346, doi: [10.1016/j.annonc/annonc741](https://doi.org/10.1016/j.annonc/annonc741).
- Emens LA, Adams S, Barrios CH, et al. First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis. *Ann Oncol.* 2021; 32(8): 983–993, doi: [10.1016/j.annonc.2021.05.355](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.05.355), indexed in Pubmed: [34272041](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34272041/).
- Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020; 31(12): 1623–1649, doi: [10.1016/j.annonc.2020.09.010](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010), indexed in Pubmed: [32979513](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32979513/).
- Gennari A, André F, Barrios CH, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2021; 32(12): 1475–1495, doi: [10.1016/j.annonc.2021.09.019](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019), indexed in Pubmed: [34678411](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34678411/).
- Pogoda K, Niwińska A, Murawska M, et al. Analysis of pattern, time and risk factors influencing recurrence in triple-negative breast cancer patients. *Med Oncol.* 2013; 30(1): 388, doi: [10.1007/s12032-012-0388-4](https://doi.org/10.1007/s12032-012-0388-4), indexed in Pubmed: [23292831](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23292831/).
- Ramesh M, Ahlawat P, Srinivas NR. Irinotecan and its active metabolite, SN-38: review of bioanalytical methods and recent update from clinical pharmacology perspectives. *Biomed Chromatogr.* 2010; 24(1): 104–123, doi: [10.1002/bmc.1345](https://doi.org/10.1002/bmc.1345), indexed in Pubmed: [19852077](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19852077/).
- Goldenberg DM, Cardillo TM, Govindan SV, et al. Trop-2 is a novel target for solid cancer therapy with sacituzumab govitecan (IMMU-132), an antibody-drug conjugate (ADC). *Oncotarget.* 2015; 6(26): 22496–22512, doi: [10.18632/oncotarget.4318](https://doi.org/10.18632/oncotarget.4318), indexed in Pubmed: [26101915](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26101915/).
- Zhao W, Kuai X, Zhou X, et al. Trop2 is a potential biomarker for the promotion of EMT in human breast cancer. *Oncol Rep.* 2018; 40(2): 759–766, doi: [10.3892/or.2018.6496](https://doi.org/10.3892/or.2018.6496), indexed in Pubmed: [29901160](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29901160/).
- Ambrogio F, Fornili M, Boracchi P, et al. Trop-2 is a determinant of breast cancer survival. *PLoS One.* 2014; 9(5): e96993, doi: [10.1371/journal.pone.0096993](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096993), indexed in Pubmed: [24824621](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24824621/).
- Bardia A, Mayer IA, Diamond JR, et al. Efficacy and Safety of Anti-Trop-2 Antibody Drug Conjugate Sacituzumab Govitecan (IMMU-132) in Heavily Pretreated Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2017; 35(19): 2141–2148, doi: [10.1200/JCO.2016.70.8297](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.8297), indexed in Pubmed: [28291390](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28291390/).
- Bardia A, Hurvitz SA, Tolanev SM, et al. ASCENT Clinical Trial Investigators. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021; 384(16): 1529–1541, doi: [10.1056/NEJMoa2028485](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028485), indexed in Pubmed: [33882206](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33882206/).
- Starodub AN, Ocean AJ, Shah MA, et al. First-in-Human Trial of a Novel Anti-Trop-2 Antibody-SN-38 Conjugate, Sacituzumab Govitecan, for the Treatment of Diverse Metastatic Solid Tumors. *Clin Cancer Res.* 2015; 21(17): 3870–3878, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-14-3321](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-3321), indexed in Pubmed: [25944802](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25944802/).
- Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT, et al. Sacituzumab Govitecan-hzyi in Refractory Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380(8): 741–751, doi: [10.1056/NEJMoa1814213](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814213), indexed in Pubmed: [30786188](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30786188/).
- Diéras V, Weaver R, Tolanev S, et al. Abstract PD13-07: Subgroup analysis of patients with brain metastases from the phase 3 ASCENT study of sacituzumab govitecan versus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. *Poster Spotlight Session Abstracts.* 2021, doi: [10.1158/1538-7445.sabcs20-pd13-07](https://doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs20-pd13-07).
- Bardia A, Tolanev SM, Punie K, et al. Biomarker analyses in the phase III ASCENT study of sacituzumab govitecan versus chemotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol.* 2021; 32(9): 1148–1156, doi: [10.1016/j.annonc.2021.06.002](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.06.002), indexed in Pubmed: [34116144](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34116144/).
- Kalinsky K, Oliveira M, Traina T, et al. Outcomes in patients (pts) aged ≥65 years in the phase 3 ASCENT study of sacituzumab govitecan (SG) in metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *J Clin Oncol.* 2021; 39(15_suppl): 1011–1011, doi: [10.1200/jco.2021.39.15_suppl.1011](https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.1011).
- Rugo H, Tolanev S, Loirat D, et al. Abstract PS11-09: Impact of UGT1A1 status on the safety profile of sacituzumab govitecan in the phase 3 ASCENT study in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Poster Session Abstracts.* 2021, doi: [10.1158/1538-7445.sabcs20-ps11-09](https://doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs20-ps11-09).
- Loibl S, Loirat D, Tolanev SM, et al. 257P Health-related quality of life (HRQoL) in the ASCENT study of sacituzumab govitecan (SG) in metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *Ann Oncol.* 2021; 32: S472–S473, doi: [10.1016/j.annonc.2021.08.540](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.540).
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Trodelvy. Trodelvy, INN-sacituzumab govitecan. europa.eu (15.01.2022).
- Kalinsky K, Diamond JR, Vahdat LT, et al. Sacituzumab govitecan in previously treated hormone receptor-positive/HER2-negative metastatic breast cancer: final results from a phase I/II, single-arm, basket trial. *Ann Oncol.* 2020; 31(12): 1709–1718, doi: [10.1016/j.annonc.2020.09.004](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.004), indexed in Pubmed: [32946924](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32946924/).

Sylwia Dębska-Szmich¹, Piotr Potemski¹

Klinika Chemioterapii Nowotworów, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi

Wartość stosowania antracykliny i pertuzumabu w leczeniu przedoperacyjnym u chorych na raka piersi HER2+

The role of anthracycline and pertuzumab in preoperative treatment of HER2-positive breast cancer

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Dębska-Szmich S, Potemski P. The role of anthracycline and pertuzumab in preoperative treatment of HER2-positive breast cancer. *Oncol Clin Pract.* 2023; 19. DOI: 10.5603/OCP.2022.0012.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Sylwia Dębska-Szmich
Wojewódzkie Wielospecjalistyczne
Centrum Onkologii i Traumatologii
im. M. Kopernika w Łodzi
Pabianicka 62, 93-513 Łódź
e-mail: sylwia.debska@o2.pl

STRESZCZENIE

U chorych na raka piersi z nadmierną ekspresją HER2 standardem leczenia przedoperacyjnego jest skojarzenie wielolekowej chemioterapii z trastuzumabem (T) lub trastuzumabem i pertuzumabem (TP). W Polsce T jest finansowany w ramach programu lekowego Ministerstwa Zdrowia u chorych, u których guz piersi jest większy niż 1 cm niezależnie od stanu węzłów chłonnych, a TP u chorych z guzem większym niż 2 cm z towarzyszącymi zajęciem węzłów chłonnych lub brakiem ekspresji receptorów hormonalnych. Program lekowy nie precyzuje, z jakim schematem chemioterapii należy skojarzyć leki anty-HER2, zatem w praktyce możliwy jest wybór między klasycznym leczeniem sekwencyjnym z zastosowaniem antracykliny i taksoidu w skojarzeniu z trastuzumabem lub podwójną blokadą (najczęściej 4 × AC → 12 × paklitaxel/4 × docetaxel + T/TP) albo docetakselem z karboplatiną w skojarzeniu z trastuzumabem (TCH) lub podwójną blokadą (TCHP). Aktualne zalecenia *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) preferują chemioterapię niezawierającą antracykliny, co jest uzasadniane mniejszą toksycznością takiego leczenia, szczególnie względem serca. We współczesnych badaniach klinicznych oceniających skuteczność chemioterapii przedoperacyjnej zwykle pierwszorzędnym punktem końcowym jest całkowita odpowiedź potwierdzona mikroskopowo (pCR), która stała się surogatem skuteczności leczenia. To doprowadziło do stosowania wielolekowej chemioterapii skojarzonej z podwójną blokadą HER2 (eskalacja terapii) z chęcią zwiększenia szansy na pCR nawet u pacjentek ze względnie małym ryzykiem nawrotu. Celem pracy jest przedstawienie aktualnej wiedzy opartej na faktach dotyczącej korzyści wynikającej ze stosowania wielolekowej chemioterapii zawierającej lub nie antracyklinę w skojarzeniu z trastuzumabem lub podwójną blokadą HER2.

Słowa kluczowe: pertuzumab, antracyklina, chemioterapia przedoperacyjna, całkowita odpowiedź potwierdzona mikroskopowo (pCR), rak piersi, czas przeżycia

ABSTRACT

Polychemotherapy combined with trastuzumab (T) or trastuzumab with pertuzumab (TP) is a standard preoperative systemic treatment in patients with HER2-positive breast cancer. In Poland T is reimbursed according to the Drug Prescription Program of Ministry of Health for patients with primary breast tumor bigger than 1 cm independently from nodal status, whereas TP for patients with tumors bigger than 2 cm with positive lymph node(s) or lack of hormonal receptors expression. The Drug Prescription Program does not indicate which polychemotherapy should be combined with ant-HER2 therapy, therefore one can choose between classical sequential treatment based on anthracycline and taxane combined with T or dual blockade (usually 4 × AC → 12 × paclitaxel/4 × docetaxel + T/TP) or docetaxel with carboplatin combined with trastuzumab (TCH) or with dual blockade (TCHP). According to present guidelines

of National Comprehensive Cancer Network (NCCN) polychemotherapy without anthracycline is preferred, which is justified because its lower toxicity, especially cardiotoxicity. Currently a pathologically confirmed complete response (pCR) is usually the primary objective in clinical trials dedicated to preoperative systemic treatment in breast cancer. pCR became a surrogate of treatment effectiveness. That is why oncologists eagerly use polychemotherapy combined with dual anti-HER2 blockade as preoperative treatment to increase patient's chance to achieve pCR, sometimes even when patient's risk of relapse is relatively small. The goal of the paper is to review of current evidence based knowledge about effectiveness and toxicity of polychemotherapy with or without anthracycline combined with trastuzumab or dual blockade used as preoperative treatment in HER2-positive breast cancer patients.

Key words: pertuzumab, anthracycline, preoperative chemotherapy, pathologically confirmed complete response (pCR), breast cancer, overall survival

Copyright © 2023 Via Medica

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2023; 9, 1: 48-57

Ogólne zasady chemioterapii przedoperacyjnej

Klasycznym wskazaniem do systemowego leczenia przedoperacyjnego u chorych na raka piersi jest miejscowe lub/i regionalne zaawansowanie T3-T4 N0-3 lub T1-4 N2-N3 (LABC, *locally advanced breast cancer*). U chorych z wyjściowo nieoperacyjnym nowotworem farmakoterapia przedoperacyjna ma umożliwić radykalne leczenie miejscowe. Z kolei u chorych na nowotwór wyjściowo operacyjny, ale wymagający mastektomii celem leczenia przedoperacyjnego jest umożliwienie zabiegu chirurgicznego oszczędzającego pierś. W tych dwu ostatnich przypadkach chemioterapia przedoperacyjna spełnia rolę leczenia indukcyjnego. U chorych pierwotnie operacyjnych przedoperacyjna chemioterapia nazywana jest neoadiuwantową (NAC, *neoadjuvant chemotherapy*). W praktyce jednak terminy indukcyjna i neoadiuwantowa często stosowane są zamiennie.

Korzyść z leczenia skojarzonego z wykorzystaniem indukcyjnej chemioterapii u chorych z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym rakiem piersi wykazano już kilka dekad temu. Do badania Pawlickiego i wsp. z 1983 roku włączono 87 chorych z nieoperacyjnym LABC, spośród których u 72 stwierdzono raka zapalnego [1]. Odsetek 3-letnich przeżyć całkowitych u chorych, u których wykonano zabieg operacyjny wyniósł ponad 60%, u chorych poddanych radioterapii 32%, a przy braku możliwości leczenia miejscowego jedynie 12%.

Bardziej współczesna praca Wang i wsp. z 2017 roku także wskazuje na zabieg operacyjny poprzedzony chemioterapią indukcyjną jako metodę zapewniającą wieloletnie przeżycie u chorych z wyjściowo nieoperacyjnym nowotworem [2]. Dane z publikacji wskazują, że współcześnie chore z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym nowotworem kwalifikowanym do chemioterapii przedoperacyjnej stanowią 3,5% wszystkich chorych z nowo zdiagnozowanym rakiem piersi. Ten odsetek może być inny w różnych regionach z różną dostępnością badań przesiewowych, ale brakuje precyzyjnych danych. Według bazy *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) [3] 29% nowo zdiagnozowanych chorych w USA ma chorobę regionalnie

zaawansowaną. Według danych z wielkiej Brytanii i Niemiec odsetek chorych diagnozowanych w III stopniu zaawansowania wynosi około 10–13% [4, 5]. Należy jednak zwrócić uwagę, że te ostatnie wskaźniki odnoszą się do chorych z nowotworem wyjściowo nieoperacyjnym lub operacyjnym.

Celem systemowego leczenia przedoperacyjnego podobnie jak leczenia uzupełniającego jest także redukcja ryzyka nawrotu i zgonu. Wykazano, że u chorych na operacyjnego raka piersi podanie chemioterapii przed zabiegiem w porównaniu z jej podaniem po operacji ma podobny wpływ na wydłużenie życia. Potwierdzono to między innymi w metaanalizie opublikowanej w 2018 roku [6], do której włączono prawie 5000 chorych uczestniczących w 10 badaniach klinicznych z randomizacją rozpoczętych przed 2005 rokiem. Mediana czasu obserwacji wyniosła 9 lat. Chore poddane były różnym schematom NAC: CMF, schematy z antracykliną oraz schematy zawierające antracyklinę i taksoid. Zastosowanie NAC spowodowało odpowiedź ocenioną klinicznie u 69% chorych oraz umożliwiło wykonanie oszczędzającego zabiegu operacyjnego u większego odsetka chorych (65% vs. 49%). Nie stwierdzono istotnych różnic między skutecznością chemioterapii przedoperacyjnej i uzupełniającej w zakresie ryzyka rozsiewu w ciągu 15 lat (38,2% vs. 38,0%; RR 1,02; p = 0,66), zgonu z powodu raka piersi (34,4 vs. 33,7%; RR 1,06; p = 0,31) oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (40,9% vs. 41,2%, RR 1,04; p = 0,45). Należy podkreślić, że w grupie chorych otrzymujących chemioterapię przedoperacyjną odnotowano więcej miejscowych nawrotów w ciągu 15 lat (21,4% vs. 15,9 %, RR 1,3; p = 0,0001), co wskazuje na niezwykle istotną rolę dokładnego oznakowania guza przed rozpoczęciem NAC, skrupulatnej oceny histopatologicznej i adekwatnego zastosowania radioterapii uzupełniającej.

Odpowiedź na NAC ocenioną w badaniu histopatologicznym sklasyfikowano w 4 kategorie — może być to całkowita odpowiedź potwierdzona mikroskopowo (*pathologic CR*, pCR, *residual cancer burden*, RCB 0) lub choroba resztkowa o różnej wielkości: minimalna RCB-I, średnio nasiloną RCB-II i nasiloną RCB-III. Wielkość choroby resztkowej oblicza się z wykorzy-

staniem kalkulatorów uwzględniających rozmiar guza pierwotnego i resztkowego (mm), „komórkowość” guza resztkowego (%), liczbę zajętych węzłów chłonnych, rozmiar największego przerzutu (mm). Całkowita odpowiedź potwierdzona mikroskopowo (nieobecność raka naciekającego w piersi i w usuniętych regionalnych węzłach chłonnych) wiąże się z istotną poprawą rokowania w porównaniu z brakiem takiej odpowiedzi, co potwierdzono dla wszystkich podtypów raka piersi [7]. W związku z tym, zastosowanie chemioterapii przed zabiegiem operacyjnym pozwala na uzyskanie informacji rokowniczej, niedostępnej w przypadku leczenia uzupełniającego. U niektórych chorych z gorszym rokowaniem, które nie uzyskały pCR, można zastosować dalsze leczenie uzupełniające (np. trastuzumab, emtanzyna, kapecytabina) [8, 9].

Chemioterapia przedoperacyjna stosowana w ramach badań klinicznych stwarza możliwość oceny skuteczności nowych leków, ustalenia biomarkerów odpowiedzi (czynników predykcyjnych), poznania biologii choroby czy zastosowania eskalacji lub deeskalacji leczenia.

Dylematy kliniczne związane ze wskazaniami do NAC i z wyborem schematu leczenia u chorych HER2+

Z uwagi na podobną skuteczność chemioterapii przed- i pooperacyjnej w zakresie wpływu na rokowanie, przy jednoczesnych dodatkowych korzyściach wynikających z przedoperacyjnego leczenia systemowego (informacja o rokowania, indywidualizacja leczenia w zależności od odpowiedzi) obecnie wskazania do chemioterapii przedoperacyjnej wyraźnie się poszerzyły. Murphy i wsp. [10] zebrali dane chorych na inwazyjnego raka piersi leczonych z zastosowaniem zabiegu chirurgicznego i chemioterapii okołoperacyjnej z lat 2010–2015. W omawianym okresie odnotowano istotny wzrost odsetka chorych otrzymujących chemioterapię przedoperacyjną ($p < 0,001$) dla wszystkich podtypów raka piersi. Największy odsetek chorych otrzymujących NAC oraz największy wzrost odsetka takich chorych dotyczył chorych na tzw. potrójnie ujemnego raka piersi (TNBC, *triple-negative breast cancer*) i raka HER2+. Zwraca uwagę fakt, że wśród chorych HER2+ wzrost częstości stosowania NAC dotyczył szczególnie chorych w I i II stopniu zaawansowania (HR+/HER2+: TNM I z 3,7% na 13,3%; TNM II z 22,6% na 49,4%; TNM III z 46,2% na 54,5%; HR-/HER2+: TNM I z 3% na 17,4%; TNM II z 25,2% na 52,4%; TNM III z 54,3% na 54,9%). Podobne zjawisko zaistniało wśród chorych z TNBC.

Ta nowa tendencja znajduje potwierdzenie w zaleceniach towarzystw naukowych. Według zaleceń Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO,

European Society for Medical Oncology) i zaleceń amerykańskich *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) zastosowanie przedoperacyjnego leczenia systemowego u chorych z TNBC i raka HER2+ należy rozważyć, jeśli średnica guza pierwotnego > 2 cm niezależnie od zajęcia regionalnych węzłów chłonnych [11, 12]. U chorych na raka piersi HER2+ przedoperacyjna chemioterapia powinna być skojarzona z lekiem (leka- mi) celowanymi anty-HER2.

Wartość trastuzumabu (T) w leczeniu okołoperacyjnym w odniesieniu do poprawy rokowania została bardzo dobrze udokumentowana, jednak głównie w badaniach poświęconych terapii uzupełniającej. Metaanaliza autorstwa Moja i wsp. [13] wykazała, że leczenie uzupełniające trastuzumabem rozpoczęte razem z chemioterapią zawierającą taksoid zmniejsza względne ryzyko nawrotu o 46%, a zgonu o 36%.

