

Malobuněčný karcinom plic, současná léčba a perspektivy

Miloš Pešek

Klinika pneumologie a ftizeologie, FN a LF UK v Plzni

Malobuněčné karcinomy plic patří mezi nádorová onemocnění, u kterých se v průběhu předchozích desetiletí podařilo zlepšit výsledky léčby jen minimálně. V posledních letech dochází i zde ke zlepšení časných i dlouhodobých výsledků léčby u nemocných s extenzivními stadii onemocnění. Pozitivní výsledky přinesly klinické studie, které využily kombinace standardní chemoterapie etoposid a platinový derivát s durvalumabem, atezolizumabem a pembrolizumabem. Výsledky studií zaměřených na epigenetické změny v nádorové tkáni a na vyšetřování genových expresních profilů, které zmiňujeme, dávají naději na možnou personalizaci systémové léčby.

Klíčová slova: malobuněčný karcinom plic, chemoterapie, imuno-onkologická léčba, durvalumab, atezolizumab, pembrolizumab, epigenetika.

Small cell lung cancer, current treatment and perspectives

Small cell lung cancers are among cancer diseases in which treatment outcomes have improved very little during the previous decades. In recent years, however, there has been some improvement in early as well as long-term treatment outcomes in patients with extensive-stage disease. Clinical trials using the combination of standard chemotherapy of etoposide and a platinum derivative with durvalumab, atezolizumab, and pembrolizumab have yielded positive results. The results of trials mentioned here which focused on epigenetic changes in tumour tissue and on investigating gene expression profiles hold promise in terms of possible personalization of systemic therapy.

Key words: small cell lung cancer, chemotherapy, immune-oncological therapy, durvalumab, atezolizumab, pembrolizumab, epigenetics.

Úvod

Karcinomy plic jsou podle údajů z roku 2020 nejčastějšími nádory u mužů ve světě, ročně onemocní cca 1,4 milionu mužů celosvětově a třetím nejčastějším nádorem u žen – ročně 770 000 žen ve světě. Jsou současně nejčastější příčinou úmrtí na zhoubné nádory u mužů a druhou nejčastější příčinou úmrtí na zhoubné nádory u žen. Malobuněčný karcinom plic představuje asi 14 % všech typů plicních karcinomů, celosvětově bylo za rok diagnostikováno 250 000 nových onemocnění tohoto typu a 200 000 úmrtí na tento typ nádoru (1). Jeho epidemiologické ukazatele reflektují vývoj prevalence pravidelných kuřáků v různých oblastech, s poklesem prevalence dlouhodobých kuřáků jde ruku v ruce

i pokles výskytu SCLC (malobuněčný karcinom plic). Nejvyšší incidence byla zaregistrována v Izmiru v Turecku – 12,4/100 000 obyvatel, značně vysoká incidence je popsána i u maorských žen – 14,5/100 000 (1). SCLC představuje vyšší riziko u nemocných s nižším socioekonomickým statusem, častěji se vyskytuje u dlouhodobých kuřáků cigaret bez filtru.

Jde převážně o nádor kuřáků, v době zjištění diagnózy má aktivní kuřáckou anamnézu 72 % nemocných, až 97,5 % nemocných s tímto nádorem jsou současní či bývalí kuřáci. K dalším rizikovým faktorům patří pasivní kuřáctví, expozice radonu, azbestu, ozařování plic, znečištěné ovzduší a osobní nebo rodinná anamnéza plicního nádoru (Obr. 1), (2).

Malobuněčný karcinom plic může rovněž vzniknout histologickou transformací EGFR řízeného nemalobuněčného karcinomu plic, obvykle adenokarcinomu.

Převážně je diagnostikován v pokročilých stadiích. I když patří mezi nádory převážně chemosenzitivní, mívá tendence i po dosažení léčebné odpovědi v krátkém časovém intervalu recidivovat. Výsledky léčby tohoto typu plicního karcinomu se v průběhu dvou desetiletí zlepšily jen mírně. Dvouleté přežití bylo v letech 2001–2002 36 %, v letech 2015–2016 46 %, u extenzivních stadií onemocnění činilo 7–8 % a střední doba přežití od diagnózy činila 7 měsíců. Zlepšení mediánu přežití je v současnosti udáváno o 2–4,5 měsíce (2).



prof. MUDr. Miloš Pešek, CSc.
Klinika pneumologie a ftizeologie FN a LF UK v Plzni
pesek@fnplzen.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(3):175-179

Článek přijat redakcí: 16. 4. 2023

Článek přijat k publikaci: 15. 5. 2023

Příčinou onemocnění jsou nádorové buňky, vznikající transformací kmenových buněk respiračního epitelu, naprogramovaných k neuroendokrinní diferenciaci.