W Polsce leczenie okołoperacyjne lekami anty-HER2 jest finansowane w ramach programu lekowego MZ. Zgodnie z jego aktualnymi (stan na marzec 2022 r.) zapisami do leczenia przedoperacyjnego trastuzumabem mogą być włączone chore, u których guz piersi jest większy niż 1 cm lub obecna jest cecha N+. Z kolei kryterium podania podwójnej blokady HER2 (trastuzumab z pertuzumabem, TP) jest średnica guza > 2 cm z towarzyszącymi zajęciem węzłów chłonnych lub brakiem ekspresji receptorów hormonalnych. Program lekowy nie precyzuje, z jakim schematem chemioterapii należy skojarzyć trastuzumab czy podwójną blokadę HER2. Wskazuje jednak, że całkowity czas aktywnej terapii pertuzumabem w leczeniu przedoperacyjnym w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią wynosi od 3 do 6 podań. W praktyce lekarz prowadzący terapię może wybrać spośród 4 możliwych schematów chemioterapii: klasyczne leczenie sekwencyjne z zastosowaniem antracykliny i taksoidu w skojarzeniu z trastuzumabem lub podwójną blokadą (najczęściej $4 \times AC \rightarrow 12 \times$ paklitaksel/ $4 \times$ docetaksel + T albo TP) albo docetaksel z karboplatyną w skojarzeniu z trastuzumabem (TCH) lub podwójną blokadą (TCHP). Duża swoboda w kwalifikacji do wielolekowej chemioterapii przedoperacyjnej chorych ze względnie mało zaawansowaną chorobą może wprowadzać poczucie dezorientacji, szczególnie jeśli ma się w pamięci fakt, że u chorych z zaawansowaniem pT1N0 za adekwatną uznaje się chemioterapię uzupełniającą wyłącznie paklitakselem z trastuzumabem [14].

Co więcej, aktualne zalecenia NCCN wskazują na chemioterapię bez antracykliny jako preferowaną w leczeniu okołoperacyjnym. Taki wybór jest uzasadniany mniejszą toksycznością, szczególnie względem serca.

Celem dalszej części opracowania jest przedstawienie aktualnej wiedzy opartej na faktach dotyczącej korzyści wynikającej z rezygnacji z antracyklin oraz zastosowania pertuzumabu w leczeniu przedoperacyjnym u chorych HER2+.

Na czym polega korzyść z dodania pertuzumabu do leczenia przedoperacyjnego?

Badaniem rejestracyjnym dla pertuzumabu w leczeniu przedoperacyjnym było NEOSPHERE [15], odkryte badanie II fazy, w którym chore na raka piersi HER2+ przydzielano do 4 ramion z okołooperacyjnym leczeniem systemowym. W ramach leczenia przedoperacyjnego chore otrzymały po 4 cykle leczenia wg następujących schematów: 1) trastuzumab + docetaksel, 2) pertuzumab + trastuzumab + docetaksel, 3) pertuzumab + trastuzumab, 4) pertuzumab + docetaksel. Po zabiegu operacyjnym wszystkie chore otrzymały 3 cykle uzupełniającej chemioterapię FEC, oprócz chorych z grupy 3, które otrzymały 4 cykle docetakselu a następnie 3 cykle FEC. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była pCR oceniona tylko w piersi. U chorych otrzymujących pertuzumab i trastuzumab z docetakselem stwierdzono istotnie więcej pCR w piersi (46%) w porównaniu z grupą leczoną trastuzumabem i docetakselem (29%, $p = 0,014$). Interpretując wynik tego badania, należy pamiętać, że leczenie systemowe niestandardowo podzielono na część przedoperacyjną i pooperacyjną, a pCR oceniono nietypowo (tylko w piersi, a nie w piersi i w węzłach chłonnych).

Większą skuteczność podwójnej blokady HER2 w skojarzeniu z chemioterapią w zakresie częstości pCR w porównaniu z trastuzumabem z chemioterapią potwierdzono jednak w metaanalizach. W publikacji Wu i wsp. z 2019 roku porównano różne schematy leczenia przedoperacyjnego u chorych HER2+ począwszy od samej chemioterapii po chemioterapię z podwójną blokadą w tym z pertuzumabem i trastuzumabem [16]. Autorzy wykazali, że chemioterapia w skojarzeniu z trastuzumabem w porównaniu z jej skojarzeniem z trastuzumabem i pertuzumabem wiąże się z istotnie mniejszą szansą na uzyskanie pCR, ale nie ma istotnej różnicy w odsetku chorych poddanych leczeniu oszczędzającemu. Autorzy wykazali także brak istotnych różnic w toksyczności obydwu form leczenia.

Niestety pytanie, czy dodanie pertuzumabu do chemioterapii przedoperacyjnej skojarzonej z trastuzumabem poprawia rokowanie, pozostaje bez odpowiedzi. Wprawdzie w badaniu Nerosphere drugorzędowym punktem końcowym był między innymi czas przeżycia wolnego od choroby (DFS, *disease-free survival*), badanie nie miało jednak odpowiedniej mocy statystycznej, by przeprowadzić formalne testowanie hipotezy badawczej i wyniki były jedynie opisowe. Odsetki DFS po 5 latach wyniosły odpowiednio 81% w podgrupie 1, 84% — w 2, 80% — w 3 i 75% — w 4 [17].

Pewien wgląd na wpływ pertuzumabu stosowanego w leczeniu okołooperacyjnym na wydłużenie życia może dać analiza APHINITY — badania III fazy z rando-

mizacją, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby [18]. Jego celem była ocena korzyści wynikających z dodania pertuzumabu do standardowej chemioterapii pooperacyjnej skojarzonej z trastuzumabem. Prawie 5 tys. chorych na operacyjnego raka piersi, które poddane były pierwotnemu radykalnemu zabiegowi operacyjnemu, randomizowano do 2 ramion: standardowego leczenia uzupełniającego z lub bez pertuzumabu, który był podawany razem z trastuzumabem przez 1 rok. U 22% chorych podano chemioterapię bez antracyklin, 63% chorych miało zajęte węzły chłonne. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był czas przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (IDFS, *invasive disease-free survival*), drugorzędowymi między innymi OS, DFS, bezpieczeństwo, jakość życia. Po publikacji wyniku dotyczącego pierwszorzędownego punktu końcowego badanie uznano za formalnie pozytywne. Estymowane odsetki IDFS po 3 latach wyniosły 94 vs. 93%; HR (*hazard ratio*) = 0,81; 95% CI (*confidence interval*) 0,66–1,00, $p = 0,045$.

Po 74 miesiącach obserwacji i drugiej analizie etapowej OS potwierdzono różnicę w zakresie IDFS wynoszącą 3 pkt % (6-letnie IDFS 91% vs. 88%; HR = 0,76; 95% CI 0,64–0,91) na korzyść leczenia z pertuzumabem [19]. Nie stwierdzono jednak istotnej różnicy w OS. Analiza podgrup wskazywała, że korzyść z zastosowania pertuzumabu odniosły przede wszystkim chore z zajęтыми węzłami chłonnymi (IDFS 88% vs. 83%, HR 0,72; 95% CI 0,59–0,87).

Podsumowując, podwójna blokada w porównaniu z samym trastuzumabem dodana do chemioterapii zwiększa istotnie szanse na uzyskanie pCR, ale nie wpływa istotnie na odsetek chorych poddanych leczeniu oszczędzającemu. Nie jest znany jej wpływ na wydłużenie życia. Ekstrapolacja wyników badania APHINITY sugeruje, że chore z dużym ryzykiem nawrotu (przerzuty do węzłów chłonnych) mogą odnieść niewielką korzyść w postaci wydłużenia IDFS z zastosowania pertuzumabu, ale dotyczy to stosowania leku przez rok, a nie krótkotrwale, jedynie w trakcie terapii przedoperacyjnej.

Czy należy zrezygnować z antracykliny w leczeniu przedoperacyjnym? Dowody naukowe

Punktem wyjścia dyskusji o rezygnacji z antracykliny w chemioterapii uzupełniającej chorych na raka piersi HER2+ było badanie BCIRG006 opublikowane w 2011 roku [20] i zaktualizowane w 2015 roku [21]. Trzy tysiące dwieście chorych na raka piersi HER2+, spośród których 70% miało zajęte węzły chłonne, przydzielono losowo do 3 ramion. W ramach leczenia standardowego chore otrzymały sekwencyjnie 4 cykle AC, a potem 4 cykle docetakselu 100 mg/m². W pierwszym ramieniu eksperymentalnym powyższą chemioterapię skojarzono z trastuzumabem (immunoterapię rozpoczęto razem

z 1 podaniem docetakselu). W drugim ramieniu eksperymentalnym chore otrzymały 6 kursów schematu TCH (trastuzumab, docetaksel 75 mg/m² i karboplatyna AUC × 6). W obu ramionach eksperymentalnych kontynuowano podawanie trastuzumabu do 1 roku. Należy zwrócić uwagę, że w schemacie TCH leczenie trastuzumabem rozpoczynało się wcześniej po zabiegu operacyjnym w porównaniu z leczeniem sekwencyjnym. Pierwszorzędownym punkt końcowym był czas przeżycia wolnego od choroby, drugorzędowymi — czas ogólnego przeżycia oraz bezpieczeństwo i określenie molekularnych czynników predykcyjnych (amplifikacja genu topozomerazy 2 alfa, *TOP2A*). Obydwa schematy leczenia z zastosowaniem trastuzumabu okazały się skuteczniejsze niż sekwencyjna chemioterapia w zakresie DFS i OS, także dla chorych z zajęтыми węzłami chłonnymi.

Niestety badanie nie było zaplanowane do porównania schematów z trastuzumabem. Odnotowano minimalną liczbową przewagę schematu z antracykliną. W zakresie 10-letniego DFS różnica wyniosła 1,6 pkt %, a dla OS — 2,6 pkt %. U chorych z zajęтыми węzłami chłonnymi różnica w 10-letnim DFS także była minimalna (sekwencja 69,6% vs. TCH 68,4%). Na korzyść schematu TCH przemawiał profil toksyczności w postaci odległych powikłań sercowych i hematologicznych. Schemat bez antracykliny rzadziej powodował istotne zmniejszenie wartości frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) do 3–4 stopnia (0,4% vs. 2%) i względne zmniejszenie LVEF o więcej niż 10% (9% vs. 19%). Ostrą białaczkę zdiagnozowano u 2 pacjentek leczonych sekwencyjnie i u 1 chorej w grupie TCH. Gorączka neutropeniczna występowała równie często w obu ramionach z trastuzumabem (ok. 10%), natomiast u chorych leczonych TCH częściej obserwowano niedokrwistość i małopłytkowość. Analiza podgrup uwzględniająca amplifikację genu *TOP2A*, występującą u 35% chorych, wskazała, że u takich pacjentek chemioterapia sekwencyjna bez trastuzumabu była podobnie skuteczna jak chemioterapia z trastuzumabem w zakresie DFS. Zjawiska tego nie odnotowano u chorych bez amplifikacji *TOP2A*.

Istnieje hipoteza, że duża skuteczność schematu TCH (czy innych schematów bez antracykliny) stosowanego w leczeniu okołoperacyjnym wynika z wcześniejszego rozpoczęcia leczenia anty-HER2. Wskazywać na to mogą wyniki retrospektywnego badania Gallo i wsp. [22]. Jest to analiza danych 506 chorych leczonych trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią okołoperacyjną (adiuwantowa 76%, neoadiuwantowa 24%) w ośrodku w Dublinie od 2010 roku zebranych w bazie „One Thousand HER2 Patients Project”. Około 70% chorych objętych analizą otrzymało leczenie, w którym trastuzumab rozpoczęto wraz z początkiem chemioterapii (schemat TCH lub podobny), około 17% chemioterapię sekwencyjną z trastuzumabem podawanym

jednocześnie z taksoidem, 6,7% otrzymało trastuzumab po zakończonej chemioterapii, a 6,7% — trastuzumab bez chemioterapii. Okazało się, że chore, u których rozpoczęto immunoterapię razem z taksoidem w leczeniu sekwencyjnym albo po zakończeniu całej chemioterapii, charakteryzowały się zwiększonym ryzykiem nawrotu w porównaniu z chorymi otrzymującymi trastuzumab rozpoczęty równocześnie z początkiem chemioterapii (schemat TCH lub podobny, DFS HR = 1,86; 95% CI 1,11–3,09; p = 0,017). Różnica w OS nie była istotna statystycznie (OS HR = 1,18; 0,59–2,34; p = 0,629). Interpretując wyniki tego badania należy jednak pamiętać, że to analiza retrospektywna i rokowanie chorych kwalifikowanych do sekwencyjnej chemioterapii zawierającej antracyklinę i taksoid mogło być wyjściowo gorsze.

Przykładem badania II fazy z randomizacją oceniającego bezpieczeństwo i skuteczność systemowego leczenia przedoperacyjnego zawierającego albo pozbawionego antracykliny u chorych HER2+ jest TRY-PHAENA [23]. Do badania włączono 225 chorych na operacyjnego, lokalnie i regionalnie zaawansowanego lub zapalnego raka piersi, u których średnica guza pierwotnego przekraczała 2 cm. We wszystkich 3 ramionach badania chore otrzymały trastuzumab i pertuzumab skojarzone z 6 cyklami chemioterapii: – ramię nr 1: 3 × FEC + T + P → 3 × docetaksel + T + P, ramię 2: 3 × FEC → 3 × docetaksel + T + P i ramię 3: 6 × docetaksel + karboplatyna + T + P. Po zabiegu operacyjnym kontynuowano leczenie trastuzumabem łącznie do 1 roku. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania były bezpieczeństwo i tolerancja leczenia, drugorzędowymi punktami końcowymi były między innymi DFS i OS. W badaniu nie przeprowadzono formalnego testowania hipotezy badawczej i wyniki przedstawiono opisowo. Odsetki 3-letnich DFS wyniosły, odpowiednio, 87%, 88% i 90%, a OS, odpowiednio, 94%, 94% i 93% [24].

Ocena skuteczności przedoperacyjnej chemioterapii zawierającej lub pozbawionej antracykliny w skojarzeniu z podwójną blokadą HER2 była także celem badania III fazy z randomizacją TRAIN-2, do którego włączono 438 chorych na raka piersi HER2+ w II i III stopniu zaawansowania [25]. Dwa ramiona leczenia przedoperacyjnego to 3 × FEC + trastuzumab + pertuzumab → 6 × paklitaksel (80 mg/m², dni 1. i 8.) + karboplatyna (AUC × 6) + trastuzumab + pertuzumab albo 9 cykli paklitaksel + karboplatyna + trastuzumab + pertuzumab. Po zabiegu operacyjnym wszystkie chore otrzymywały trastuzumab do 1 roku oraz poddane były radioterapii i hormonoterapii uzupełniającej, jeśli miały do nich wskazania. Pierwszorzędownym punktem końcowym był pCR, drugorzędowymi — między innymi przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, *event free survival*) i OS. Po medianie obserwacji 49 miesięcy nie wykazano istotnych różnic w pCR ani w odsetkach 3-letnich przeżyć wolnych od zdarzeń, ani w OS. Wśród chorych

leczonych bez antracykliny wystąpiło istotnie mniej kardiologicznych działań niepożądanych (8,6% vs. 3,2%, $p = 0,021$) i gorączek neutropenicznych. Analizując wyniki badania pod kątem wniosków praktycznych, warto zwrócić uwagę, że w obu ramionach (podobnie jak w badaniu TRYPHAENA) stosowano podwójną blokadę HER2, zatem nie odnoszą się one do chorych leczonych tylko trastuzumabem skojarzonym z chemioterapią. Ponadto chemioterapia stosowana w obu ramionach była nietypowa, dłuższa niż standardowa (9 cykli), paklitaksel w leczeniu sekwencyjnym kojarzono z karboplatyną, a nie stosowano w monoterapii, trastuzumab i pertuzumab były zaś podawane równocześnie z antracykliną (co nie jest zalecane poza badaniami klinicznymi).

W wielu krajach pertuzumab nie jest dostępny w leczeniu przedoperacyjnym ze względów ekonomicznych. W związku z tym, celem odkrytego badania II fazy z randomizacją neoCARH była wartość stosowania antracyklin w ramach chemioterapii przedoperacyjnej skojarzonej tylko z trastuzumabem [26]. Po zabiegu operacyjnym kontynuowano standardowe leczenie uzupełniające. Badanie przeprowadzono w ośrodkach chińskich, chore przydzielano do 2 ramion, w których stosowano typową chemioterapię wykorzystywaną w leczeniu uzupełniającym: leczenie sekwencyjne $4 \times EC \rightarrow 4 \times$ docetaksel + trastuzumab albo $6 \times$ TCH. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był pCR, drugorzędowymi — między innymi DFS i OS. Do badania włączono tylko 135 chorych. Wykazano, że odsetek chorych z pCR był istotnie większy u chorych leczonych według schematu TCH w porównaniu z terapią sekwencyjną (56% vs. 37%, $p = 0,032$), ale nie znaleziono istotnej różnicy w odsetku chorych, u których przeprowadzono zabieg oszczędzający ($p = 0,139$). Wyniki dotyczące czasów przeżycia nie są jeszcze dojrzałe.

Wyższosc schematu TCH nad leczeniem sekwencyjnym z trastuzumabem w zakresie zwiększenia szansy na pCR, pozostaje jednak kontrowersyjna, jeśli uwzględnić wyniki metaanalizy autorstwa Pelizzari i wsp. [27] przedstawionej na kongresie Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) 2019 [27]. Do metaanalizy włączono badania II i III fazy z randomizacją, porównano skuteczność różnych schematów leczenia przedoperacyjnego u chorych HER2+ w zakresie częstości pCR. Przeprowadzono pośrednie porównanie różnych schematów leczenia. Odsetki pCR po zastosowaniu różnych schematów leczenia oszacowano z zastosowaniem statystyki bayesowskiej. Autorzy nie znaleźli istotnej statystycznie różnicy między skutecznością podwójnej blokady HER2 skojarzonej z chemioterapią z antracykliną w porównaniu z jej skojarzeniem z chemioterapią bez antracykliny. Podobnie nie odnotowano istotnej różnicy między kombinacją trastuzumabu i chemioterapii z antracykliną w porównaniu z jego skojarzeniem

z chemioterapią bez antracykliny. Znaleziono natomiast istotną różnicę na korzyść podwójnej blokady skojarzonej w chemioterapii z antracykliną w porównaniu z trastuzumabem skojarzonym z chemioterapią z antracykliną. Ponadto podwójna blokada skojarzona z chemioterapią bez antracyklin okazała się istotnie skuteczniejsza w zakresie indukowania pCR w porównaniu z trastuzumabem skojarzonym z chemioterapią z antracykliną. Autorzy oszacowali także szanse na uzyskanie pCR w zależności od schematu leczenia i wyniosły one odpowiednio: podwójna blokada z chemioterapią zawierającą antracyklinę — 58%, podwójna blokada z chemioterapią bez antracykliny — 54%, trastuzumab z chemioterapią zawierającą antracyklinę — 44%, trastuzumab z chemioterapią bez antracykliny — 36%.

Podsumowując, brakuje wiarygodnych wyników badań klinicznych z randomizacją pokazujących, czy i jak rezygnacja z antracykliny w chemioterapii przedoperacyjnej skojarzonej z trastuzumabem wpływa na rokowanie u chorych. Ekstrapolacja wyników badania BCIRG006 poświęconego leczeniu uzupełniającemu sugeruje, że skuteczność schematu TCH i leczenia sekwencyjnego może być porównywalna. W razie skojarzenia podwójnej blokady z chemioterapią przedoperacyjną rezygnacja z antracykliny nie wpływa na rokowanie po stosunkowo krótkim czasie obserwacji, aczkolwiek w badaniu TRAIN-2 zastosowano nietypowe schematy chemioterapii. Wyniki metaanalizy badań klinicznych III i II fazy wskazują, że rezygnacja z antracykliny czy w przypadku chemioterapii skojarzonej z trastuzumabem czy z podwójną blokadą nie zmniejsza w statystycznie istotny sposób szansy na uzyskanie pCR, aczkolwiek liczbowo największego odsetka pCR należy spodziewać się po zastosowaniu podwójnej blokady HER2 z chemioterapią zawierającą antracyklinę. Ta sama metaanaliza pokazuje, że podwójna blokada HER2 z chemioterapią bez antracykliny jest istotnie lepsza w zakresie odsetka pCR w porównaniu ze skojarzeniem trastuzumabu z chemioterapią zawierającą antracyklinę. Na tej podstawie autorzy sugerują rezygnację z antracykliny na rzecz dodania pertuzumabu do leczenia przedoperacyjnego. Takie nowoczesne leczenie uznaje się za mniej toksyczne, chociaż generuje istotnie większe koszty. Należy jednak pamiętać, że nie ma danych co do wpływu takiego postępowania na poprawę rokowania. Nie ma także aktualnie badań, w których porównano by chemioterapia sekwencyjna z trastuzumabem czy schemat TCH do TCHP.

Rezygnacja z antracykliny w celu uniknięcia toksyczności kardiologicznej

Wybór schematu chemioterapii przedoperacyjnej bez antracykliny może być podyktowany chęcią uniknięcia potencjalnej kardiotoxyczności u chorych

z dodatkowymi czynnikami ryzyka powikłań ze strony serca. Analiza wyników badania BCIRG006 po 10 latach obserwacji wskazała na istotnie mniej powikłań kardiologicznych u chorych leczonych według schematu TCH w porównaniu z otrzymującymi AC-TH. Zastoinowa niewydolność serca G3/4 wystąpiła u odpowiednio 4 i 21 chorych ($p = 0,0005$), a względne zmniejszenie LVEF o co najmniej 10% odnotowano u odpowiednio 97 i 200 chorych ($p < 0,0001$). Takich różnic w kardiotoxyczności nie odnotowano w badaniu neoCARH, ale charakteryzowało się ono małą liczebnością chorych i krótkim czasem obserwacji. Zatem rozsądnym wyborem dla chorych o zwiększonym ryzyku powikłań kardiologicznych jest schemat TCH.

Brakuje wiarygodnych danych z badań klinicznych z randomizacją oceniających leczenie okołooperacyjne, czy i o ile dodanie pertuzumabu do schematu TCH zwiększa ryzyko powikłań kardiologicznych. Częściowych informacji na ten temat dostarcza analiza chorych uczestniczących w badaniu NEOSPHERE i otrzymujących przedoperacyjnie 4 kursy docetakselu z trastuzumabem (grupa 1) albo 4 × docetaksel z trastuzumabem i pertuzumabem (grupa 2). Nie wykryto istotnej różnicy pomiędzy średnimi wartościami maksymalnych obniżen LVEF w tych podgrupach. Obniżenie wartości LVEF o 10–15% lub bezwzględnie poniżej 50% odnotowano u odpowiednio 1 (1%) i 3 chorych (3%) w grupach 1 i 2 w trakcie leczenia neoadiuwantowego, a u łącznie 2 (2%) i 9 (8%) w trakcie 5 lat obserwacji. Trzeba jednak pamiętać, że po zabiegu operacyjnym chore otrzymywały antracyklinę.

W badaniu TRAIN-2 wykazano, że odstępianie od antracykliny w przypadku stosowania podwójnej blokady HER2 istotnie zmniejsza ryzyko kardiotoxyczności (zmniejszenie LVEF o co najmniej 10% lub bezwzględnie $< 50\%$ odpowiednio u 8,6% i 3,2%, $p = 0,021$), ale antracyklinę podawano tu jednocześnie z trastuzumabem i pertuzumabem.

Podsumowując, u chorych mających zwiększone ryzyko powikłań kardiologicznych wybór schematu TCH jest bezpieczniejszy. Nie wiadomo jednak czy i w jakim stopniu dodanie pertuzumabu do tego schematu zwiększa ryzyko toksyczności kardiologicznej, która uniemożliwiłaby lub zaburzyła przeprowadzenie zaplanowanego leczenia przedoperacyjnego a następnie kontynuację leczenia anty-HER2 po zabiegu operacyjnym.

Eskalacja i deeskalacja leczenia przedoperacyjnego u chorych HER2+

Planując leczenie, należy kierować się przede wszystkim rzeczywistą korzyścią, jaką może odnieść chora, czyli przede wszystkim wybierać leki, które wydłużają życie. W dalszej kolejności należy minimalizować możliwą tok-

syczność leczenia. Niestety uczynienie z pCR pierwszorzędownego punktu końcowego niemal wszystkich badań oceniających skuteczność NAC, a tym samym przyjęcie, że pCR stanowi surogat rokowania, wprowadziło pewien chaos informacyjny. pCR zaczęła być traktowana jako wartość sama w sobie, co jest o tyle niecisłe, że jak pokazano powyżej, nie udało się wykazać, że zwiększenie odsetka pCR przez dany schemat NAC idzie w parze z wydłużeniem życia, albo wpływ na wydłużenie życia nie został rzetelnie oceniony. Pusztai i wsp. [28] postulują kilka potencjalnych czynników, które mogą leżeć u podstawy pozornego paradoksu, że zwiększenie odsetka pCR nie przekłada się na wydłużenie życia chorych otrzymujących intensywniejsze leczenie: 1 — wyjściowe rokowanie może być tak dobre, że chora byłaby wyleczona tylko dzięki zabiegowi operacyjnemu albo leczenie standardowe okazałoby się wystarczające, 2 — u pacjentek z chorobą resztkową ryzyko nawrotu może być skutecznie zmniejszone przez leczenia uzupełniające, 3 — guz pierwotny i mikroprzerzuty mogą wykazywać różną wrażliwość na stosowane leki, co wyjaśniałoby pojawianie się w trakcie dalszej obserwacji przerzutów odległych u około 3–5% chorych, które uzyskały pCR.

Tymczasem stosowanie przedoperacyjnej wielolekowej chemioterapii skojarzonej z podwójną blokadą HER2 (eskalacja terapii) jest podyktowane chęcią zwiększenia szansy na pCR u pacjentki. Efektem powyższej strategii jest to, że chore o małym ryzyku nawrotu poddawane są zbyt intensywnemu leczeniu o nieustalonym wpływie na poprawę rokowania. Eskalacja leczenia przedoperacyjnego u chorych HER2+ w celu uzyskania jak największego odsetka pCR jest zrozumiała, jeśli u chorej możliwe jest leczenie uzupełniające z zastosowaniem TDM1 jako praktyczna konsekwencja nieuzyskania całkowitej odpowiedzi. Skuteczność takiego leczenia udokumentowano w odkrytym badaniu III fazy z randomizacją KATHERINE [8], do którego włączono prawie 1500 chorych z guzami HER2+ i chorobą resztkową po leczeniu przedoperacyjnym z trastuzumabem podawanym przez przynajmniej 9 tygodni. Chore przydzielono do 2 ramion: 14 podań TDM1 lub 14 podań trastuzumabu. Kryterium wyłączenia było kliniczne zaawansowanie T1aN0 i T1bN0 w momencie rozpoczęcia leczenia radykalnego. Uzupełniającą hormonoterapię i radioterapię zastosowano zgodnie z lokalnym standardem. W przypadku odstawienia TDM1 z powodu nietolerancji było możliwe podanie trastuzumabu. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był IDFS, drugorzędowymi — między innymi DFS, OS i bezpieczeństwo. Wśród włączonych chorych 72% wykazywało obecność receptorów hormonalnych, trzy czwarte otrzymało chemioterapię zawierającą antracyklinę, a 18% otrzymało także pertuzumab w leczeniu przedoperacyjnym, u 25% chorych nowotwór był nieoperacyjny w momencie rozpoczęcia leczenia przedoperacyj-

nego. Pierwsza analiza etapowa wykonana po medianie czasu obserwacji 41 miesięcy wykazała istotnie większą skuteczność leczenia eksperymentalnego w zakresie 3-letniego IDFS, bezwzględny zysk wyniósł 11 pkt % (88% vs. 77%; HR = 0,50, p < 0,001). Jak dotychczas (marzec 2022 r.) nie wykazano jednak wydłużenia OS. Od marca 2022 roku w ramach Programu Lekowego Ministerstwa Zdrowia finansowane jest leczenie uzupełniające z zastosowaniem TDM1 u pacjentek z chorobą resztkową w piersi lub węzłach chłonnych pachy po przedoperacyjnej chemioterapii zawierającej taksoid skojarzonej z terapią anti-HER2.

Należy też zwrócić uwagę na badaną w ostatnich latach koncepcję deeskalacji leczenia przedoperacyjnego [29, 30]. Zakłada ona, że część chorych charakteryzuje się dobrym rokowaniem i nie wymaga wielolekowej chemioterapii z podwójną blokadą HER2, a mniej intensywne leczenie byłoby wystarczająco skuteczne przy ograniczeniu toksyczności. Niestety nie dysponujemy obecnie wiedzą o czynnikach predykcyjnych, które umożliwiłyby wybór optymalnego deeskalowanego leczenia przedoperacyjnego i takie postępowanie nie powinno być elementem rutynowej praktyki klinicznej. Rycina 1 przedstawia schematyczne porównanie schematów systemowego leczenia przedoperacyjnego chorych HER2+ w zakresie

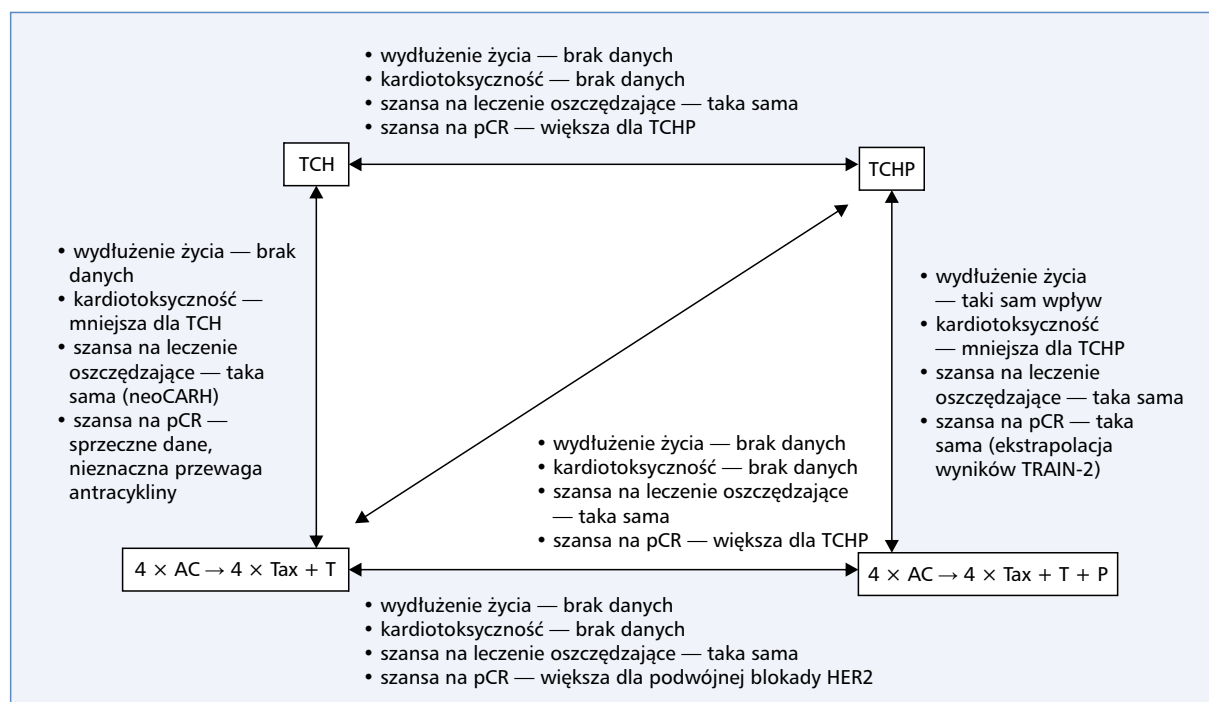
wpływu na wydłużenie życia, kardiotoxyczności oraz szansy na leczenie oszczędzające.

Podsumowanie

U chorych z operacyjnym rakiem piersi wpływ chemioterapii przedoperacyjnej na rokowanie nie różni się od wpływu takiej samej chemioterapii stosowanej pooperacyjnie.

Pomimo kryterium programu lekowego umożliwiającym takie postępowanie, leczenie przedoperacyjne chorych HER2+ z wolnymi węzłami chłonnymi i guzem mniejszym niż 2 cm wydaje się nieuzasadnione. U takich chorych istnieje możliwość leczenia uzupełniającego paklitaksemem i trastuzumabem po pierwotnym zabiegu operacyjnym, choć takie postępowanie jest uzasadnione wynikiem badania bez grupy kontrolnej.

Zastosowanie podwójnej blokady HER2 z chemioterapią przedoperacyjną (w porównaniu z trastuzumabem z chemioterapią) zwiększa szanse na uzyskanie pCR, ale nie zwiększa szansy na leczenie oszczędzające. Niejasny jest wpływ na rokowanie dodania pertuzumabu do trastuzumabu skojarzonego z chemioterapią przedoperacyjną. Ekstrapolacja wyników badania po-



Rycina 1. Schematyczne porównanie metod leczenia przedoperacyjnego chorych HER2+ w zakresie wpływu na wydłużenie życia, kardiotoxyczności oraz szansy na leczenie oszczędzające (BCS, *breast conserving surgery*) i pCR; TCH — docetaksel z karboplatiną w skojarzeniu z trastuzumabem; TCHP — docetaksel z karboplatiną w skojarzeniu z podwójną blokadą; AC — doksorubicyna z cyklofosfamidem; Tax — taksoid (docetaksel albo paklitaksel); T — trastuzumab; P — pertuzumab; pCR — całkowita odpowiedź potwierdzona patologicznie

święconego leczeniu uzupełniającemu (APHINITY) sugeruje, że dodanie pertuzumabu może wpływać na poprawę rokowania u chorych mających duże czynniki ryzyka nawrotu (przerzuty do węzłów chłonnych pachowych). Nie ma jednak danych wskazujących, że podawanie pertuzumabu wyłącznie w leczeniu przedoperacyjnym ma podobną skuteczność jak leczenie pooperacyjne.

Twierdzenie, że można zrezygnować z antracykliny w ramach chemioterapii przedoperacyjnej skojarzonej z trastuzumabem lub podwójną blokadą bez negatywnego wpływu na rokowanie, oparte jest, odpowiednio, na ekstrapolacji wyników badania dotyczącego leczenia uzupełniającego (BCIRG006) oraz na badaniu TRAIN-2 obejmującego niezbyt liczną grupę chorych z nietypowymi schematami chemioterapii przedoperacyjnej i krótkim czasem obserwacji.

Nie ma danych z badań bezpośrednio porównujących przedoperacyjną chemioterapię TCH i TCHP ani leczenie sekwencyjne z trastuzumabem i TCHP w zakresie ich wpływu na czas przeżycia i toksyczność kardiologiczną.

Schemat TCH jest mniej kardiotoxyczny niż leczenie sekwencyjne z trastuzumabem. Nie ma bezpośrednich danych, czy i w jakim stopniu dodanie pertuzumabu do schematu TCH nasila toksyczność względem serca.

U chorych, które nie osiągnęły pCR po leczeniu przedoperacyjnym, zastosowanie leczenia uzupełniającego z TDM1 wpływa na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej, ale nieznanym jest wpływ takiego postępowania na czas ogólnego przeżycia.

Konflikt interesów

PP: honoraria za wykłady, z tytułu prowadzenia badań klinicznych oraz pokrycie kosztów udziału w konferencjach od Roche Polska.

Piśmiennictwo

- Pawlicki M, Skolyszewski J, Brandys A. Results of combined treatment of patients with locally advanced breast cancer. *Tumori*. 1983; 69(3): 249–253, indexed in Pubmed: [6683436](#).
- Wang M, Hou L, Chen M, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Creates Surgery Opportunities For Inoperable Locally Advanced Breast Cancer. *Sci Rep*. 2017; 7: 44673, doi: [10.1038/srep44673](#), indexed in Pubmed: [28327615](#).
- <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>.
- <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/breast-cancer/incidence-invasive-#heading-Five>.
- https://www.krebsdaten.de/Krebs/EN/Content/Cancer_sites/Breast_cancer/breast_cancer_node.html.
- Asselain B, Barlow W, Bartlett J, et al. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol*. 2018; 19(1): 27–39, doi: [10.1016/s1470-2045\(17\)30777-5](#).
- Yau C, van der Noordaa M, Wei J, et al. Residual cancer burden after neoadjuvant therapy and long-term survival outcomes in breast cancer: A multi-center pooled analysis. 2019 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract GS5-01. Presented December 13, 2019.
- von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. KATHERINE Investigators. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019; 380(7): 617–628, doi: [10.1056/NEJMoa1814017](#), indexed in Pubmed: [30516102](#).
- Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017; 376(22): 2147–2159, doi: [10.1056/NEJMoa1612645](#), indexed in Pubmed: [28564564](#).
- Murphy BL, Day CN, Hoskin TL, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Use in Breast Cancer is Greatest in Excellent Responders: Triple-Negative and HER2+ Subtypes. *Ann Surg Oncol*. 2018; 25(8): 2241–2248, doi: [10.1245/s10434-018-6531-5](#), indexed in Pubmed: [29786125](#).
- Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019; 30(8): 1194–1220, doi: [10.1093/annonc/mdz173](#).
- <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>.
- Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(4): CD006243, doi: [10.1002/14651858.CD006243.pub2](#), indexed in Pubmed: [22513938](#).
- Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2015; 372(2): 134–141, doi: [10.1056/NEJMoa1406281](#), indexed in Pubmed: [25564897](#).
- Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13(1): 25–32, doi: [10.1016/S1470-2045\(11\)70336-9](#), indexed in Pubmed: [22153890](#).
- Wu Di, Chen T, Jiang H, et al. Comparative Efficacy and Tolerability of Neoadjuvant Immunotherapy Regimens for Patients with HER2-Positive Breast Cancer: A Network Meta-Analysis. *J Oncol*. 2019; 2019: 3406972, doi: [10.1155/2019/3406972](#), indexed in Pubmed: [31015833](#).
- Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(6): 791–800, doi: [10.1016/S1470-2045\(16\)00163-7](#), indexed in Pubmed: [27179402](#).
- von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al. APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017; 377(2): 122–131, doi: [10.1056/NEJMoa1703643](#), indexed in Pubmed: [28581356](#).
- Piccart M, Procter M, Fumagalli D, et al. APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up. *J Clin Oncol*. 2021; 39(13): 1448–1457, doi: [10.1200/JCO.20.01204](#), indexed in Pubmed: [33539215](#).
- Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011; 365(14): 1273–1283, doi: [10.1056/NEJMoa0910383](#), indexed in Pubmed: [21991949](#).
- Slamon DJ, Eiermann W, Robert NJ, et al. Abstract S5-04: Ten year follow-up of BCIRG-006 comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2+ early breast cancer. *General Session Abstracts*. 2016, doi: [10.1158/1538-7445.sabcs15-s5-04](#).
- Gullo G, Walsh N, Fennelly D, et al. Impact of timing of trastuzumab initiation on long-term outcome of patients with early-stage HER2-positive breast cancer: the „one thousand HER2 patients” project. *Br J Cancer*. 2018; 119(3): 374–380, doi: [10.1038/s41416-018-0114-x](#), indexed in Pubmed: [29773838](#).
- Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol*. 2013; 24(9): 2278–2284, doi: [10.1093/annonc/mdt182](#), indexed in Pubmed: [23704196](#).
- Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer. *Eur J Cancer*. 2018; 89: 27–35, doi: [10.1016/j.ejca.2017.10.021](#), indexed in Pubmed: [29223479](#).
- van Ramshorst MS, van der Voort A, van Werkhoven ED, et al. Dutch Breast Cancer Research Group (BOOG). Neoadjuvant chemothe-

- rapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19(12): 1630–1640, doi: [10.1016/S1470-2045\(18\)30570-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30570-9), indexed in Pubmed: [30413379](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30413379/).
26. Gao HF, Wu Z, Lin Y, et al. Anthracycline-containing carboplatin-containing neoadjuvant chemotherapy in combination with trastuzumab for HER2-positive breast cancer: the neoCARH phase II randomized clinical trial. *Ther Adv Med Oncol.* 2021; 13: 17588359211009003, doi: [10.1177/17588359211009003](https://doi.org/10.1177/17588359211009003), indexed in Pubmed: [33959195](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33959195/).
27. Pelizzari G, Gerrata L, Basile D, et al. Role of anthracyclines in neoadjuvant anti-HER2 regimens for HER2+ breast cancer (BC): A network meta-analysis (NMA). *J Clin Oncol.* 2019; 37(15_suppl): 577–577, doi: [10.1200/jco.2019.37.15_suppl.577](https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.15_suppl.577).
28. Puzstai L, Szekely B, Hatzis C. Is complete response the answer? *Ann Oncol.* 2017; 28(8): 1681–1683, doi: [10.1093/annonc/mdx215](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx215), indexed in Pubmed: [28633466](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28633466/).
29. Pérez-García JM, Gebhart G, Ruiz Borrego M, et al. PHERGain steering committee and trial investigators. Chemotherapy de-escalation using an F-FDG-PET-based pathological response-adapted strategy in patients with HER2-positive early breast cancer (PHERGain): a multicentre, randomised, open-label, non-comparative, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22(6): 858–871, doi: [10.1016/S1470-2045\(21\)00122-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00122-4), indexed in Pubmed: [34019819](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34019819/).
30. File D, Curigliano G, Carey LA. Escalating and De-escalating Therapy for Early-Stage HER2-Positive Breast Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2020; 40: 1–11, doi: [10.1200/EDBK_100023](https://doi.org/10.1200/EDBK_100023), indexed in Pubmed: [32239987](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32239987/).