Genetická vyšetření u SCLC ukazují obvykle vysokou mutační nálož, jakožto důsledek chronické expozice kancerogenům. Jsou přítomny zejména defekty DNA v opravných drahách, inaktivační mutace genů TP53, R1 a PTEN, dále bývají přítomny aktivační mutace genů PIK3CA, EGFR, KRAS. Amplifikace genů rodiny MYC, EGFR, BCL2 a chybění genů RASSF1A, PTEN a FHIT. Nacházejí se i rekurentní mutace řady genů, amplifikace genu FGFR1 tyrozinkinázy. Nepodařilo se identifikovat řídící mutace, pro které by bylo možné využít současně dostupnou biologickou/cílenou léčbu. Inaktivační mutace genu TP53 se vyskytují až u 90 % malobuněčných karcinomů plic, tedy častěji než u jiných typů nádorů plic 23–65 % (2, 3).

Diagnóza SCLC musí být založena na histologickém a imunohistochemickém vyšetření, důležité je odlišení od jiných malobuněčných nádorů, například od malobuněčné varianty karcinomu skvamózního, malobuněčných nádorů jiné histogeneze, jako jsou malobuněčný lymfom, malobuněčný osteosarkom či karcinom z Merkelových buněk. Primární lokalizací malobuněčného karcinomu může být kromě plic také thymus, kolorektum, jícen, či varianta karcinomu hlavy a krku. Před úvahou nad možnostmi léčby je třeba provést podrobné vyšetření rozsahu onemocnění. Nádor se klasifikuje podle TNM klasifikace plicních karcinomů, v běžné praxi se však stále využívá původní rozdělení na limitovanou a extenzivní nemoc podle původního rozdělení z 50. let minulého století (4).

V praxi je velmi vzácně zvažována u velmi limitovaných onemocnění léčba chirurgická, konkrétně u nádorů s periferní lokalizací, do největšího průměru 3 cm. Indikovány jsou anatomické resekce s odběry hilových a mediastinálních uzlin. Nezbytnou součástí léčby je adjuvantní chemoterapie platinovými dublety v celkovém počtu 4–6 cyklů. Pooperační radioterapie v kombinaci s uvedenou chemoterapií bývá přínosem u nemocných se stadiem pN2. V současnosti se z platinových derivátů používá častěji karboplatina, proběhlé studie neprokázaly zásadní rozdíly v účinnosti schémat s cisplatinou a s karboplatinou (5–8).

Obr. 1. Diagnostika malobuněčného karcinomu plic

- Patologická diagnóza je stanovena na základě morfologického vzhledu (podle WHO klasifikace²)
- IHC vyšetření mohou být použita za účelem potvrzení diagnózy; na buňkách lze zjistit pozitivitu epitelálních a/nebo neuroendokrinních markerů^{2–5}
- Ukazatele neuroendokrinní diferenciaci lze zjistit přibližně u 76–80 % případů SCLC³
- SCLC může rovněž vznikat histologickou transformací EGFR-mutovaného adenokarcinomu⁶
- Přibližně 3–10 % EGFR-mutovaných NSCLC se transformuje na SCLC⁷

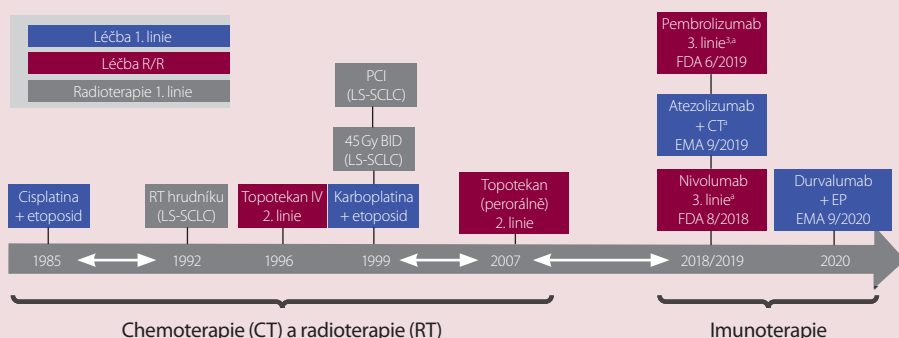


Převzato se svolením z: Dorantes-Heredia R, et al. *Transl Lung Cancer Res.* 2016;5(4):401–412. Copyright (2016).