Małgorzata Kuc-Rajca

Klinika Ginekologii Onkologicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

Niraparyb — praktyczne zastosowanie w świetle najnowszych doniesień naukowych

Niraparib — practical application in the light of the latest scientific reports

Adres do korespondencji:

Lek. Małgorzata Kuc-Rajca
 Klinika Ginekologii Onkologicznej,
 Narodowy Instytut Onkologii
 im. Marii Skłodowskiej-Curie
 — Państwowy Instytut Badawczy
 w Warszawie
 e-mail:
 małgorzata.kuc-rajca@mio-pib.waw.pl

STRESZCZENIE

Niraparyb (Zejula[®]) jest inhibitorem polimerazy poli-ADP-rybozy (PARPi) zarejestrowanym w Europie do leczenia podtrzymującego chorych z zaawansowanym niskozróżnicowanym rakiem jajnika, które uzyskały całkowitą lub częściową odpowiedź na chemioterapię I linii opartą na platynie oraz w leczeniu podtrzymującym platynowrażliwego, nawrotowego raka jajnika, w obu wskazaniach niezależnie od statusu mutacji *BRCA* lub homologicznej rekombinacji. W badaniach klinicznych: PRIMA i NOVA wykazano skuteczność niraparybu w zakresie wydłużenia czasu do progresji choroby, zarówno w populacji z zaburzonym mechanizmem homologicznej rekombinacji, jak i w populacji ogólnej. Do najczęściej występujących powikłań należały toksyczności hematologiczne, które podlegały leczeniu przy właściwym monitorowaniu, redukcji dawki lub przerwie w terapii. Indywidualny dobór dawki na podstawie masy ciała i poziomu płytek krwi poprawia tolerancję hematologiczną leczenia.

Celem pracy jest przedstawienie aktualnych danych dotyczących skuteczności niraparybu, wskazań do zastosowania leku oraz omówienie profilu toksyczności, a także sposobów radzenia sobie z działaniami niepożądanymi.

Słowa kluczowe: rak jajnika, inhibitor PARP, niraparib, leczenie podtrzymujące, niedobór homologicznej rekombinacji

ABSTRACT

Niraparib (Zejula[®]) is a poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor (PARPi) which is approved in Europe for maintenance therapy in adults with advanced ovarian cancer in complete or partial response to first line platinum-based chemotherapy or with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer, in both cases in the overall population, regardless of *BRCA* or HRD status. In PRIMA and NOVA trial niraparib significantly extended progression free survival both in homologous recombination deficiency positive and overall trial population. Haematological events were the most commonly occurring and could be managed with monitoring and dosage reduction or interruption. A weight — and platelet count — based individualised dosage regimen improve haematological tolerability.

The review aimed to present the clinical activity, indications and toxicity profile of niraparib and strategies to manage with them.

Key words: ovarian cancer, PARP inhibitor, niraparib, maintenance therapy, homologous repair deficiency

Onkol Prakt Klin Edu 2023; 9, 1: 58–64

Copyright © 2023 Via Medica

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

Wprowadzenie

Od lat standardem leczenia zaawansowanego raka jajnika pozostaje cytoredukcyjny zabieg operacyjny i leczenie systemowe z zastosowaniem chemioterapii dwulekowej opartej na platynie. Od 2011 roku niewielka poprawa wyników leczenia wiązała się z dołączeniem leku antyangiogenego — bewacizumabu [1, 2].

Mimo pierwotnej odpowiedzi na leczenie u około 70% pacjentek dochodzi do nawrotu choroby w ciągu pierwszych trzech lat obserwacji [3].

Wprowadzenie do leczenia inhibitorów PARP (*poly adenosine diphosphate-ribose polymerase*) wiąże się ze znaczną poprawą wyników leczenia, szczególnie w nowotworach związanych z mutacją w genach *BRCA* lub innymi zaburzeniami skutkującymi uszkodzeniem

systemu naprawy DNA na drodze homologicznej rekombinacji (HR, *homologous recombination*), ale także w populacji bez tych zaburzeń [4–9].

Zgodnie z wytycznymi europejskimi i amerykańskimi inhibitory PARP zalecane są w leczeniu podtrzymującym w I linii terapii chorych na raka jajnika oraz w przypadku platynowrażliwego nawrotu choroby [10, 11].

Miejsce inhibitorów PARP w leczeniu raka jajnika

Enzymy PARP biorą udział w naprawie uszkodzeń DNA, a inhibitory PARP to pierwsze leki celowane hamujące ten proces.

Mutacje genów rekombinacji homologicznej, w tym BRCA skutkują brakiem możliwości skutecznej naprawy uszkodzeń podwójnej nici DNA w komórkach guza, kumulacją uszkodzeń DNA i niestabilnością genomu, a tym samym większą podatnością na dalsze uszkodzenia. Zastosowanie w takiej sytuacji inhibitora PARP zamyka alternatywną drogę naprawy uszkodzeń DNA, co prowadzi do śmierci komórki w procesie syntetycznej letalności [12, 13].

Dane z badań naukowych wskazują, że w około 50% surowicznych raków jajnika stwierdza się mutacje genów rekombinacji homologicznej, prowadzące do zaburzenia systemu naprawy DNA [populacje (*homologous recombination*) HR-*deficient*, HRD-*positive*]. W około 30% przyczyną jest mutacja w genach BRCA (germinalna lub somatyczna), a w kolejnych 20% w innych genach szlaku naprawy DNA (m.in. amplifikacja EMSY, utrata ekspresji RAD51) [14, 15].

Początkowo inhibitory PARP badano w populacji pacjentek z obecnością mutacji patogenicznej w genie BRCA1 lub BRCA2, jako tej, która mogła odnieść największą korzyść. W badaniu SOLO1, w którym stosowano olaparyb jako leczenie podtrzymujące po I linii chemioterapii, wykazano wydłużenie mediany czasu do progresji choroby (PFS, *progression free survival*) o 42,2 miesiąca [16]. Wyniki tego badania pozwoliły na rejestrację leku w Europie w 2019 roku [17].

Obecnie leczenie olaparibem, także w Polsce, jest standardem terapii pacjentek z niskozróżnicowanym rakiem jajnika w stopniu zaawansowania III i IV według FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*) z obecnością mutacji w genach BRCA1/2, a leczenie prowadzone jest w ramach programu terapeutycznego [18].

W kolejnych latach rozszerzono badania z inhibitorami PARP o inne populacje chorych tak, by móc wyodrębnić jak największą grupę, która może odnieść korzyść z leczenia.

Efektywność terapii oceniano w trzech populacjach określonych na podstawie badań molekularnych guza:

z mutacją w genach BRCA1/2, z zaburzonym (HR-*deficient* = HRD-*positive*) oraz prawidłowo działającym systemem homologicznej rekombinacji (HR-*proficient* = HRD-*negative*) [4–7].

W celu wyodrębnienia guzów z deficytem homologicznej rekombinacji (HR-*deficient*) wykorzystywano test Myriad MyChoice, w którym wykrywano uszkodzenia („blizny”) DNA jako odzwierciedlenie mutacji genów rekombinacji homologicznej niezależnie od ich rodzaju [4–7]. Dowody naukowe z trzech kolejnych badań III fazy z randomizacją (PAOLA-1, PRIMA i VELIA) wykazały skuteczność inhibitorów PARP w zakresie wydłużenia PFS w grupie nie tylko z mutacją BRCA, ale i zaburzonym mechanizmem homologicznej rekombinacji o innym podłożu oraz w populacji ogólnej: olaparybu w skojarzeniu z bewacizumabem w badaniu PAOLA 1 (u pacjentek z mutacją BRCA lub z HRD-*positive*), niraparybu w badaniu PRIMA (populacja HRD-*positive* i ogólna) i weliparybu w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w leczeniu podtrzymującym w badaniu VELIA (populacja HRD-*positive* i ogólna), choć największy zysk odnotowuje się wśród pacjentek z uszkodzonym mechanizmem naprawy DNA [4–9].

Zgodnie z zapisami rejestracyjnymi w leczeniu podtrzymującym nowo rozpoznanego, niskozróżnicowanego raka jajnika w stopniach III i IV, po uzyskaniu całkowitej lub częściowej odpowiedzi na chemioterapię opartą na platynie można zastosować olaparyb (tylko przy stwierdzeniu patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji w genach BRCA1/2) lub niraparyb (u wszystkich chorych z surowiczym lub endometrialnym rakiem jajnika, niezależnie od statusu mutacji BRCA). W Polsce leczenie olaparybem pacjentek z mutacją BRCA jest już finansowane w ramach programu terapeutycznego, podobnie jak leczenie niraparybem, które uzyskało takie finansowanie w styczniu 2022 roku [19]. Niraparyb jest dostępny zarówno dla populacji z obecną mutacją w genach BRCA, jak i bez.

Mimo rejestracji olaparybu w leczeniu podtrzymującym I linii w połączeniu z bewacizumabem u chorych z mutacją BRCA1/2 lub stwierdzonym zaburzeniem homologicznej rekombinacji (HRD-*positive*) takie skojarzenie nie jest obecnie w Polsce refundowane [17], a rukaparyb w tym wskazaniu nie został w ogóle zarejestrowany w Europie.

Inhibitory PARP wykazują skuteczność także w leczeniu chorych na nawrotowego raka jajnika.

Olaparyb badano zarówno w populacji pacjentek z mutacją germinalną lub somatyczną BRCA (SOLO-2), jak i w populacji ogólnej (STUDY-19) [8, 9]. W badaniu SOLO2 wykazano nie tylko znaczne wydłużenie PFS, ale także i wydłużenie przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) o 12,9 miesiąca [20].

Początkowo olaparib został zarejestrowany w Europie w postaci kapsułek (50 mg) jako leczenie pod-

trzymujące tylko u osób z mutacją w genach *BRCA*, a w 2018 roku także w postaci tabletek (150 mg) w szerszej populacji, niezależnie od podtypu histologicznego i statusu mutacji *BRCA*.

W Polsce leczenie olaparybem w nawrotowym raku jajnika jest możliwe w ramach programu terapeutycznego jedynie u pacjentek ze stwierdzoną mutacją patogenną lub prawdopodobnie patogenną w genach *BRCA1/2* [18]. Leczenie nie jest refundowane dla pacjentek z działającym ani uszkodzonym systemem naprawy DNA (o innym podłożu niż mutacje *BRCA*).

Dwa inne inhibitory PARP rukaparib (badanie ARIEL-3) oraz niraparyb (badanie NOVA) badano w populacjach z mutacją oraz bez mutacji *BRCA* oraz wykazano wydłużenie czasu do progresji choroby [21, 22]. Oba leki zostały zarejestrowane w Unii Europejskiej w leczeniu podtrzymującym platynowrażliwego, nawrotowego, niskozróżnicowanego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej niezależnie o statusu mutacji *BRCA* czy statusu homologicznej rekombinacji [23, 24]. Wydłużenie PFS było widoczne we wszystkich podgrupach, ale największy u pacjentek ze stwierdzoną mutacją *BRCA*.

Zgodnie z wytycznymi europejskimi i amerykańskimi leczenie podtrzymujące inhibitorami PARP (olaparyb, niraparyb lub rucaparyb) jest zalecane w leczeniu chorych na nawrotowego, platynowrażliwego raka jajnika, niezależnie o statusu mutacji *BRCA*, gdy uzyskano odpowiedź po zastosowaniu chemioterapii drugiej lub kolejnej linii opartej na platynie [25, 11].

Ze względu na najszersze wskazania rejestracyjne oraz obecnie rozszerzone kliniczne możliwości stosowania niraparybu w leczeniu podtrzymującym lek ten zostanie szczegółowo omówiony w dalszej części artykułu.

Niraparyb w leczeniu podtrzymującym w nowo rozpoznanym raku jajnika, po I linii chemioterapii

Skuteczność niraparybu w leczeniu podtrzymującym po I linii chemioterapii oceniono w badaniu III fazy z randomizacją, o akronimie PRIMA [6].

Do badania włączono 733 pacjentki z rozpoznaniem surowiczego lub endometrialnego raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej z grupy wysokiego ryzyka nawrotu choroby. Należały do niej pacjentki z zaawansowaniem choroby w stopniu III z pozostawioną chorobą resztkową po pierwotnym zabiegu cytoredukcyjnym, w stopniu III nieoperacyjnym lub stopniu IV oraz pacjentki, które otrzymały chemioterapię neoadjuwantową. Do badania nie kwalifikowały się chore w stopniu III, po pierwotnym zabiegu operacyjnym z całkowitą cytoredukcją. Przed randomizacją wszystkie pacjentki otrzymały 6–9 kursów chemioterapii I linii opartej na

związkach platyny oraz uzyskały częściową lub całkowitą odpowiedź na leczenie. Randomizacji dokonywano między innymi na podstawie statusu homologicznej rekombinacji guza stwierdzanej na podstawie obecności mutacji *BRCA* i/lub testu Myriad MyChoice. Pierwszoplanowym punktem końcowym był czas do progresji choroby w dwóch badanych populacjach, z deficytem homologicznej rekombinacji oraz w populacji ogólnej. Leczenie podtrzymujące niraparybem mogło być wdrożone do 12 tygodni od ostatniego kursu chemioterapii opartej na platynie. Leczenie prowadzono w cyklach 28-dniowych przez 36 miesięcy. Początkowo niraparyb stosowany był w stałej dawce 300 mg podawanej raz dziennie. W związku z wynikami z badania NOVA, w którym badano niraparyb w leczeniu nawrotowego raka jajnika, w celu poprawy bezpieczeństwa terapii dawkę zmieniono ze stałej na zindywidualizowaną [26]. Pacjentki o wyjściowej masie ciała poniżej 77 kg i/lub poziomie płytek poniżej 150,000/ μ l otrzymywały niższą dawkę — 200 mg/dziennie, natomiast w przypadku masy ciała powyżej 77 kg i poziomu płytek powyżej 150,000/ μ l dawka wynosiła 300 mg/dziennie. Leczenie podtrzymujące niraparybem w obu zbadanych populacjach, zarówno w grupie z deficytem homologicznej rekombinacji, jak i w populacji ogólnej chorych pozwoliło na wydłużenie czasu do progresji choroby, przy zachowanej jakości życia i znacznie lepszej tolerancji po wprowadzeniu dostosowanej dawki leku [6]. Dane dotyczące przeżycia całkowitego nie są jeszcze dostępne.

W populacji z uszkodzonym systemem homologicznej rekombinacji (w tym z mutacją *BRCA*) mediana PFS była najdłuższa i wyniosła 21,9 miesiąca w grupie przyjmującej niraparyb vs. 10,4 miesiąca dla placebo [HR (*hazard ratio*) = 0,43; 95% CI (*confidence interval*) 0,31–0,59; $p < 0,001$], w grupie HRD bez mutacji *BRCA* odpowiednio 19,6 miesiąca vs. 8,2 miesiąca, w populacji ogólnej 13,8 miesiąca vs. 8,2 miesiąca (HR = 0,62; 95% CI 0,5–0,76; $p < 0,001$). Najkrótsze wydłużenie PFS zanotowano w populacji HRD-*negative* 8,1 miesiąca vs. 5,4 miesiąca, mimo to w tej szczególnej grupie pacjentek pośrednia analiza czasu przeżycia całkowitego wykazała, iż w grupie z niraparybem szacunkowe prawdopodobieństwo przeżycia w 24. miesiącu wyniosło 81% w porównaniu z 59% w grupie placebo (HR = 0,68; 95% CI 0,49–0,97).

Działania niepożądane występowały częściej w grupie leczonej niraparybem, w tym w stopniu 3. i 4. u 65,3% pacjentek w porównaniu z 6,6% w grupie przyjmującej placebo.

Leczenie wiłkane było przede wszystkim toksycznymi hematologicznymi. Do najczęstszych powikłań w stopniu 3. lub 4. należała niedokrwistość (u 31% pacjentów i 1,6% w grupie placebo), małopłytkowość (28,7% i 0,4%) i neutropenia (12,8% i 1,2%). Redukcji dawki wymagało 70,9% pacjentów otrzymujących

niraparyb, również powyżej 70% pacjentek wymagało czasowego wstrzymania leczenia z powodu działań niepożądanych, a u 12% konieczne było zakończenie leczenia, głównie z powodu mielosupresji (małopłytkowość — 4,3%, leukopenia — 2,1%, neutropenia 1,9%, niedokrwistość 1,9%) w porównaniu z 2,5% w ramieniu z placebo. Tolerancja hematologiczna uległa istotnej poprawie po zmianie dawki ze stałej na zależną od wagi pacjenta i poziomu płytek krwi. Rzadziej występowały toksyczności w stopniu 3. i 4.: małopłytkowość (48% vs. 21%), niedokrwistość (36% vs. 23%), neutropenia (24% vs. 15%) przy zachowanej skuteczności leczenia [27]. W badaniu PRIMA zareportowano jeden przypadek zespołu mielodysplastycznego (MDS, *myelodysplastic syndrome*), nie wystąpił żaden przypadek ostrej białaczki szpikowej (AML, *acute myeloid leukemia*) ani zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES, *posteriori reversible encephalopathy syndrome*) [6].

Do innych działań niepożądanych związanych z leczeniem niraparybem należy nadciśnienie tętnicze, które wystąpiło u 6% pacjentek w porównaniu z 1% w grupie placebo.

Do wspólnych działań niepożądanych inhibitorów PARP, w tym dla niraparybu, należą między innymi: nudności, zmęczenie, zaparcia.

Leczenie nie wpływało negatywnie na jakość życia zależną od stanu zdrowia pacjentek (HRQoL, *health-related quality of life*).

Nie stwierdzono różnic w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa i jakości życia w populacji osób starszych, definiowanych jako osoby > 65. roku życia [28]. Na podstawie wyników badania PRIMA, w którym wykazano wydłużenie PFS w całej populacji, niezależnie od obecności lub braku deficytu homologicznej rekombinacji niraparyb został zarejestrowany w Europie w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentek z zaawansowanym (w stopniu III lub IV według klasyfikacji FIGO), niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny [24].

Od stycznia 2022 roku leczenie to jest możliwe dzięki finansowaniu w ramach programu terapeutycznego [19].

Niraparyb w leczeniu podtrzymującym w nawrotowym raku jajnika

Skuteczność i bezpieczeństwo niraparybu oceniono w badaniu III fazy z randomizacją o akronimie NOVA [22]. Do badania zakwalifikowano 553 pacjentki z nawrotowym, platynowrażliwym surowiczym rakiem jajnika. Platynowrażliwość definiowana była jako nawrót choroby po ponad 6 miesiącach od zakończenia I linii

chemioterapii opartej na platynie. Pacjentki były włączone do jednej z dwóch kohort na podstawie obecności lub brak mutacji germinalnej *BRCA* (g*BRCA*) w czasie do 8 tygodni od zakończenia chemioterapii. Otrzymywały niraparyb w pojedynczej dawce 300 mg/dziennie lub placebo w cyklach 28-dniowych do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Zastosowanie niraparybu wydłużyło istotnie statystycznie medianę PFS w obu kohortach, 21,0 miesiąca vs. 5,5 miesiąca (HR = 0,27; 95% CI 0,17–0,41; p < 0,001) w grupie z mutacją g*BRCA* i 9,3 miesiąca vs. 3,9 miesiąca w grupie bez mutacji *BRCA*. Większy zysk odnotowano w podgrupie bez mutacji *BRCA*, ale z uszkodzonym systemem homologicznej rekombinacji, odpowiednio mPFS 12,9 miesiąca vs. 3,8 miesiąca. Niraparyb wydłużał także PFS w grupie HRD-*negative* 6,9 miesiąca vs. 3,8 miesiąca (HR = 0,58; 95% CI 0,36–0,92; p = 0,02).