1. Farago AF, et al. *Transl Lung Cancer Res.* 2018;7:69–79; 2. Früh M, et al. *Ann Oncol.* 2013;24(Suppl. 6):vi99–vi105; 3. Guinee DG Jr, et al. *Am J Clin Pathol.* 1994;102:406–414; 4. Dorantes-Heredia R, et al. *Transl Lung Cancer Res.* 2016;5:401–412; 5. Thunnissen E, et al. *J Thorac Oncol.* 2017;12:334–346; 6. Oser MG, et al. *Lancet Oncol.* 2015;16:e165–e172; 7. Marcoux N, et al. *J Clin Oncol.* 2019;37(4):278–285

EGFR – receptor pro epidermální růstový faktor; H & E – hematoxylin a eozin; IHC – imunohistochemie; SCLC – malobuněčný karcinom plic; WHO – Světová zdravotnická organizace

Obr. 2. Historický vývoj terapie SCLC

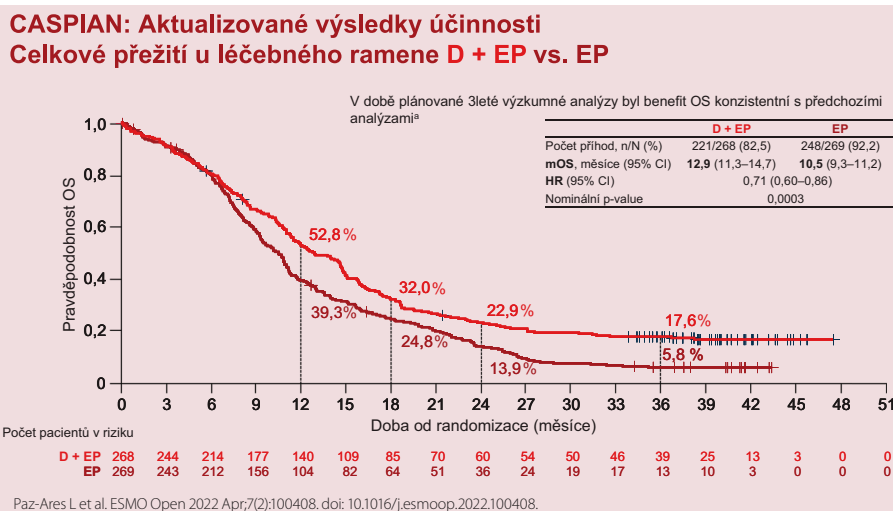


1. Reggreda M, et al. *Onco Targets Ther.* 2019;12:4605–4620; 2. Demedts IK, et al. *Eur Respir J.* 2010;35(1):202–215; 3. FDA. Press release. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pembrolizumab-metastatic-small-cell-lung-cancer> (Accessed January 2020)

^aSchváleno FDA

BID – dvakrát denně; CT – chemoterapie; FDA – Agentura pro kontrolu potravin a léčiv USA; Gy, Gray – jednotka dávky záření; IV – nitrožilně; LS – nízké stadium onemocnění; PCI – profylaktické ozáření mozku (krania); R/R – relabující/refrakterní; RT – radioterapie; SCLC – malobuněčný karcinom plic

Obr. 3. Výsledky studie CASPIAN dokládají benefit chemoimunoterapie proti samotné chemoterapii zlepšením času do progresu i celkového přežití