Częstość zdarzeń w stopniu 3. i 4. wyniosła 74,1% w grupie z niraparybem i 22,9% w grupie placebo i były to w większości toksyczności hematologiczne. Najczęściej występowała małopłytkowość (33,8%), niedokrwistość (25,3%) i neutropenia (19,6%). Większość zdarzeń występowała w pierwszych trzech miesiącach leczenia, a dzięki modyfikacji dawki w kolejnych cyklach zdarzenia te były już rzadkie.

U 14,7% pacjentek zakończono leczenie z powodu działań niepożądanych w porównaniu z 2,2% w grupie placebo, w tym u 3,3% z powodu małopłytkowości. U 68,9% chorych konieczna była redukcja dawki, a najczęściej stosowaną dawką niraparybu było 200 mg.

W analizie retrospektywnej wykazano, iż dwa parametry: masa ciała poniżej 77 kg i wyjściowa liczba płytek krwi poniżej 150 000/ μ l wiązały się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia małopłytkowości w stopniu 3. i koniecznością redukcji dawki [26]. W tej grupie jedynie 17% chorych przyjmowało dawkę 300 mg, pozostałe w wyniku przerw w leczeniu i modyfikacji dawki przyjmowały średnio 207 mg niraparybu dziennie. Redukcja dawki nie wpływała na skuteczność leczenia. Na podstawie wyników tej analizy dawka wyjściowa niraparybu została obniżona do 200 mg dla pacjentek z masą ciała < 77 kg i poziomem płytek krwi < 150 000/ μ l, co zostało zaimplementowane także do aktualnie toczących się badań z tą cząsteczką.

W dłuższej obserwacji wykazano wydłużenie PFS2 zarówno w kohorcie z mutacją g*BRCA* (HR = 0,67; 95% CI 0,48–0,95), jak i bez mutacji g*BRCA* (HR = 0,81; 95% CI 0,62–1,05). Nie odnotowano wydłużenia OS, co wiązało się prawdopodobnie ze znacznym *crossover* (46% pacjentek z kohorty z g*BRCA* i 13% z non-g*BRCA* otrzymało inhibitor PARP w kolejnej linii leczenia) oraz utratą danych ograniczającą ocenę [29]. Potwierdzono także bezpieczeństwo terapii.

Liczba powikłań hematologicznych znacznie zmniejszała się po pierwszym roku terapii, na przykład małopłytkowość z 33,8% do 2,8%, niedokrwistość z 25,6% do 0,7% i neutropenia z 19,3% do 2,1%.

W początkowej ocenie zespół mielodysplastyczny wystąpił u 5 z 367 pacjentek (1,4%) w grupie z niraparybem oraz po jednym przypadku zespołu mielodysplastycznego i ostrej białaczki szpikowej w grupie z placebo. W dłuższej obserwacji 13 pacjentek leczonych niraparybem, w tym 9 w grupie z mutacją *gBRCA* (3,5%) i 3 (1,7%) z grupy przyjmującej placebo rozwinęło MDS/AML [29]. Leczenie nie wpływało negatywnie na HRQoL [30]. Retrospektywnie oceniono także skuteczność i bezpieczeństwo niraparybu u osób po 70. roku życia [31]. Tolerancja leczenia była podobna, niezależna od wieku chorych. Nie stwierdzono różnic pod względem częstości jak i nasilenia działań niepożądanych. W analizie tej widoczna jest tendencja badaczy do wcześniejszego kończenia leczenia, przy niższych stopniach toksyczności przy rzadszym wykorzystywaniu przerwy w leczeniu jako opcji postępowania przy leczeniu działań niepożądanych. Rzadziej zachodziła konieczność przerwy leczenia (55,7 vs. 68,6% w grupie < 70. r.ż.), natomiast częściej leczenie przerywano (19,7 vs. 13,7%). W 2/3 przypadków zakończenie leczenia wynikało jednak z działań niepożądanych 1. i 2. stopnia.

Wyniki badania NOVA były podstawą rejestracji leku w Europie w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym, niskozróżnicowanym surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA* czy statusu HRD [24].

Dawkowanie, monitorowanie i zasady modyfikacji w przypadku działań niepożądanych

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dawka początkowa niraparybu wynosi 200 mg (dwie kapsułki 100 mg) przyjmowane raz na dobę. Dla pacjentek o masie ciała ≥ 77 kg, z liczbą płytek krwi $\geq 150\ 000/\mu\text{l}$ dawka początkowa to 300 mg (trzy kapsułki 100 mg) [24].

Zgodnie z protokołem badania PRIMA leczenia podtrzymujące niraparybem rozpoczynano do 12 tygodni od zakończenia chemioterapii i prowadzono je przez 36 miesięcy [6]. W badaniu NOVA w leczeniu podtrzymującym nawrotowego raka jajnika niraparyb włączany był do 8 tygodni od zakończenia chemioterapii, a leczenie trwało do progresji choroby [22].

W przypadku działań niepożądanych wymagających interwencji zwykle w pierwszej kolejności zaleca się przerwanie leczenia (maksymalnie na 28 kolejnych dni), do ustąpienia toksyczności, a następnie wznowienie leczenia w pierwotnej dawce. W przypadku ponownego wystąpienia toksyczności powtórnie zaleca się przerwanie leczenia, a następnie wznowienie go w mniejszej dawce. Jeśli działania niepożądane nie ustąpią po 28-dniowej przerwie w leczeniu niraparybem powinien zostać odstawiony. Jeśli przerwa w leczeniu i zmniejszenie dawki nie pozwalają na ustąpienie działań niepożądanych, zaleca się także odstawienie produktu Zejula® [24].

W tabelach 1 i 2 przedstawiono zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego zalecenia dotyczące modyfikacji dawkowania w razie wystąpienia działań niepożądanych.

Ze względu na możliwe toksyczności hematologiczne występującą przede wszystkim na początku leczenia zalecana jest w pierwszym miesiącu terapii cotygodniowa kontrola pełnej morfologii krwi i w razie konieczności modyfikacja dawkowania leku. Po zakończeniu pierwszego miesiąca leczenia zaleca się wykonywanie pełnej morfologii krwi raz na miesiąc przez 10 kolejnych miesięcy, a następnie w regularnych odstępach czasu. W zależności od wyników badań laboratoryjnych w indywidualnych przypadkach konieczna może być cotygodniowa kontrola morfologii krwi także w drugim miesiącu leczenia oraz po modyfikacji dawki w kolejnym miesiącu.

Ze względu na wysokie ryzyko małopłytkowości należy zachować ostrożność podczas skojarzonego stosowania leków przeciwzakrzepowych i innych produktów leczniczych o znanym działaniu przeciwplateletowym.

Leczenie niraparybem może powodować wzrost ciśnienia tętniczego. W badaniu PRIMA, nadciśnienie tętnicze 3.–4. stopnia wystąpiło u 6%, a w badaniu NOVA u 8,2% chorych [24].

Leczenie niraparybem może być prowadzone u pacjentek z wywiadem dobrze kontrolowanego nadciśnienia tętniczego. Zaleca się regularne pomiary przynajmniej raz w tygodniu przez pierwsze dwa miesiące, a następnie co miesiąc w pierwszym roku leczenia.

Tabela 1. Zasady redukcji dawki zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego

Dawka początkowa	200 mg	300 mg
Pierwsze zmniejszenie dawki	100 mg na dobę	200 mg na dobę (dwie kapsułki 100 mg)
Drugie zmniejszenie dawki	Odstawienie leku	100 mg na dobę (jedna kapsułka 100 mg)*

*Jeśli konieczne jest dalsze zmniejszanie dawki, do mniej niż 100 mg na dobę, należy odstawić produkt Zejula®

Tabela 2. Modyfikacja dawkowania w razie wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego

Hematologiczne działania niepożądane wymagające przetoczenia krwi lub podania krwiotwórczych czynników wzrost	<ul style="list-style-type: none"> — Jeśli liczba płytek krwi spadnie do wartości $\leq 10\ 000/\mu\text{l}$, należy rozważyć przetoczenie płytek krwi. Jeśli istnieją inne czynniki ryzyka krwawienia, np. skojarzone leczenie przeciwplytkowe lub przeciwzakrzepowe, należy rozważyć przerwanie leczenia skojarzonego i/lub przetoczenie płytek krwi w przypadku małopłytkowości o większej liczbie płytek — Wznović leczenie produktem Zejula® w zmniejszonej dawce
Liczba płytek krwi $< 100\ 000/\mu\text{l}$	<p>Pierwszy epizod:</p> <ul style="list-style-type: none"> — przerwać stosowanie produktu Zejula® na okres do maksymalnie 28 dni i kontrolować morfologię krwi raz w tygodniu do czasu, gdy liczba płytek krwi powróci do wartości $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ — wznowić leczenie produktem Zejula® w tej samej lub mniejszej dawce, zgodnie z tabelą 1, w zależności od oceny klinicznej — jeśli liczba płytek w dowolnym momencie osiągnie wartość $< 75\ 000/\mu\text{l}$, należy wznowić leczenie w zmniejszonej dawce, zgodnie z tabelą 1 <p>Drugi epizod:</p> <ul style="list-style-type: none"> — przerwać leczenie produktem Zejula® na okres do maksymalnie 28 dni i kontrolować morfologię krwi raz w tygodniu do czasu, gdy liczba płytek krwi powróci do wartości $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ — wznowić leczenie produktem Zejula® w zmniejszonej dawce, zgodnie z tabelą 1 — produkt Zejula® należy odstawić, jeśli liczba płytek krwi nie powróci do akceptowalnych wartości w ciągu 28-dniowej przerwy w leczeniu lub jeśli u pacjentki uprzednio zmniejszono już dawkę do 100 mg raz na dobę
Liczba neutrofilów $< 1\ 000/\mu\text{l}$ lub stężenie hemoglobiny $< 8\ \text{g/dl}$	<ul style="list-style-type: none"> — Przerwać leczenie produktem Zejula® na okres do maksymalnie 28 dni i kontrolować morfologię krwi co tydzień, do czasu gdy liczba neutrofilów powróci do wartości $\geq 1\ 500/\mu\text{l}$ lub stężenie hemoglobiny $\geq 9\ \text{g/dl}$ — Wznović leczenie produktem Zejula® w zmniejszonej dawce, zgodnie z tabelą 1 — Produkt Zejula® należy odstawić, jeśli liczba neutrofilów i/lub stężenie hemoglobiny nie powrócą do akceptowalnych wartości w ciągu 28-dniowej przerwy w leczeniu, lub jeśli u pacjentki uprzednio zmniejszono dawkę do 100 mg raz na dobę
Potwierdzone rozpoznanie zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej	<ul style="list-style-type: none"> — Odstawić produkt Zejula®

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek oraz czynności wątroby.

Nie ma także konieczności indywidualizacji dawki w zależności od wieku chorych [24].

Podsumowanie

Inhibitory PARP zniemiennie poprawiają wyniki leczenia pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, a ich zastosowanie powinno być standardem w leczeniu podtrzymującym po I lub kolejnej linii.

Niraparyb jako jedyny z tej grupy leków istotnie statystycznie wydłuża czas do progresji choroby w pierwotnie zaawansowanym raku jajnika we wszystkich badanych populacjach chorych odpowiadających na leczenie platyną, zarówno z mutacją *BRCA*, deficytem homologicznej rekombinacji, jak i chociaż w najmniejszym, ale istotnym,

stopniu także w populacji ogólnej. Jego skuteczność wykazano również w leczeniu chorych na nawrotowego, platynowrażliwego raka jajnika w całej populacji.

Leczenie jest ogólnie dobrze tolerowane. Do objawów niepożądanych typowych dla wszystkich inhibitorów PARP, w tym i niraparybu, należą niedokrwistość, nudności i zmęczenie, a do specyficznych dla leku — małopłytkowość i nadciśnienie tętnicze.

Mimo że hematologiczne działania niepożądane w stopniu 3. i 4. występowały u około 65% chorych, tylko u około 10% konieczne było zakończenie leczenia. Większość zdarzeń można wyeliminować poprzez zastosowanie przerwy w leczeniu oraz ewentualną redukcję dawki leku. Działania niepożądane występowały przede wszystkim w pierwszych miesiącach leczenia, dlatego regularne monitorowanie na początku terapii może poprawić jego tolerancję. Skuteczność i bezpieczeństwo terapii potwierdzono także w leczeniu osób starszych. Nie obserwowano większej toksyczności ani negatywnego wpływu na jakość życia.

Konflikt interesów

Autorka deklaruje brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Gynecologic Oncology Group. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011; 365(26): 2473–2483, doi: [10.1056/NEJMoa1104390](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1104390), indexed in Pubmed: [22204724](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22204724/).
- Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. ICON7 Investigators. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011; 365(26): 2484–2496, doi: [10.1056/NEJMoa1103799](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103799), indexed in Pubmed: [22204725](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22204725/).
- du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer.* 2009; 115(6): 1234–1244, doi: [10.1002/cncr.24149](https://doi.org/10.1002/cncr.24149), indexed in Pubmed: [19189349](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19189349/).
- Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379(26): 2495–2505, doi: [10.1056/NEJMoa1810858](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810858), indexed in Pubmed: [30345884](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30345884/).
- Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. PAOLA-1 Investigators. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381(25): 2416–2428, doi: [10.1056/NEJMoa1911361](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911361), indexed in Pubmed: [31851799](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31851799/).
- González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 Investigators. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381(25): 2391–2402, doi: [10.1056/NEJMoa1910962](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910962), indexed in Pubmed: [31562799](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31562799/).
- Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, et al. Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381(25): 2403–2415, doi: [10.1056/NEJMoa1909707](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1909707), indexed in Pubmed: [31562800](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31562800/).
- Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366(15): 1382–1392, doi: [10.1056/NEJMoa1105535](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105535), indexed in Pubmed: [22452356](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22452356/).
- Pujade-Lauraine E, Ledermann J, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(9): 1274–1284, doi: [10.1016/s1470-2045\(17\)30469-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30469-2).
- Colombo N, Ledermann JA. eUpdate – Newly Diagnosed Epithelial Ovarian Carcinoma Treatment Recommendations. <https://www.esmo.org/guidelines/gynaecological-cancers/newly-diagnosed-and-relapsed-epithelial-ovarian-carcinoma/eupdate-ovarian-cancer-treatment-recommendations>.
- Tew WP, Lacchetti C, Ellis A, et al. PARP Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2020; 38(30): 3468–3493, doi: [10.1200/JCO.20.01924](https://doi.org/10.1200/JCO.20.01924), indexed in Pubmed: [32790492](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32790492/).
- Farmer H, McCabe N, Lord CJ, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature.* 2005; 434(7035): 917–921, doi: [10.1038/nature03445](https://doi.org/10.1038/nature03445), indexed in Pubmed: [15829967](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15829967/).
- Ashworth A. A synthetic lethal therapeutic approach: poly(ADP) ribose polymerase inhibitors for the treatment of cancers deficient in DNA double-strand break repair. *J Clin Oncol.* 2008; 26(22): 3785–3790, doi: [10.1200/JCO.2008.16.0812](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.0812), indexed in Pubmed: [18591545](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18591545/).
- Konstantinopoulos PA, Ceccaldi R, Shapiro GI, et al. Homologous Recombination Deficiency: Exploiting the Fundamental Vulnerability of Ovarian Cancer. *Cancer Discov.* 2015; 5(11): 1137–1154, doi: [10.1158/2159-8290.CD-15-0714](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-0714), indexed in Pubmed: [26463832](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26463832/).
- Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature.* 2011; 474(7353): 609–615, doi: [10.1038/nature10166](https://doi.org/10.1038/nature10166).
- Banerjee S, et al. Presented at European Society for Medical Oncology Virtual Congress 2020, 19-21 September 2020.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Lynparza. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lynparza>.
- Program terapeutyczny w Polsce. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-onkologiczne>.
- Program terapeutyczny w Polsce. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-grudnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r>.
- Poveda A, Floquet A, Ledermann J, et al. Final overall survival (OS) results from SOLO2/ENGOT-ov21: A phase III trial assessing maintenance olaparib in patients (pts) with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA mutation. *J Clin Oncol.* 2020; 38(15_suppl): 6002–6002, doi: [10.1200/jco.2020.38.15_suppl.6002](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.6002).
- Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, et al. ARIEL3 investigators. Ruca-parib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 390(10106): 1949–1961, doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)32440-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32440-6), indexed in Pubmed: [28916367](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28916367/).
- Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. ENGOT-OV16/NOVA Investigators. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(22): 2154–2164, doi: [10.1056/NEJMoa1611310](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611310), indexed in Pubmed: [27717299](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27717299/).
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Rubraca. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rubraca>.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Zejula. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zejula>.
- ESMO Guidelines Committee. eUpdate – Relapsed Epithelial Ovarian Carcinoma. <https://www.esmo.org/guidelines/gynaecological-cancers/newly-diagnosed-and-relapsed-epithelial-ovarian-carcinoma/eupdate-ovarian-cancer-treatment-recommendations>.
- Berek JS, Matulonis UA, Peen U, et al. Safety and dose modification for patients receiving niraparib. *Ann Oncol.* 2018; 29(8): 1784–1792, doi: [10.1093/annonc/mdy181](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy181), indexed in Pubmed: [29767688](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29767688/).
- Mirza M, Martin AG, Graybill W, et al. Evaluation of an individualized starting-dose of niraparib in the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 study. *J Clin Oncol.* 2020; 38(15_suppl): 6050–6050, doi: [10.1200/jco.2020.38.15_suppl.6050](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.6050).
- Valabrega G, Pothuri B, Oaknin A, et al. Efficacy and safety of niraparib in older patients with advanced ovarian cancer: results from the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial [ESMO abstract 819P]. *Ann Oncol.* 2020; 31(suppl 4): S619.
- Matulonis U, Herrstedt J, Oza A, et al. Long-term safety and secondary efficacy endpoints in the ENGOT-OV16/NOVA phase III trial of niraparib in recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2021; 162: S24–S25, doi: [10.1016/s0090-8258\(21\)00693-4](https://doi.org/10.1016/s0090-8258(21)00693-4).
- Oza AM, Matulonis UA, Malander S, et al. Quality of life in patients with recurrent ovarian cancer treated with niraparib vs. placebo (ENGOT-OV16/NOVA): results from a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19(8): 1117–1125, doi: [10.1016/S1470-2045\(18\)30333-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30333-4), indexed in Pubmed: [30026000](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30026000/).
- Mirza MR, Benigno B, Dørum A, et al. Long-term safety in patients with recurrent ovarian cancer treated with niraparib vs. placebo: Results from the phase III ENGOT-OV16/NOVA trial. *Gynecol Oncol.* 2020; 159(2): 442–448, doi: [10.1016/j.ygyno.2020.09.006](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.09.006), indexed in Pubmed: [32981695](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32981695/).

Adam Kowalczyk¹, Barbara Radecka^{1,2}
¹Klinika Onkologii z Odcinkiem Dziennym, Opolskie Centrum Onkologii im. Prof. Tadeusza Koszarowskiego

²Klinika Onkologii, Instytut Nauk Medycznych, Uniwersytet Opolski

Zespół Stevensa-Johnsona podczas leczenia rybocyklibem

Stevens-Johnson syndrome in breast cancer patient treated with ribociclib

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

 Kowalczyk A, Radecka B. Stevens-Johnson syndrome in breast cancer patient treated with ribociclib. *Oncol Clin Pract.* 2023; 19.

DOI: 10.5603/OCP.2022.0004.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

 Dr hab. n. med. Barbara Radecka
 Oddział Onkologii Klinicznej
 z Odcinkiem Dziennym,
 Opolskie Centrum Onkologii
 im. Prof. Tadeusza Koszarowskiego w Opolu
 ul. Katowicka 66A, 45-061 Opole, Polska
 e-mail: barbara.s.radecka@gmail.com

STRESZCZENIE

Wstęp. Rybocyklib jest inhibitorem kinaz zależnych od cykliny stosowanym w leczeniu chorych na zaawansowanego luminalnego HER2 (*human epidermal growth factor receptor type 2*) ujemnego raka piersi. Zespół Stevensa-Johnsona (SJS, *Stevens-Johnson syndrome*) należy do ciężkich immunologicznych reakcji śluzówkowo-skórnych, które mogą być wywołane przez określone leki lub pojawić się w przebiegu zakażeń. Występuje rzadko, jednak może przebiegać agresywnie i być przyczyną zgonu.