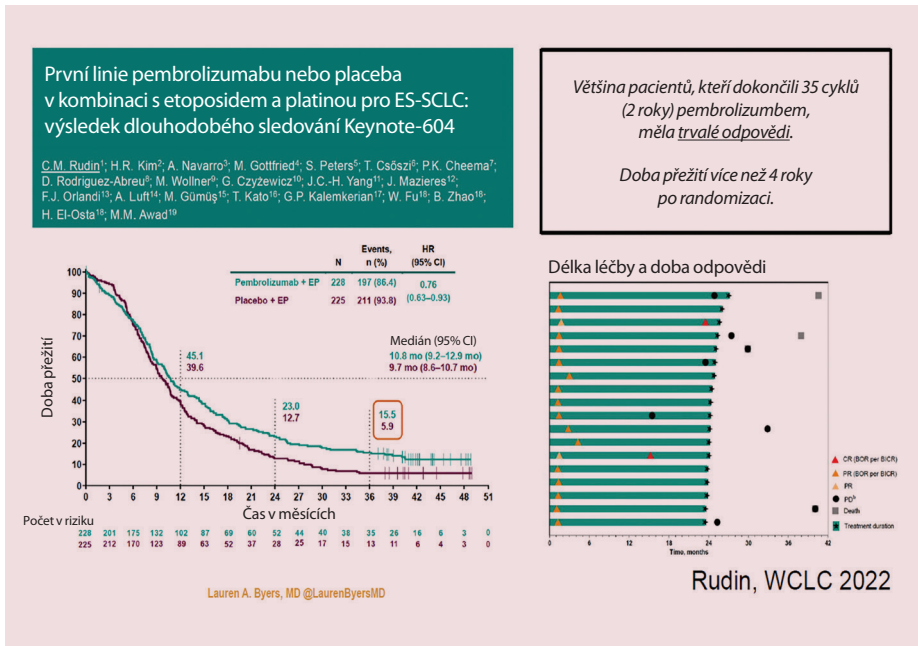


Data cut-off: 22. března 2021. ^aMedián trvání sledování u cenzurovaných pacientů byl 39,4 měsíce (rozpětí 0,1–47,5).

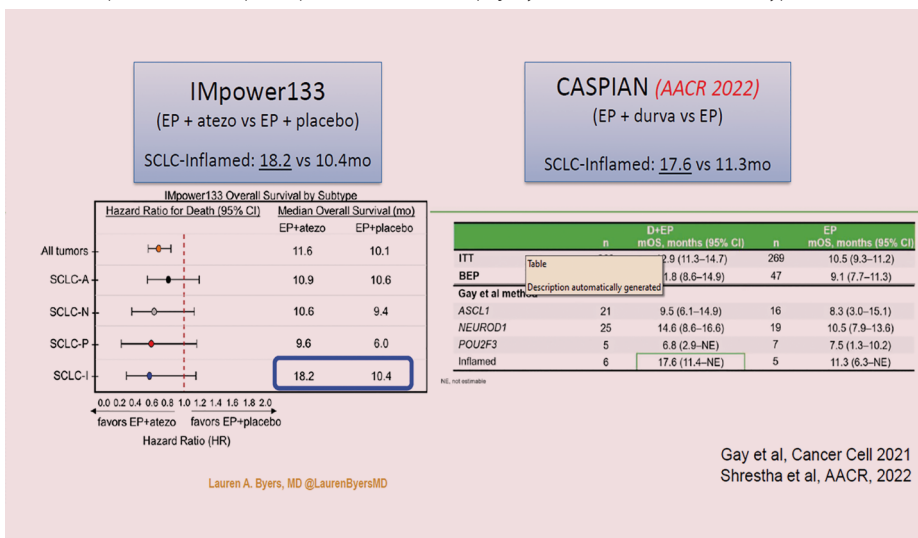
CI – interval spolehlivosti; D – durvalumab; EP – etoposid + karboplatina nebo cisplatin; HR – poměr rizik; mOS – medián celkového přežití; OS – celkové přežití

INZERCE

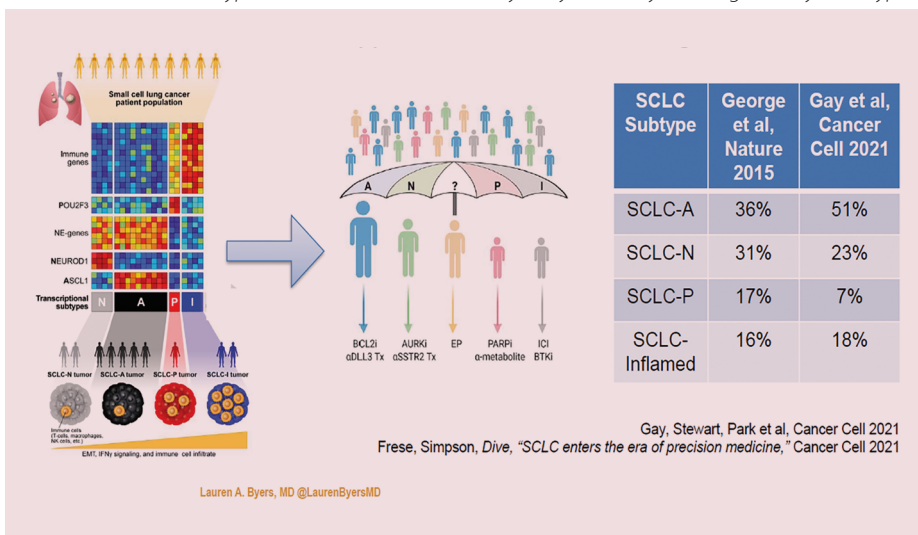
Obr. 4. Studie KEYNOTE 604 také potvrdila přínos chemoimunoterapie proti samotné chemoterapii