Opis przypadku. Przedstawiono przypadek chorej na przerzutowego raka piersi, u której dwa tygodnie po rozpoczęciu leczenia rybocyklibem i letrozolem wystąpiły zmiany skórno-śluzówkowe typowe dla zespołu Stevensa-Johnsona oraz toksyczno-rozplywnej martwicy naskórka. Odnotowano objaw Nikolskiego. Zmiany obejmowały około 30% powierzchni skóry i zostały ocenione jako 4 stopień według CTCAE v. 5.0. Pacjentka negowała wprowadzenie nowych środków higieny, zmianę używanych detergentów, a także przyjmowanie innych nowych leków czy paramedykamentów. Przeprowadzono diagnostykę różnicową. Wykluczono aktywne i przewlekłe zakażenie wirusowym zapaleniem wątroby typu B (HBV, *hepatitis B virus*), wirusowym zapaleniem wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*) oraz *Mycoplasma pneumoniae*. Stwierdzono przebyte zakażenie *Chlamydia pneumoniae*. W badaniu histopatologicznym wycinków skórnych stwierdzono obecność nacieków limfocytarnych prowadzących do destrukcji nabłonka z tworzącymi się pęcherzami oraz ropniami. Po odstawieniu rybocyklibu i leczeniu podtrzymującym zaobserwowano stopniową poprawę zmian skórnych.

Wnioski. Przedstawiono ten przypadek, ponieważ w literaturze jest niewiele doniesień na temat zespołu Stevensa-Johnsona podczas leczenia rybocyklibem, a klinicyści powinni być świadomi ryzyka wystąpienia takich działań niepożądanych.

Słowa kluczowe: rybocyklib, rak piersi, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka

ABSTRACT

Introduction. Ribociclib is a cyclin-dependent kinase (CDK) inhibitor, widely used in patients with different types of cancer. Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are severe immunologic skin reactions that lead to epidermal necrolysis followed by exfoliation with life-threatening consequences.

Case presentation. We present a case of a patient with metastatic breast cancer with SJS-like skin reaction during treatment with ribociclib and letrozole. The patient presented skin changes, typical clinical symptoms (with Nikolsky sign), and destruction of the epithelium by forming blisters and abscesses on pathological examination. The lesions covered about 30% of the skin surface, and they were scored as grade 4 according to CTCAE v. 5.0. After ribociclib discontinuation and supportive management, a gradual improvement of skin lesions was observed.

Conclusion. We present this case as there are only a few case reports on ribociclib-related Stevens-Johnson syndrome in the literature, and clinicians should be aware of the risk of this side effect.

Key words: ribociclib, breast cancer, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis

Znane fakty i nowe spostrzeżenia

Znane fakty

- Rybocyklib, doustny inhibitor CDK, jest coraz częściej stosowany w codziennej praktyce klinicznej.
- Zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i toksyczna martwica naskórka (TEN) mogą zagrażać życiu i potencjalnie śmiertelnie.
- Nagły początek pęcherzowych zmian skórnych powinien spowodować natychmiastowe odstawienie leku, ściśle monitorowanie i ocenę dermatologiczną.

Nowe spostrzeżenia

- Chorzy leczeni rybocyklibem powinni być edukowani i ściśle monitorowani.
- Badanie histopatologiczne wycinka zmienionej skóry jest wykonalne i może być pomocne w różnicowaniu i wczesnym wprowadzaniu leczenia.

Wstęp

Rybocyklib jest doustnym, drobnocząsteczkowym inhibitorem kinaz zależnych od cykliny (CDK, *cyclin-dependent kinase*), który w sposób selektywny oraz odwracalny hamuje CDK 4. i 6., blokując w cyklu komórkowym przechodzenie z fazy G1 do S. W randomizowanych badaniach III fazy wykazano znaczącą poprawę przeżycia wolnego od progresji oraz ogólnego, pod wpływem skojarzonego leczenia rybocyklibem z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem, w porównaniu z wyłączną hormonoterapią u chorych na zaawansowanego luminalnego HER2 ujemnego raka piersi [1–3].

Zespół Stevensa-Johnsona (SJS, *Stevens-Johnson syndrome*) i martwica toksyczno-rozplywna naskórka (TEN, *toxic epidermal necrolysis*) znana także jako zespół Lyella, to uszkodzenie skóry o podłożu immunologicznym, prowadzące do martwicy naskórka z następowym złuszczeniem skóry. Może to skutkować utratą bariery skórnej, odwodnieniem, a w skrajnych przypadkach niewydolnością wielonarządową i zgonem. Obie te jednostki chorobowe definiowane są rozległością zmian (poniżej 10% powierzchni skóry w przypadku SJS i powyżej 30% w TEN). Śmiertelność jest proporcjonalna do rozległości uszkodzenia skóry i w przypadku TEN może nawet przekroczyć 40% [4].

Wysypka skórna jest częstym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem rybocyklibu, występuje u kilkunastu procent leczonych, jednak ma niewielkie nasilenie. Nagłe pojawienie się pęcherzowych zmian skórnych nie było opisywane w badaniach klinicznych. Wystąpienie takich zmian, niezależnie od ich rozległości, powinno skłaniać do natychmiastowego

odstawienia leku i dalszej oceny dermatologicznej oraz ścisłej obserwacji.

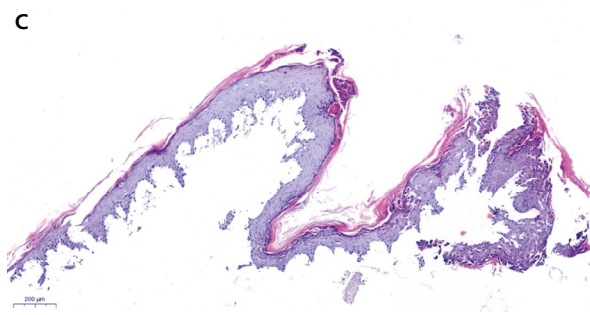
Przedstawiono przypadek chorej na uogólnionego raka piersi, u której w trakcie leczenia rybocyklibem z letrozolem wystąpiła reakcja skórna o charakterze SJS.

Opis przypadku

W grudniu 2019 roku u 67-letniej chorej rozpoznano raka piersi prawej, zrazikowego o fenotypie luminalnym B HER2 ujemnym (wysoka ekspresja ER/PR, Ki-67 50%) w stopniu zaawansowania — IV (cT4cN1M1, przerzuty do płuc, skóry oraz kręgow piersiowych z patologicznym złamaniem Th11).

Przeprowadzono napromienianie kręgow Th10–Th12 jednorazowa dawką 8 Gy, włączono bifosfoniany, a miesiąc później rozpoczęto leczenie rybocyklibem z letrozolem. Wywiad chorobowy obejmował jedynie niedoczynność tarczycy, w fazie wyrównania przewlekłą suplementacją hormonów tarczycowych, oraz nikotynizm (około 40 paczkolet).

Po dwóch tygodniach od rozpoczęcia leczenia rybocyklibem pojawiła się suchość skóry oraz wysypka plamisto-grudkowa na podłożu rumieniowym z ciemnym lub fioletowym zabarwieniem w centrum zmian w obrębie twarzy, kończyn górnych i tułowia. Towarzyszyły temu piekący ból skóry, ból i suchość gardła oraz uczucie „piasku w oczach”. Po kilku dniach wysypka przybrała charakter krwotocznych pęcherzy z towarzyszącym splezaniem naskórka. Na błonie śluzowej jamy ustnej pojawiły się nadżerki, nieco utrudniające przyjmowanie płynów i pokarmów. Chora nie przerwała leczenia i zgłosiła się do lekarza dopiero w dniu rozpoczęcia drugiego cyklu leczenia. Wówczas już od kilku dni nasilenie zmian zmniejszało się. W wywiadzie chora negowała wprowadzenie nowych środków higieny, zmianę używanych detergentów, a także przyjmowanie innych nowych leków czy parafarmaceutów. Uskarżała się na ból zmienionej skóry oraz świąd w stopniu drugim według CTCAE v. 5.0. W badaniu przedmiotowym stwierdzono wysypkę drobnogrudkową zlokalizowaną na skórze tułowia, kończyn górnych i twarzy, częściowo zlewną (ryc. 1A, B). W miejscu pękniętych pęcherzy stwierdzono erozje, w kącikach ust obecne były zajady ze strupkami, a na błonie śluzowej jamy ustnej pojedyncze nadżerki. Stwierdzono dodatni objaw Nikolskiego, czyli splezanie naskórka w wyniku potarcia skóry. Uszkodzenia obejmowały około 30% powierzchni skóry, co kwalifikowało zmiany do czwartego stopnia według CTCAE v. 5.0. Chora pozostawała w dobrym stanie sprawności [*performance status* (PS) według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) — 1]. Fizykalnie nie stwierdzono cech odwodnienia, gorączki. W wykonanych badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono istotnych odchyleń od normy.



Rycina 1. Zmiany na skórze dwa tygodnie po wystąpieniu (A, B) oraz obraz mikroskopowy wycinka ze zmiany skórnej (C)

Z uwagi na obserwowane uszkodzenie skóry, podejrzewając SJS, odstawiono rybocyklib, utrzymano letrozol. Zalecono zwiększenie podaży płynów obojętnych, leki przeciwhistaminowe oraz ścisłą obserwację. W relacji chorej nasilenie zmian skórnych w dniu wizyty było nieznacznie mniejsze w porównaniu z pierwszymi dniami po ich pojawieniu się. Z tego powodu nie włączono inhibitorów kalcyneuryny.

Przeprowadzono natomiast szeroką diagnostykę różnicową potencjalnych przyczyn zmian skórnych. W wykonanych badaniach laboratoryjnych wykluczono aktywne i przewlekłe zakażenie HBV, HCV oraz *Mycoplasma pneumoniae*. Stwierdzono przebyte zakażenie *Chlamydia pneumoniae*. Ze zmienionej chorobowo skóry pobrano wycinki (po czterech tygodniach od wystąpienia

pierwszych objawów uszkodzenia skóry). W badaniu histopatologicznym stwierdzono obecność nacieków limfocytarnych prowadzących do destrukcji nabłonka z tworzącymi się pęcherzami oraz ropniami (ryc. 1C).

W toku kontrolnych wizyt obserwowano stopniową poprawę. Chora czuła się dobrze, nie gorączkowała, a zmiany skórne powoli goiły się. Po dwóch tygodniach w miejscu pęcherzy pojawiły się strupy. Utrzymała się drobnogrudekowa wysypka, częściowo pokryta strupami. Błona śluzowa jamy ustnej była niezmienną. Nadal obecne było płatowate łuszczenie skóry, ale nie pojawiały się nowe zmiany. Zdecydowano o zakończeniu leczenia rybocyklibem i kontynuowaniu monoterapii letrozolem.

Dyskusja

Zespół Stevensa-Johnsona (SJS, *Stevens-Johnson syndrome*) i martwica toksyczno-rozplywna naskórka (TEN, *toxic epidermal necrolysis*) to niezwykle rzadkie, zagrażające życiu reakcje śluzówkowo-skórne, najczęściej przypisywane nadwrażliwości na leki. Wskaźniki zachorowalności w populacji ogólnej wahają się od jednego do dwóch przypadków na milion rocznie. Najczęściej występują po podaniu antybiotyków (sulfonamidy, fluorochinolony, minocyklina, cefalosporyny i penicyliny), leków przeciwdrgawkowych (lamotrygina, karbamazepina, fenytoina, fenobarbital), allopurynolu, niektórych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, newirapiny i sertraliny [5]. Opisywano także przypadki SJS wywołanego zakażeniami *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, a także wirusowymi (*Herpes simplex*, HBV, HCV). W badaniach obserwacyjnych wykazano, że aktywna choroba nowotworowa może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia SJS lub TEN (ryzyko względne, RR = 2,7), przy czym ryzyko to jest większe w przypadku nowotworów układu krwiotwórczego niż guzów litych [6]. Zaobserwowano również, że u chorych na nowotwory wyższe jest prawdopodobieństwo zgonu z powodu SJS/TEN w porównaniu z pozostałą populacją, co może być wynikiem obniżenia odporności, narażenia na leki mogące wyzwać SJS/TEN (między innymi antybiotyki, leki immunomodulujące, cytostatyki), aktywnego procesu nowotworowego czy wreszcie synergii czynników. Identyfikowanie czynników zwiększających ryzyko wystąpienia SJS/TEN w tej grupie chorych jest szczególnie istotne. Rozpoznanie SJS zwykle ustala się na podstawie zmian skórnych o wyglądzie tarczy strzelniczej z martwicą w centrum oraz w przypadku zajęcia błon śluzowych, a także w oparciu o wywiad lekarski (niedawna ekspozycja na lek zwiększający ryzyko lub zakażenie wspomnianymi patogenami). Postępowanie w SJS i TEN polega na identyfikacji przyczyny (odstawieniu leku mogącego być przyczyną), zahamowaniu przebiegu reakcji, jeśli jest to możliwe, oraz wdrożeniu

intensywnego leczenia podtrzymującego. Z uwagi na rzadkość występowania SJS/TEN zalecane schematy postępowania ustalono na podstawie opisów serii przypadków, nie mają one zatem charakteru oficjalnego.

Obecnie trzy inhibitory CDK 4/6 — rybocyklib, palbocyklib i amebemacyklib — są dopuszczone do stosowania u chorych na luminalnego HER2 ujemnego zaawansowanego raka piersi. Zaletą tych leków, szeroko podnoszoną w piśmiennictwie, jest dobra tolerancja. Najczęstszym działaniem niepożądanym jest neutropenia, która zazwyczaj jest bezobjawowa i nie zwiększa ryzyka infekcji. Poważne działania niepożądane niehematologiczne występują rzadko i rzadko są przyczyną zakończenia leczenia. W badaniach klinicznych z iCDK4/6 spośród zmian skórnych opisywano jedynie wysypkę oraz łysienie. Częstość występowania tych zmian skórnych była podobna w przypadku wszystkich wspomnianych iCDK4/6. Wysypka w każdym stopniu nasilenia dotyczyła < 20% chorych, a w stopniu trzecim i czwartym według CTCAE v. 5.0 < 1% [2, 7].

Przeszukując dostępne bazy publikacji medycznych autorzy pracy natrafili na cztery opisy przypadków SJS w przebiegu leczenia iCDK4/6, w tym jeden przypadek podczas jednoczesowej radioterapii [8–11]. Autorzy tych doniesień raportowali różny stopień nasilenia zmian, od wyłącznych miernie nasilonych zmian skórnych po rozległe, krwotoczne uszkodzenia błon śluzowych, łącznie z gwałtownym przebiegiem i rozwinięciem się w ciągu kilkudziesięciu godzin pełnoobjawowego zagrażającego życiu wstrząsu. Tylko w jednym przypadku rozpoznanie SJS poparto badaniem histopatologicznym. W leczeniu stosowano inhibitor kalcyneuryny, glikokortykosterydy oraz etanercept. przeciwciała skierowane przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów α (TNF- α , *tumor necrosis factor α*). W jednym przypadku konieczna była hospitalizacja w oddziale oparzeń, w jednym w oddziale intensywnej terapii, gdzie stosowano leki prowadzące do stabilizacji hemodynamicznej oraz szerokopasmową antybiotykoterapię empiryczną. Autorzy jednego z doniesień zaraportowali także współistnienie u chorej łuszczycowego zapalenia stawów w okresie remisji.

Szczególne zainteresowanie budzi przypadek chorej poddanej radioterapii na okolicę nadobojeza (60 Gy w 30 frakcjach) podczas stosowania palbocyklibu [10]. Zaobserwowano u niej odczyn popromienny w przełyku i na skórze w stopniu trzecim według CTC AE v. 4.0, który był powodem hospitalizacji i dożylnego nawadniania. W badaniach rejestracyjnych dla iCDK4/6 dozwolona była radioterapia w celu leczenia bolesnych zmian kostnych, ale leczenie cyklibem miało zostać przerwane na czas radioterapii. Możliwe jest jednak synergistyczne działanie iCDK4/6 i radioterapii i wzmocnione zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G1. To może tłumaczyć zwiększoną wrażliwość komórek na napromienianie podczas leczenia iCDK4/6. Podejmowane są jednak próby kojarzenia takich terapii w praktyce klinicznej [12].

W prezentowanym przez autorów pracy przypadku radioterapia, która poprzedzała leczenie rybocyklibem została zakończona miesiąc wcześniej i obejmowała niewielki obszar skóry na plecach, zatem w opinii autorów nie miała ona wpływu na wystąpienie SJS. Wywiad lekarski oraz badania dodatkowe nie pozwoliły na zidentyfikowanie innej przyczyny SJS.

Autorzy chcieliby podkreślić przydatność przeprowadzenia oceny histopatologicznej wycinka skórnoego. Mimo że w omawianym przypadku nie stwierdzono typowych nacieków limfocytarnych, obraz mikroskopowy z cechami destrukcji nabłonka pomógł potwierdzić rozpoznanie i wprowadzić właściwe postępowanie. Inhibitory CDK4/6 ugruntowują swoją pozycję w leczeniu chorych na zaawansowanego luminalnego HER2 ujemnego raka piersi. Charakteryzują się dobrą tolerancją. Nie należy jednak zapominać, że każdy lek oprócz swojego działania leczniczego może wywoływać działania niepożądane, w tym ciężkie i niebezpieczne dla zdrowia a nawet życia pacjenta. Raportowanie działań niepożądanych wzbogaca wiedzę o leku, co jest szczególnie cenne w odniesieniu do leków, które są od niedawna stosowane w medycynie, a do takich leków należą obecnie inhibitory CDK4/6. Nadzór nad bezpieczeństwem stosowania leków może ograniczyć zagrożenia towarzyszące farmakoterapii. Im większa wiedza o leku i większa świadomość ryzyka wystąpienia działań niepożądanych tym bardziej racjonalne jest postępowanie medyczne.

Podziękowanie

Autorzy dziękują dr Ewie Stobieckiej, patomorfolog z Instytutu Onkologii Państwowego Instytutu Badawczego im. Marii Skłodowskiej-Curie oddział w Gliwicach, za wykonanie badania histologicznego i udostępnienie zdjęć biopsji skóry.

Oświadczenie o etyce

Uzyskano pisemną świadomą zgodę pacjentki na publikację tego opisu przypadku i towarzyszących mu zdjęć.

Konflikt interesów

Wynagrodzenie od firm: AstraZeneca, AMGEN, BMS, Gilead, Lilly, Merck, MSD, Novartis, Pfizer, Pierre-Fabre, Roche, Servier.

Piśmiennictwo

1. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-neg-

- ative advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2018; 29(7): 1541–1547, doi: [10.1093/annonc/mdy155](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy155), indexed in Pubmed: [29718092](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29718092/).
2. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol.* 2018; 36(24): 2465–2472, doi: [10.1200/JCO.2018.78.9909](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.9909), indexed in Pubmed: [29860922](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29860922/).
 3. Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381(4): 307–316, doi: [10.1056/NEJMoa1903765](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903765), indexed in Pubmed: [31166679](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31166679/).
 4. Stern RS, Divito SJ. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Associations, Outcomes, and Pathobiology—Thirty Years of Progress but Still Much to Be Done. *J Invest Dermatol.* 2017; 137(5): 1004–1008, doi: [10.1016/j.jid.2017.01.003](https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.01.003), indexed in Pubmed: [28411832](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28411832/).
 5. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, et al. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2010; 88(1): 60–68, doi: [10.1038/clpt.2009.252](https://doi.org/10.1038/clpt.2009.252), indexed in Pubmed: [20375998](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20375998/).
 6. Gillis NK, Hicks JK, Bell GC, et al. Incidence and Triggers of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in a Large Cancer Patient Cohort. *J Invest Dermatol.* 2017; 137(9): 2021–2023, doi: [10.1016/j.jid.2017.05.010](https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.05.010), indexed in Pubmed: [28549953](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28549953/).
 7. Yardley DA. MONALEESA clinical program: a review of ribociclib use in different clinical settings. *Future Oncol.* 2019; 15(23): 2673–2686, doi: [10.2217/fon-2019-0130](https://doi.org/10.2217/fon-2019-0130), indexed in Pubmed: [31305131](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31305131/).
 8. Karagounis T, Vallurupalli M, Nathan N, et al. Stevens-Johnson syndrome-like eruption from palbociclib in a patient with metastatic breast cancer. *JAAD Case Rep.* 2018; 4(5): 452–454, doi: [10.1016/j.jdc.2017.12.015](https://doi.org/10.1016/j.jdc.2017.12.015), indexed in Pubmed: [29984280](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29984280/).
 9. López-Gómez V, Yarza R, Muñoz-González H, et al. Ribociclib-Related Stevens-Johnson Syndrome: Oncologic Awareness, Case Report, and Literature Review. *J Breast Cancer.* 2019; 22(4): 661–666, doi: [10.4048/jbc.2019.22.e44](https://doi.org/10.4048/jbc.2019.22.e44), indexed in Pubmed: [31897340](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31897340/).
 10. Messer JA, Ekinici E, Patel TA, et al. Enhanced dermatologic toxicity following concurrent treatment with palbociclib and radiation therapy: A case report. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2019; 24(3): 276–280, doi: [10.1016/j.rpor.2019.03.001](https://doi.org/10.1016/j.rpor.2019.03.001), indexed in Pubmed: [30948930](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30948930/).
 11. Widmer S, Grossman M. Chemotherapy patient with Stevens-Johnson Syndrome presents to the Emergency Department: A case report. *Am J Emerg Med.* 2018; 36(7): 1325.e3–1325.e4, doi: [10.1016/j.ajem.2018.04.019](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.04.019), indexed in Pubmed: [29743141](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29743141/).
 12. Meattini I, Desideri I, Scotti V, et al. Ribociclib plus letrozole and concomitant palliative radiotherapy for metastatic breast cancer. *Breast.* 2018; 42: 1–2, doi: [10.1016/j.breast.2018.08.096](https://doi.org/10.1016/j.breast.2018.08.096), indexed in Pubmed: [30118901](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30118901/).