Obr. 5. Zlepšení celkového přežití po chemoimunoterapii je výrazné u molekulárního subtypu SCLC-I



Obr. 6. Molekulární subtypizace SCLC nabízí možnost volby různých léčebných strategií u různých subtypů



Limitovaná stadia onemocnění jsou léčena konkomitantní chemoradioterapií. Léčebné režimy 1. linie jsou uvedeny v Modré knize ČOS. Obě léčebné modalitby by optimálně měly být zahájeny současně, tedy radio-terapie by měla být zahájena již v termínu 1. cyklu chemoterapie. U responderů na léčbu přichází v úvahu profylaktické ozáření krania za účelem snížení pravděpodobnosti recidiv nádorového onemocnění v mozku (9).

Léčebné režimy radioterapie jsou v gesci radioterapeuta podle aktuálních doporučení a dle možností příslušných pracovišť.

Z hlediska léčebných odpovědí na systémovou léčbu se SCLC dělí na nádory chemo-senzitivní, chemorezistentní a chemorefrakterní. Prognosticky příznivější jsou nádory chemosenzitivní, kdy v průběhu úvodní léčby dojde ke kompletní či k parciální remisi nádoru a tato remise trvá nejméně 90 dní po skončení chemoterapie.

Chemorezistentní typ nádoru sice reaguje na podanou léčbu kompletní či parciální odpovědí, k progresi onemocnění však dochází dříve než za uvedených 90 dní po skončení chemoterapie. Typ chemorefrakterní na podanou léčbu nereaguje.

V případech relapsu chemosenzitivního onemocnění je obvykle zachována citlivost k platinovým cytostatikům a pravděpodobnost dosažení další obvykle kratší remise při použití původní léčebné kombinace je více než 50%. Při relapsu nádoru chemorezistentního je třeba počítat s rezistencí nádoru k platinovým derivátům a volíme obvykle jiné preparáty například topotekan, paclitaxel, temozolomid či irinotekan.

Zlepšení výsledků extenzivních forem SCLC přinesly v poslední době kombinace chemoterapie a imuno-onkologické léčby, jak dokládají výsledky studií fáze III. IMpower 133 a CASPIAN, s použitím atezolizumabu či durvalumabu (5). Tyto kombinace pomohly dosáhnout snížení rizika úmrtí, snížit riziko progresu nádoru za cenu mírného zvýšení toxicity kombinované léčby (10-13).

V léčbě 2. linie, po selhání předchozích modalit, se v poslední době objevují nové naděje preparáty, uvádíme zde výsledky klinických studií (14). S ohledem na vysokou frekvenci recidiv se u malobuněčných karcinomů hledají způsoby, jak recidivám předejít či jak vzniklou recidivu účinně léčit. V léčbě udržovací se zkou-

šela i biologicky cílená léčba, bez prokazatelného přínosu, ojediněle se podařilo dosáhnout zlepšení PFS v jedné studii s použitím sunitinibu 3,7 vs. 2,1 měsíce (15).

V současné době se objevily naděje na možnou efektivní změnu paradigmatu léčby relapsů SCLC ve 2. a v dalších léčebných liniích. Převážně jde však o studie fáze II, jen studie s lurbinectidinem uvádějí výsledky studií fáze III (16). Jako nadějně se zde jeví kombinace talazoparib s temozolomidem, s ORR 39,3 % (17, 18), veliparib s temozolomidem, kde je u podskupiny pacientů SLFN 11 IHC pozitivních významně lepší PFS i mOS (9,2 měsíce, 12,2 měsíce) (19), kombinace olaparib-temozolomid mOS 8,5 měsíce (20), kombinace sintilimab-anti PD-1 preparát a anlotinib-multikinázový inhibitor s mediánem celkového přežití 16 měsíců (21). Lepší účinnost než standardně podávaný topotecan má i lurbinectidin, samotný či v kombinaci s doxorubicinem mOS 9,3 měsíce vs. 8,6 měsíce (16).