Paulina Terlecka^{1,2}, Paweł Krawczyk¹, Anna Grenada¹, Izabela Chmielewska¹, Janusz Milanowski¹

¹Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

²Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Metabolicznych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Immunoterapia pembrolizumabem u chorej na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysoką ekspresją PD-L1 i z obecnością mutacji miejsca splicingowego w eksonie 14 genu *MET*

Immunotherapy with pembrolizumab in a patient with advanced non-small-cell lung cancer with high PD-L1 expression and *MET* exon 14 splice site mutation

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Terlecka P, Krawczyk P, Grenada A et al. Immunotherapy with pembrolizumab in a patient with advanced non-small-cell lung cancer with high PD-L1 expression and *MET* exon 14 splice site mutation. *Oncol Clin Pract*. DOI: 10.5603/OCPr.2022.0007.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Lek. Paulina Terlecka
Katedra i Klinika Pneumonologii,
Onkologii i Alergologii UM
ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin
tel.: +48 81 724 42 93
e-mail: paulina.chwil@gmail.com

STRESZCZENIE

Rak płuca pozostaje jednym z głównych problemów onkologicznych w Polsce. Pembrolizumab w monoterapii może być stosowany w 1. linii leczenia u chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z ekspresją PD-L1 na $\geq 50\%$ komórek nowotworowych. W artykule przedstawiono opis przypadku chorej na zaawansowanego raka gruczołowego płuca, z wysoką ekspresją PD-L1 na komórkach nowotworowych, u której wykryto dodatkowo mutację miejsca splicingowego w eksonie 14 genu *MET*. Pomimo zaawansowania choroby, po przeprowadzeniu stereotaktycznej radioterapii przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego chora odniosła spektakularną korzyść z immunoterapii pembrolizumabem początkowo w postaci częściowej remisji, a następnie stabilizacji choroby. Niestety z powodu toksyczności płucnej trzeciego stopnia, która wystąpiła po 3 latach leczenia, terapię przerwano. Pomimo zaprzestania podawania pembrolizumabu przez 9 miesięcy aż do chwili obecnej utrzymuje się stabilizacja choroby nowotworowej, a zmiany zapalne powoli ustąpiły dzięki zastosowaniu steroidoterapii.

Słowa kluczowe: niedrobnokomórkowy rak płuca, immunoterapia, gen *MET*, ekspresja PD-L1, mutacje splicingowe

ABSTRACT

Lung cancer is one of the major oncological problems in Poland. Pembrolizumab monotherapy can be applied as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) with the expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) in $\geq 50\%$ of tumor cells. The article presents a case report of a female patient with advanced lung adenocarcinoma and high PD-L1 expression and an additional *MET* exon 14 skipping mutation. Despite the advanced stage of the disease, the patient benefited spectacularly from pembrolizumab administered following stereotactic radiotherapy for central nervous system (CNS) metastases. Partial remission followed by long-term stabilization of the disease was achieved. Unfortunately, the therapy was discontinued due to grade-3 pulmonary toxicity observed after 3 years of treatment. Despite the discontinuation of the pembrolizumab therapy, the disease has currently been stabilized and inflammatory changes have slowly resolved upon administration of corticosteroid.

Key words: non-small cell lung cancer, immunotherapy, splice site mutation, *MET* gene, PD-L1 expression

Wprowadzenie

Pembrolizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi programowanej śmierci 1 (PD-1, *programmed death 1*), który występuje na powierzchni limfocytów. Pembrolizumab w monoterapii może być stosowany u dotychczas nieleczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z ekspresją PD-L1 (*programmed death ligand 1*) na $\geq 50\%$ komórek nowotworowych [1].

Nieprawidłowości genu *MET* są zaliczane do rzadko występujących zmian u chorych na NDRP. Ocena zaburzeń genetycznych w *MET* jest wskazana u chorych na NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy w przypadku wykluczeniu mutacji w genie *EGFR* (*epidermal growth factor receptor*) oraz rearanżacji genów *ALK* (*anaplastic lymphoma kinase*) i *ROS1* albo jednocześnie z badaniem tych nieprawidłowości genetycznych, jeśli laboratorium wykorzystuje technikę sekwencjonowania nowej generacji (NGS, *next generation sequencing*). Do najczęściej występujących nieprawidłowości *MET* należy amplifikacja tego genu oraz mutacja miejsca splicingowego w eksonie 14. W przypadku wystąpienia tej mutacji istnieją wskazania do zastosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej *MET* — tepotyningu lub kapmatynibu [2].

Poniżej przedstawiono opis chorej na raka gruczołowego płuca, u której pierwszą manifestacją choroby były utrzymujące się stany podgorączkowe po infekcji dróg oddechowych. Dzięki zastosowaniu chemioradioterapii uzyskano krótkotrwałą remisję choroby. W momencie rozsiewu wystąpiły objawy neurologiczne związane z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Pomimo zaawansowania choroby, po przeprowadzeniu stereotaktycznej radioterapii przerzutów do OUN, chora odniosła spektakularną korzyść z immunoterapii. U chorej wykryto mutację w eksonie 14 genu *MET*. Korzyść z immunoterapii utrzymuje się pomimo przerwania terapii pembrolizumabem.

Opis przypadku

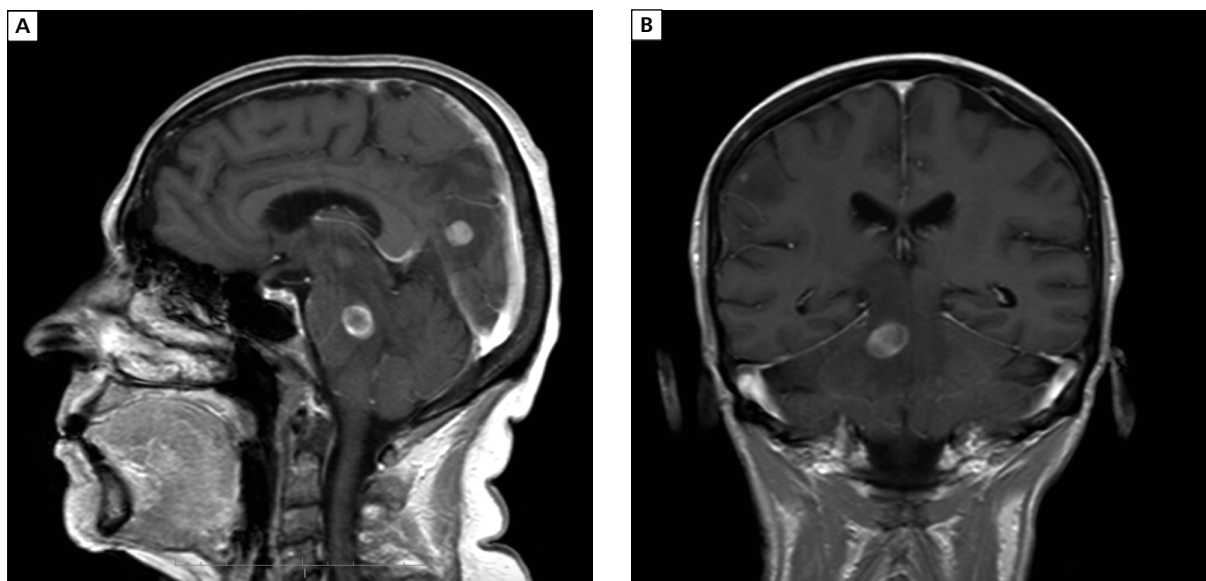
Chora, 69-letnia, niepaląca papierosów od 25 lat, zgłosiła się latem 2017 roku do poradni chorób płuc z powodu utrzymujących się stanów podgorączkowych po niedawno przebytej infekcji układu oddechowego. W wykonanym badaniu RTG klatki piersiowej uwidoczniła ciemną okrągłą w płucu lewym. W związku z tym diagnostykę rozszerzono o badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej i jamy brzusznej, stwierdzając obecność obwodowo zlokalizowanego gładko obrysowanego guza w płacie górnym płuca lewego o wymiarach $40 \times 35 \times 42$ mm i pakiety powiększonych węzłów chłonnych wnęki lewej, śródpiersia i podostrogowych. Poza płucami nie stwierdzono zmian

sugerujących przerzuty odległe. Stopień zaawansowania choroby wyjściowo oceniono na IIIB (c.T2bN2M0). Stan chorej oceniono jako dobry (w skali sprawności według Światowej Organizacji Zdrowia — stopień 1). W związku z podejrzeniem procesu rozrostowego wykonano bronchoskopię z biopsją cienkoigłową pod kontrolą ultrasonografii wewnątrzskrzelowej (EBUS-TBNA, *endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration*). Pobrany materiał tkankowy przekazano do badania histopatologicznego, uzyskując rozpoznanie raka gruczołowego płuca. Wykonano badania molekularne, nie stwierdzając nieprawidłowości w genach *EGFR*, *ALK* i *ROS1*, jednakże stwierdzono bardzo wysoką ekspresję PD-L1 na komórkach nowotworowych (90% komórek z ekspresją tej molekuly).

Chorą zakwalifikowano do chemioradioterapii sekwencyjnej, którą rozpoczęto we wrześniu 2017 roku. Po 2 cyklach chemioterapii w schemacie cisplatyna i winorelbina w kontrolnym badaniu tomografii komputerowej (TK) stwierdzono częściową odpowiedź według RECIST 1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*). Zmiana w płacie górnym płuca lewego uległa zmniejszeniu do 24×25 mm. Węzły chłonne śródpiersia i wnęki lewej uległy zmniejszeniu do maksymalnego wymiaru w osi długiej 14 mm. W wykonanym po 3 kursach chemioterapii badaniu pozytonowej emisyjnej tomografii komputerowej (PET-CT, *positron emission tomography-computed tomography*) wskazano jednak obecność zmiany ogniskowej o pośrednim SUV (*standardized uptake value*) w obrębie lewego nadnercza. Zmiana ta nie była wcześniej opisywana. Konsultowano ją dwukrotnie chirurgicznie w celu kwalifikacji do leczenia operacyjnego. Chora została zdyskwalifikowana od zabiegu z powodu prawdopodobnie łagodnego charakteru zmiany. Po 4 cyklach chemioterapii otrzymała radykalną radioterapię śródpiersia w dawce 62 Gy.

W maju 2018 roku chora zgłosiła zawroty głowy. W rezonansie magnetycznym (MRI, *magnetic resonance imaging*) głowy stwierdzono progresję choroby pod postacią 3 ognisk przerzutowych do OUN. Zmiany były zlokalizowane w prawej okolicy ciemieniowej w okolicy sierpa mózgu, na granicy mostu i prawego konara móżdżku oraz na pograniczu czołowo-ciemieniowym prawym (ryc. 1A, B). Chorą zakwalifikowano do stereotaktycznego napromieniania przerzutów do OUN, który wykonano w maju 2018 roku.

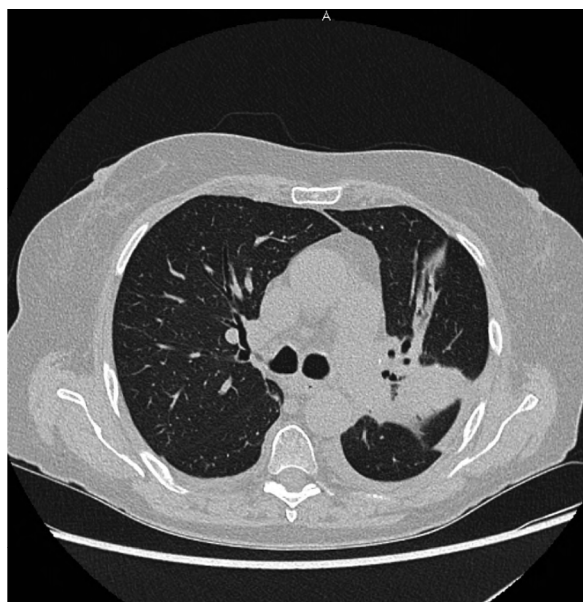
Uznając radykalny charakter chemioradioterapii przeprowadzonej w 2017 roku, w czerwcu 2018 roku chorą zakwalifikowano do leczenia 1. linii za pomocą monoterapii pembrolizumabem początkowo w dawce 200 mg co 3 tygodnie, a następnie od września 2019 roku z powodu dobrej tolerancji leczenia zwiększono dawkę do 400 mg raz na 6 tygodni. Trzy dni po pierwszym podaniu pembrolizumabu chora ponownie zgłosiła się do szpitala z powodu epizodu gorączki, ogólnego osłabienia, silnych dolegliwości bólowych stawów, z niewiel-



Rycina 1. Rezonans magnetyczny (MRI) głowy w projekcji strzałkowej przedstawiający ogniska przerzutowe do ośrodkowego układu nerwowego, zmiany zlokalizowane w prawej okolicy ciemieniowej w okolicy sierpa mózgu, na granicy mostu i prawego konara mózdzku (A); MRI głowy w projekcji czołowej ukazujące zmiany przerzutowe w moście oraz w prawej okolicy czołowo-ciemieniowej (B)

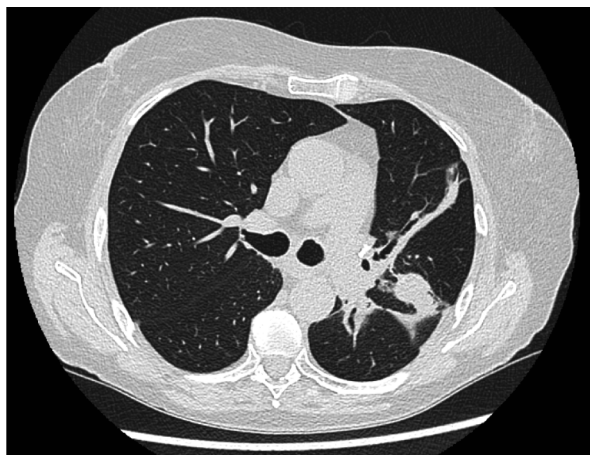
kim suchym kaszlem. Po zastosowaniu odpowiedniego leczenia objawy szybko ustąpiły. W związku z wystąpieniem wyżej opisanych powikłań wykonano kolejne TK klatki piersiowej, w którym stwierdzono obecność zmian mogących odpowiadać pseudoprogresji, zmianom zapalnym lub zmianom po radioterapii pod postacią przywnękowych zmian naciekowych po stronie lewej (ryc. 2). Przerwano terapię pembrolizumabem, a w kontrolnym badaniu TK stwierdzono cofanie się opisanych zmian oraz częściową remisję zmiany pierwotnej (ryc. 3). Pomimo dużego ryzyka nasilenia działań niepożądanych kontynuowano immunoterapię. Choroba nowotworowa ulegała stopniowej regresji, a następnie stabilizacji. Chora przez cały okres leczenia czuła się dobrze. W badaniach obrazowych głowy nie stwierdzono wznowy ani nowych zmian przerzutowych. Uzyskano trzyletni okres wolny od progresji (PFS, *progression-free survival*) przy dobrym samopoczuciu i wysokiej jakości życia.

W lutym 2021 roku w kontrolnej tomografii stwierdzono bardzo niecharakterystyczny obraz intensywnego pogrubienia ścian oskrzeli i przyoskrzelowych zagęszczeń w dolnych płatach obu płuc oraz obszaru konsolidacji w segmencie 5 płuca prawego o wielkości 30 mm. Zmiana naciekowa we wnętrzu płuca lewego powiększyła się do 24 mm, a obszar odwnękowej konsolidacji zwiększył wymiar do 45 × 22 mm (ryc. 4). Pojawiły się także 4 guzki w szczycie płuca prawego o maksymalnym wymiarze do 10 mm oraz dwa guzki w segmencie 6 płuca lewego o maksymalnym wymiarze do 7 mm. Chora początkowo zgłaszała osłabienie, które wiązała z podaniem szczepionki przeciw COVID-19 (szcze-

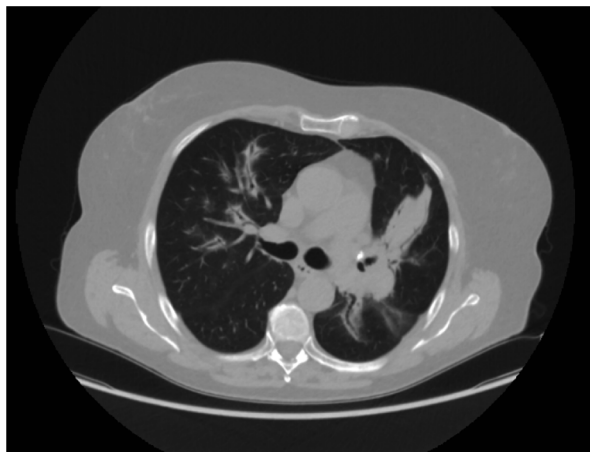


Rycina 2. Tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości klatki piersiowej, w którym stwierdzono obecność zmian mogących odpowiadać pseudoprogresji, zmianom zapalnym lub zmianom po radioterapii pod postacią przywnękowych zmian naciekowych po stronie lewej

pionka Comirnaty). Następnie do tych objawów dołączyła się duszność. Immunoterapię przerwano w marcu 2021 roku, po ponad 33 miesiącach leczenia, w związku z podejrzeniem progresji. W celu potwierdzenia charak-



Rycina 3. Kontrolne badanie tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości przedstawiające regresję zmian oraz częściową remisję zmiany pierwotnej



Rycina 4. Kontrolne badanie tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości z niecharakterystycznym obrazem intensywnego pogrubienia ścian oskrzeli i przyoskrzelowych zagęszczeń w dolnych płatach obu płuc oraz obszaru konsolidacji w segmencie 5 płuca prawego o wielkości 30 mm. Zmiana naciekowa we wnętrzu płuca lewego powiększyła się do 24 mm, a obszar odwnękowej konsolidacji zwiększył wymiar do 45 × 22 mm

teru zmian naciekowych i okołoskrzelowych wykonano bronchoskopię. W pobranym materiale nie stwierdzono komórek nowotworowych. Rozpoznanie patomorfologiczne wykazało natomiast intensywne zmiany zapalne w śluzówce oskrzela.

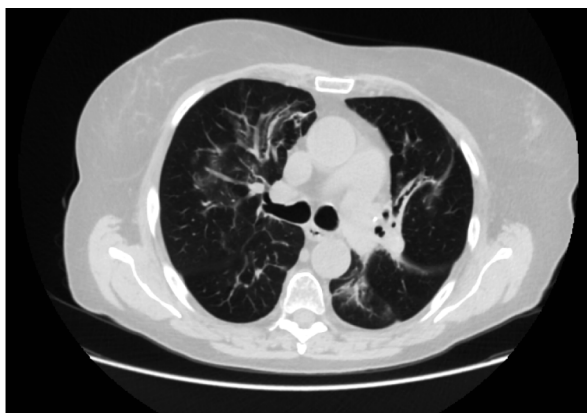
W związku z całością obrazu klinicznego przeprowadzono wiele dodatkowych badań genetycznych, wykorzystując NGS w technologii Ion Torrent i sekwentatora S5 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA). Dokonano jednoczesnej analizy DNA i mRNA wyizolowanego z tkanki nowotworowej utrwalonej w bloczku parafinowym (FFPE, *formalin-fixed paraffin-embedded*).

Do izolacji DNA wykorzystano zestaw QIAamp DNA FFPE Tissue Kit (Qiagen, Hilden, Niemcy), z kolei izolację RNA przeprowadzono przy użyciu zestawu Recover All Total Nucleic Acid Isolation Kit for FFPE (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA). W sekwencjonowaniu zastosowano test OncoPrint Focus Assay (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA) pozwalający na wykrycie SNV (*single nucleotide variation*) i CNV (*copy number variation*) oraz fuzji genowych w 52 genach związanych z rozwojem guzów litych. Technika sekwencjonowania nowej generacji umożliwiła wykazanie obecności mutacji miejsca splicingowego w eksonie 14 genu *MET*, co spowodowało delecję całego eksonu 14 w mRNA ($\Delta 14$). Zgodnie z danymi zawartymi w bazach ClinVar i Varsome obecność tej mutacji wiąże się z ryzykiem rozwoju dysplazji kostno-włóknistej i występuje u około 4% chorych na NDRP [3]. W celu potwierdzenia uzyskanego wyniku przeprowadzono dalsze badania genetyczne wykorzystując technikę real-time PCR poprzedzoną odwrotną transkrypcją (RT-PCR, *reverse transcription polymerase chain reaction*) przy użyciu zestawu Lung Cancer RNA Panel (EntroGen, Inc., Woodland Hills, Kanada), co pozwoliło ocenić występowanie zaburzeń genetycznych w genach *ALK*, *ROS1*, *RET*, a także mutacji splicingowych w genie *MET*. Otrzymany wynik potwierdził obecność mutacji miejsca splicingowego w eksonie 14 genu *MET*, a pozostałe zaburzenia nie zostały wykryte.

Po wnikliwej analizie obrazu radiologicznego, uzyskaniu rozpoznania patomorfologicznego i w związku z dobrą reakcją na zastosowaną steroidoterapię stwierdzono, że wyżej opisane zmiany radiologiczne i objawy kliniczne nie były związane z progresją choroby, lecz z kolejnym powikłaniem immunoterapii pod postacią zapalenia oskrzeli. W związku z powyższym chora nie otrzymała pembrolizumabu ani żadnego innego leczenia systemowego i pozostaje w dalszej obserwacji. W kontrolnych badaniach obrazowych jest u niej obserwowana ciągła regresja zmian zapalnych w płucach (ryc. 5), co potwierdza utrzymującą się skuteczność immunoterapii pomimo zaprzestania stosowania pembrolizumabu. Również w MRI głowy wykonanym w sierpniu 2021 roku nie potwierdzono progresji choroby. Z uwagi na towarzyszące zaburzenia genetyczne w *MET*, chora mogłaby odnieść korzyść z terapii inhibitorami *MET*. Jednak z uwagi na stabilizację obrazu choroby nie ma na razie wskazań do zastosowania kolejnej linii terapii. Chora pozostaje w stanie ogólnym dobrym, a czas przeżycia od rozpoznania wynosi obecnie (grudzień 2021 roku) 4,5 roku.

Dyskusja

Przedstawiony opis przypadku jest unikalny z dwóch powodów. Pierwszy z nich to utrzymująca się przez 9 miesięcy odpowiedź na immunoterapię po przerwaniu



Rycina 5. Kontrolne badanie tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości wykonane w grudniu 2021 roku, ukazujące ciągłą regresję zmian w płucach

leczenia pembrolizumabem z powodu płucnej toksyczności 3. stopnia według *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* v. 2.0. Co więcej, toksyczność ta wystąpiła dopiero po 3 latach leczenia. Drugim powodem jest wystąpienie skuteczności immunoterapii u chorej z rzadką mutacją w genie *MET*, której obecność teoretycznie nie sprzyja efektywności immunoterapii.

Nieznany jest optymalny czas leczenia chorych na nowotwory za pomocą immunoterapii. W badaniach klinicznych immunoterapię stosowano przez 2 lata lub dłużej, w przypadku dobrej odpowiedzi na terapię. Obserwowano jednak, że korzyści płynące z immunoterapii mogą utrzymywać się również po jej zakończeniu, niezależnie od przyczyny. Przeciwciała anti-PD-1 wiążą się z receptorem PD-1 na krążących limfocytach T przez 3 miesiące po podaniu pojedynczej dawki leku [4]. Ponadto skuteczność immunoterapii wynika z adaptacyjnej odpowiedzi immunologicznej i obecności limfocytów T pamięci jeszcze przez wiele miesięcy [5]. Wśród chorych na czerniaka leczonych pembrolizumabem odnotowano 2-letni wskaźnik przeżycia wolny od choroby (DFS, *disease-free survival*) u 67 ze 105 chorych z całkowitą odpowiedzią, którzy przegrali leczenie pembrolizumabem i pozostawali w dalszej obserwacji [6]. Podobnie u chorych na NDRP leczonych immunoterapią, raportowane są długo utrzymujące się odpowiedzi na immunoterapię, pomimo jej zakończenia [7].

W badaniu CheckMate-153 prospektywnie szukano odpowiedzi na pytanie o optymalny czas trwania immunoterapii [8]. Chorzy na zaawansowanego NDRP w trakcie terapii niwolumabem po roku terapii zostali losowo przydzieleni do ramienia, gdzie kontynuowano leczenie niwolumabem i do ramienia obserwacyjnego (do terapii niwolumabem powracano w momencie progresji choroby). Zaobserwowano, że w grupie, w której kontynuowano terapię niwolumabem osiągnięto znamienne dłuższy PFS i nieznamienne statystycznie

dłuższy OS w porównaniu z grupą poddaną obserwacji [HR (hazard ratio) = 0,42 i HR = 0,63] [9].

Zaburzenia genetyczne w genie *MET*, w tym mutacja splicingowa w eksonie 14, mają potwierdzony onkogeny charakter u chorych na NDRP oraz odgrywają rolę w kwalifikacji do terapii ukierunkowanych molekularnie.

Mutacje miejsca splicingowego w eksonie 14 genu *MET* należą do rzadko występujących zaburzeń molekularnych obserwowanych u chorych na NDRP. Zazwyczaj występuje u niepalących kobiet w starszym wieku (powyżej 75. roku życia). Zdecydowanie częściej występuje u chorych na raka gruczołowego niż u chorych na raka płaskonabłonkowego. Mutacja ta występuje u około 4–4,5% chorych na NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy [10].

Leczeniem 1. linii u chorych na NDRP z mutacjami w eksonie 14 genu *MET* powinna być terapia ukierunkowana molekularnie z udziałem tepotyningu lub kapmatynybu. Udowodniono także, że pewną skuteczność u takich chorych wykazują kryzotyning, kabozantynib i glesatynib [2]. Niestety leki te w Polsce nie są refundowane i badania mutacji w genie *MET* nie wykonuje się rutynowo. Dlatego chorzy na NDRP z tą nieprawidłowością genetyczną otrzymują najczęściej w 1. linii chemioterapię, chemoimmunoterapię lub immunoterapię w zależności od występowania chorób współistniejących i ekspresji PD-L1 na powierzchni komórek nowotworowych.

Obecność mutacji kierujących jest zazwyczaj związane z niską wrażliwością chorych na NDRP na immunoterapię przeciwciałami anti-PD-1 lub anti-PD-L1. Gaiznor JF i wsp. wykazali, że odpowiedź na immunoterapię 2. linii występuje tylko u 3,6% chorych na NDRP z mutacjami w genie *EGFR* lub rearanżacjami genu *ALK* w porównaniu z 23,3% chorych bez tych nieprawidłowości genetycznych. Mediana PFS u chorych z mutacjami w genie *EGFR* lub rearanżacjami genu *ALK* otrzymujących immunoterapię wyniosła tylko 2,1 miesiąca [11]. Obserwacje te potwierdziły badania rejestracyjne, w których w 2. linii leczenia stosowano atezolizumab (badanie OAK), niwolumab (badanie CheckMate 057) oraz pembrolizumab (badanie KEYNOTE-010). W badaniach tych wzięło udział od 8 do 14% chorych na NDRP z mutacjami w genie *EGFR*. U tych chorych ryzyko zgonu było wyższe lub porównywalne w przypadku stosowania immunoterapii w porównaniu z chemioterapią 2. linii (HR wynosił odpowiednio 1,24, 1,18 i 0,88) [12–14]. Badacze tłumaczyli to faktem, że pojedyncze mutacje kierujące wiążą się z niskim obciążeniem guza mutacjami somatycznymi (TMB, *tumor mutation burden*) oraz niską liczbą neoantygenów. Niewielka liczba antygenów swoistych dla nowotworu powodowała z kolei niewielką immunogenność guza, który pozostawał niewidoczny dla komórek układu immunologicznego.

U chorych z mutacjami typu *splice site* w genie *MET* sytuacja jest jednak odmienna. Spigel i wsp. [15] oceniali TMB (mutacje/Mb) przy użyciu kompleksowego profilowania genomowego (CGP, *comprehensive genomic profiling*). Górny kwartył liczby mutacji somatycznych u chorych na raka płuca został sklasyfikowany jako wysoki TMB. Średnia liczba mutacji somatycznych u chorych na NDRP z mutacjami w genie *MET* wyniosła 6,2 i była prawie dwukrotnie wyższa niż u chorych z mutacjami w genie *EGFR* i rearanżacjami genu *ALK* (odpowiednio: 4,5 i 3,1). U 10,8% chorych z mutacjami w genie *MET* TMB był wysoki (ponad 10 mutacji/Mb) w porównaniu z 8% chorych z wysokim TMB w grupie z mutacjami w genie *EGFR* i 4% takich chorych w grupie z rearanżacjami genu *ALK*. Co więcej prawie połowa chorych na NDRP z obecnością mutacji miejsca splicingowego genu *MET* miała pośrednią liczbę mutacji somatycznych (wyższą niż średnia TMB wynosząca 7,3).

Sabari i wsp. [16] zidentyfikował 111 chorych z mutacjami w eksonie 14 genu *MET*. 41% chorych miało wysoką ekspresję PD-L1 ($\geq 50\%$ komórek nowotworowych). Nie wykryto ekspresji PD-L1 u 37% chorych. Mediana TMB w tych grupach była niższa niż w dwóch niezależnie ocenianych kohortach chorych na NDRP. Wśród chorych z wysoką ekspresją PD-L1 mediana TMB wynosiła 3,8 vs. 5,7 mutacji/Mb ($n = 78$ vs. $n = 1769$, kohorta A), a wśród chorych bez ekspresji PD-L1 — 7,3 vs. 11,8 mutacji/Mb ($n = 62$ vs. $n = 1100$, kohorta B). W badaniu przeprowadzonym przez Maziers i wsp. [17] ekspresję PD-L1 stwierdzono u 90% chorych z mutacjami lub amplifikacją genu *MET*.

Z przedstawionych danych wynika, że chorych z mutacjami w eksonie 14. genu *MET* charakteryzuje zazwyczaj wysoka ekspresja PD-L1 i dość wysokie TMB. Wobec tego istnieją przesłanki do stosowania u takich chorych, po wyczerpaniu możliwości leczenia inhibitorami MET, immunoterapii. W badaniu IMMUNOTARGET wzięli udział chorzy z różnymi mutacjami kierującymi, w tym 36 chorych z mutacjami w eksonie 14. genu *MET* lub amplifikacją tego genu. Chorzy w większości otrzymali immunoterapię 2. lub 3. linii. Kontrola choroby dzięki zastosowaniu immunoterapii wystąpiła u 50% chorych z mutacją miejsca splicingowego genu *MET*, a odpowiedź częściowa u 15% chorych. Dla porównania kontrola choroby była udziałem 33–32% chorych z mutacjami w genie *EGFR* i rearanżacjami genu *ALK*, przy czym odpowiedź na leczenie zaobserwowano tylko u 12% chorych z mutacjami w genie *EGFR* i u żadnego chorego z rearanżacją genu *ALK*. Mediana PFS u chorych z mutacjami genu *MET* wynosiła 3,4 miesiąca i była najdłuższa w porównaniu z chorymi z innymi genetycznymi nieprawidłowościami kierującymi (mutacje w genach *EGFR*, *BRAF*, *KRAS*, rearanżacje genów *ALK*, *ROS1*, *RET*, amplifikacja genu *HER2*). Ponadto możliwość uzyskania odpowiedzi na

leczenie i długiego PFS zależała głównie od ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych, która była często stwierdzana u chorych z mutacjami w genie *MET*. Mediana przeżycia całkowitego u chorych z mutacjami splicingowymi genu *MET* wyniosła 18,4 miesiąca, co jest porównywalne z medianą OS uzyskiwaną u chorych bez zaburzeń genetycznych [17]. W badaniu przeprowadzonym przez Sabari i wsp. [16] obiektywny odsetek odpowiedzi (ORR, *objective response rate*) na immunoterapię u chorych na NDRP z obecnością mutacji w eksonie 14 genu *MET* wyniósł 17%, a mediana PFS w tej grupie wyniosła 1,9 miesiąca (24 pacjentów). Odpowiedzi nie osiągnięto w przypadku nowotworów z wysoką ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ i wysokim TMB.

Obserwacje własne i innych autorów potwierdzają, że pembrolizumab może być bardzo skuteczny u chorych na NDRP, u których wykryto mutacje w eksonie 14 genu *MET*, zwłaszcza w przypadku wysokiej ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych [16–18]. Te obserwacje uzasadniają podjęcie badań klinicznych, w których stosuje się kombinację immunoterapii i terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej MET. U chorych na NDRP bez oceny statusu genu *MET* przeprowadzono badanie kliniczne (NCT03647488), w którym porównano skuteczność 2. linii leczenia za pomocą połączenia spartalizumabu (przeciwciało anti-PD-1) i kapmatynibu do docetakselu. Badanie zakończyło się niepowodzeniem — u 55% chorych stwierdzono wczesną progresję choroby, a u 28% poważne działania niepożądane terapii. Jednak do trwającego obecnie badania NCT04323437 kwalifikowani są wyłącznie chorzy na zaawansowanego NDRP z mutacjami w genie *MET* [19]. Na wyniki tego badania należy jeszcze poczekać, chociaż dane przedstawione w tym opracowaniu napawiają optymizmem.

Konflikt interesów

Autorzy zgłaszają brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. 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): 537–546, doi: [10.1200/JCO.2018.00149](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.00149), indexed in Pubmed: [30620668](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30620668/).
2. Terlecka P, Krawczyk P, Grenda A, et al. Gene Dysregulation as a Promising Therapeutic Target in Lung Cancer-A Review. *J Pers Med*. 2021; 11(12), doi: [10.3390/jpm11121370](https://doi.org/10.3390/jpm11121370), indexed in Pubmed: [34945842](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34945842/).
3. Karol LA, Brown DS, Wise CA, et al. Familial osteofibrous dysplasia. A case series. *J Bone Joint Surg Am*. 2005; 87(10): 2297–2307, doi: [10.2106/JBJS.D.02575](https://doi.org/10.2106/JBJS.D.02575), indexed in Pubmed: [16203897](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16203897/).
4. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol*. 2010; 28(19): 3167–3175, doi: [10.1200/JCO.2009.26.7609](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.7609), indexed in Pubmed: [20516446](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20516446/).

5. Edwards J, Wilmott JS, Madore J, et al. CD103 Tumor-Resident CD8 T Cells Are Associated with Improved Survival in Immunotherapy-Naive Melanoma Patients and Expand Significantly During Anti-PD-1 Treatment. *Clin Cancer Res.* 2018; 24(13): 3036–3045, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-17-2257](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-2257), indexed in Pubmed: [29599411](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29599411/).
6. Robert C, Ribas A, Hamid O, et al. Durable Complete Response After Discontinuation of Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol.* 2018; 36(17): 1668–1674, doi: [10.1200/JCO.2017.75.6270](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.6270), indexed in Pubmed: [29283791](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29283791/).
7. Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, et al. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2015; 33(18): 2004–2012, doi: [10.1200/JCO.2014.58.3708](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.3708), indexed in Pubmed: [25897158](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25897158/).
8. Gandara DR, Kowanzet M, Mok T, et al. Blood-based biomarkers for cancer immunotherapy: Tumor mutational burden in blood (tTMB) is associated with improved atezolizumab (atezo) efficacy in 2L+ NSCLC (POPLAR and OAK). *Ann Oncol.* 2017; 28: v460, doi: [10.1093/annonc/mdx380](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx380).
9. Metro G, Signorelli D. Immune checkpoints inhibitors rechallenge in non-small-cell lung cancer: different scenarios with different solutions? *Lung Cancer Manag.* 2020; 8(4): LMT18, doi: [10.2217/lmt-2019-0012](https://doi.org/10.2217/lmt-2019-0012), indexed in Pubmed: [31983926](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31983926/).
10. Champagnac A, Bringuier PP, Barritault M, et al. Frequency of exon 14 skipping mutations in non-small cell lung cancer according to technical approach in routine diagnosis: results from a real-life cohort of 2,369 patients. *J Thorac Dis.* 2020; 12(5): 2172–2178, doi: [10.21037/jtd.2020.04.21](https://doi.org/10.21037/jtd.2020.04.21), indexed in Pubmed: [32642122](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32642122/).
11. Gainor JF, Shaw AT, Sequist LV, et al. EGFR Mutations and ALK Rearrangements Are Associated with Low Response Rates to PD-1 Pathway Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis. *Clin Cancer Res.* 2016; 22(18): 4585–4593, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-15-3101](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-3101), indexed in Pubmed: [27225694](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27225694/).
12. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. OAK Study Group. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2017; 389(10066): 255–265, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)32517-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32517-X), indexed in Pubmed: [27979383](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27979383/).
13. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(17): 1627–1639, doi: [10.1056/NEJMoa1507643](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507643), indexed in Pubmed: [26412456](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26412456/).
14. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 387(10027): 1540–1550, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)01281-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01281-7), indexed in Pubmed: [26712084](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26712084/).
15. Spigel D, Schrock A, Fabrizio D, et al. Total mutation burden (TMB) in lung cancer (LC) and relationship with response to PD-1/PD-L1 targeted therapies. *J Clin Oncol.* 2016; 34(15_suppl): 9017–9017, doi: [10.1200/jco.2016.34.15_suppl.9017](https://doi.org/10.1200/jco.2016.34.15_suppl.9017).
16. Sabari JK, Leonardi GC, Shu CA, et al. PD-L1 expression, tumor mutational burden, and response to immunotherapy in patients with MET exon 14 altered lung cancers. *Ann Oncol.* 2018; 29(10): 2085–2091, doi: [10.1093/annonc/mdy334](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy334), indexed in Pubmed: [30165371](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30165371/).
17. Mazieres J, Drilon A, Lusque A, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol.* 2019; 30(8): 1321–1328, doi: [10.1093/annonc/mdz167](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz167), indexed in Pubmed: [31125062](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31125062/).
18. Baba K, Tanaka H, Sakamoto H, et al. Efficacy of pembrolizumab for patients with both high PD-L1 expression and an MET exon 14 skipping mutation: A case report. *Thorac Cancer.* 2019; 10(2): 369–372, doi: [10.1111/1759-7714.12939](https://doi.org/10.1111/1759-7714.12939), indexed in Pubmed: [30600919](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30600919/).

NOWOŚCI W LECZENIU RAKA PŁUCA — PO ELCC 2023

VIRTUAL MEETING



29 MAJA 2023 ROKU

Przewodniczący Komitetu Naukowego

prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski

prof. dr hab. n. med. Dariusz M. Kowalski

WWW.RAKPLUCA.VIAMEDICA.PL

PATRONAT



ORGANIZATOR



PATRONAT MEDIALNY



PARTNER



Virtual Meeting jest skierowany tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t. j. Dz.U. z 2019 r. poz. 499).



22-6328.001.004