Shrnutí

V léčbě SCLC vyšších linií lze reálně očekávat přínos PARP inhibitorů v kombinacích s temozolomidem a lurbinectidinu.

LITERATURA

- Wang Q, Gumus ZH, Colarosi C, et al. SCLC: Epidemiology, Risk Factors, Genetic Susceptibility, Molecular Pathology, Screening and Early Detection. *Journal of Thoracic Oncology*. 2023;18(1):31-46.
- Wang Q, Gümüş ZH, Colarossi C, et al. SCLC: Epidemiology, Risk Factors, Genetic Susceptibility, Molecular Pathology, Screening, and Early Detection. *J Thorac Oncol*. 2023 Jan;18(1):31-46. doi: 10.1016/j.jtho.2022.10.002. Epub 2022 Oct 12. PMID: 36243387.
- Dowlati A, Lipka MB, McColl K, et al. Clinical correlation of extensive-stage small-cell lung cancer genomics. *Annals of Oncology*. 2016;27:642-647. doi: 10.1093/annonc/mdw005.
- Ahmad I, Chufal KS, Gupta S, et al. Defining limited stage small cell lung cancer: a radiation oncologist's perspective. *Case Reports*. 2018. doi: bcr-2017-223708.
- Ardizzoni A, Hansen HH, Dombrowsky P, et al. Topotecan, a new active drug in the second line treatment of small-cell lung cancer: A phase II study in patients with refractory and sensitive disease. *J. Clin. Oncol*. 1997;15:2090-2096.
- Huisman C, Postmus PE, Giaccone G, et al. Second-line chemotherapy and its evaluation in small cell lung cancer. *Cancer Treat. Rev*. 1999;25:99-206.
- Lara PN, Natale RB, Crowley J, et al. Phase III Trial of Irinotecan/ Cisplatin Compared With Etoposide/Cisplatin in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Clinical and Pharmacogenomic Results From SWOG S0124. *J Clin Oncol*. 2009;27(15):2530-2535.
- Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan Versus Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Vincristin for the Treatment of Recurrent Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1999;17:658-667.
- Kiss I, Adámková Krákorová D, Andrašina A, et al. Modrá kniha České onkologické společnosti, 29. aktualizace. Available from: <https://www.linkos.cz/files/modra-kniha/22.pdf>.

Závěr

Při pohledu na vývoj nových léčebných modalit a s ním související vývoj zlepšení léčebných výsledků vidíme obraz rozevřajících se nůžek mezi nemalobuněčnými a malobuněčnými karcinomy.

U SCLC není patrný profit, vyplývající ze skríninkových programů, k dispozici není účinná adjuvantní léčba v časných stadiích, ani účinná léčba recidivujících onemocnění.

Pozitivní výsledky přinesly u SCLC studie využívající kombinaci chemoterapie a imuno-onkologické léčby durvalumabem nebo atezolizumabem – studie CASPIAN a IMpower 133.

Imuno-onkologická léčba tedy představuje zatím jedinou modalitu, která přináší signifikantní benefit pro nemocné se SCLC v pokročilých stadiích. A i když se může zdát její benefit menší, než pozorujeme u jiných malignit, existuje skupina pacientů, kteří z takové léčby profitují dlouhodobě. Výsledky současných studií genových expresí a studií epigenetických umožňují stanovit molekulární subtypy. Jde o subtypy ASCL 1, NEUROD 1, POUF3 a YAP 1 uváděné také jako SCLC-A, SCLC-N, SCLC-P a SCLC Y, nověji byl popsán další subtyp-zánětlivý SCLC-1 (22). Nicméně, i když mají malobuněčné karcinomy často

zvýšenou mutační nálož v nádorové DNA, jsou řazeny mezi imunitně chladné nádory. Rovněž PD-L1 exprese nádorových buněk není spolehlivým prediktorem účinnosti imuno-onkologické léčby u pokročilých stadií SCLC.

V současné době probíhá řada klinických studií zaměřených na léčbu limitovaných stadií SCLC v návaznosti na chemoradioterapii. Dosud je k dispozici studie fáze II, jejíž výsledky dokládají střední čas do progresu onemocnění 14,4 měsíce a frekvenci dvouletého přežití 67,8 %. Ani zde nebyl prokázán statisticky významný vztah pozitivitu PD-L1 nádorových buněk k času do progresu nemoci i k celkovému přežití, časy do progresu onemocnění i celkové přežití nemocných léčených v této studii byly významně delší než u souboru, který tvořily historické kontroly (23).

Závěrem je možné říci, že imuno-onkologická léčba přináší významný benefit, pokud jde o časy do progresu onemocnění, celkové přežití i trvání léčebné odpovědi v porovnání se samotnou chemoterapií. Výhledově můžeme očekávat stratifikaci léčebných postupů podle výsledků vyšetření molekulárních podtypů SCLC a pravděpodobné využití imuno-onkologické léčby i u časnějších stadií malobuněčného karcinomu plic.

- Paz-Ares L, Chen Y, Reinmuth N, et al. Overall survival with durvalumab plus etoposide-platinum in first-line extensive-stage SCLC: results from the CASPIAN study. *Journal of Thoracic Oncology*. 2019;14(10):7-8.
- Paz-Ares L, Chen Y, Reinmuth N, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer: 3-year overall survival update from CASPIAN. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100408>.
- Reck M, Liu SV, Mansfield AS, et al. IMpower 133: Updated overall survival (OS) analysis of first-line (1L) atezolizumab (atezo) + carboplatin + etoposide in extensive-stage SCLC (ES-SCLC). *Annals of Oncology*. 2019;30:710-711.
- Rudin CM, Kim HR, Navarro A, et al. First-Line Pembrolizumab or Placebo Combined with Etoposide and Platinum for ES-SCLC: KEYNOTE-604 Long-Term Follow-Up Results. *Wienna: WCLC 2022; OA12.06*.
- Wakuda K, et al. Treatment strategy for patients with relapsed small-cell lung cancer: past, present and future. *Transl Lung Cancer Res*. 2020;9(2):172-179. Available from: <http://dx.doi.org/10.21037/tlcr.2020.03.10>.
- Ready NE, Pang HH, Gu L, et al. Chemotherapy With or Without Maintenance Sunitinib for Untreated Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study – CALGB 30504 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2015;33:1660-1665.
- Manzo A, Sforza V, Carillio G, et al. Lurbinectidin in small cell lung cancer. *Front Oncol*. 2022 Aug 30;12:932105. doi: 10.3389/fonc.2022.932105. PMID: 36110944; PMCID: PMC9469650.
- Goldman J, Cummings A, Mendenhall M, et al. Phase 2 study analysis of talazoparib (TALA) plus temozolomide (TMZ) for extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC).

- International Association for the Study of Lung Cancer 2022 World Conference on Lung Cancer. *Wienna: 2022; August 6-9, OA12.03*.
- Talazoparib and low-dose temozolomide in treating participants with relapsed or refractory extensive-stage small cell lung cancer. *ClinicalTrials.gov*. Updated 2022;February 82. Accessed 2022; August 8. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03672773>.
- Pietanza MC, Waqar SN, Krug LM, et al. Randomized, Double-Blind, Phase II Study of Temozolomide in Combination With Either Veliparib or Placebo in Patients With Relapsed-Sensitive or Refractory Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2018 Aug 10;36(23):2386-2394. doi: 10.1200/JCO.2018.77.7672. Epub 2018 Jun 15. PMID: 29906251; PMCID: PMC6085179. Available from: <http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2018.77.7672>.
- Farago AF, Yeap BY, Stanzione M. Combination Olaparib and Temozolomide in Relapsed Small-Cell Lung Cancer. *Cancer Discov*. 2019;9:1372-87. doi: 10.1158/2159-8290.CD-19-0582.
- Ma S, He Z, Wang L, et al. Sintilimab plus anlotinib as second or further-line therapy for small cell lung cancer: An objective performance trial. 2022 ASCO Annual Meeting, Meeting. Abstract 8516.
- Gay CM, Stewart CA, Park EM, et al. Patterns of transcription factor programs and immune pathway activation define four major subtypes of SCLC with distinct therapeutic vulnerabilities. *Cancer Cell*. 2021 March; 08;39(3):346-360.e7. doi:10.1016/j.ccell.2020.12.014
- Park S, Noh JM, Choi LY, et al. Durvalumab with chemoradiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. *European Journal of Cancer*. 2022;169:42-53. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.03.034>.