

## Перспективы в сфере лечения МРЛ.

Набор химиотерапевтических, таргетных и иммунотерапевтических препаратов улучшает результаты лечения пациентов с мелкоклеточным раком легкого (МРЛ).

По мнению доктора Nitika Sharma (онколога-гематолога из Центра лечения рака Америки в Атланте) по мере того, как в онкологическом сообществе распространяется больше информации о биомаркерах МРЛ, результаты для пациентов с МРЛ могут стать более похожими на результаты пациентов с немелкоклеточным раком легкого.

«Мелкоклеточный рак легкого в настоящее время изучается с помощью молекулярной характеристики, основанной на том, холодная это опухоль или горячая опухоль по степени иммуногенности. Мы знаем, что в целом холодная опухоль может реагировать на химиотерапию, тогда как горячая опухоль может лучше реагировать на иммунотерапию. Эта характеристика мелкоклеточного рака легкого имеет жизненно важное значение для изучения дальнейших стратегий лечения этой опухоли», — пояснила Sharma.

Некоторые из методов лечения SCLC включают дурвалумаб (Imfinzi) для лечения пациентов с обширной стадией SCLC и лурбинектин (Zepzelca) для лечения пациентов с метастатическим SCLC. Более того, агенты, изучаемые в клинических испытаниях, обещают стать следующими доступными стратегиями лечения МРЛ первой линии. Эти исследуемые агенты включают серпуллимаб (HLX10) и торипалимаб.

### Какие успехи были замечены в области SCLC за последние годы?

Sharma: почти у 2/3 пациентов с мелкоклеточным раком легкого при постановке диагноза выявляется распространенная стадия мелкоклеточного рака, прогноз обычно неблагоприятный, 5-летняя выживаемость составляет менее 7%. Медиана выживаемости ограничена примерно 10 месяцами. Мелкоклеточный рак легкого является высокопролиферативной, агрессивной формой рака легкого, которая имеет плохой прогноз в течение почти 40 лет, и предпочтительным лечением, которое проводится уже несколько десятилетий, является этопозид платины. В условиях первой линии пациенты хорошо реагируют на него. Мы видим ответную реакцию более чем у 60% пациентов. Однако, такая реакция обычно недолгосрочна. Традиционно лечением второго этапа является топотекан, который работает у пациентов, чувствительных к платине, имеет показатель ответа около 20%, но имеет более скромное улучшение выживаемости по сравнению с лучшей поддерживающей терапией.

Это заболевание называют рекальцитрантным, и на то есть веская причина, поскольку у большинства пациентов возникает рецидив после в целом благоприятного ответа в условиях первого этапа. Они реагируют, и когда они рецидивируют, у нас есть ограниченное количество методов лечения, которые мы можем предложить им без особых надежд. Прогресс в лечении этого типа рака застопорился на несколько лет, примерно до 2018 года. Затем мы начали понимать роль иммунотерапии для этих пациентов.

Первоначально мы начали с ниволумаба [Опдиво] и пембролизумаба [Кейтруда], которые являются препаратами против PD-1, и постепенно мы улучшили одобрение атезолизумаба [Тецентрика] в 2019 г., а затем дурвалумаба в 2020 г. Впоследствии мы получили одобрение лубенетидина в качестве второй линии и рилациклиба в первой линии, чтобы избежать

миелосупрессии, связанной с химиотерапией. В 2021 г. была отозвана регистрация ниволумаба и пембролизумаба, которые использовались в качестве препаратов последующей линии. Но тем не менее, мы используем его на первом этапе в сочетании с химиотерапией и иммунотерапией, такой как атезолизумаб и дурвалумаб.

Предпосылка иммунотерапии при мелкоклеточном раке легкого заключается в том, что существует тенденция к высокому мутационному бремени опухоли, которое может быть связано с употреблением табака у этих пациентов. Существует высокая мутационная нагрузка опухоли с известным ответом на ингибиторы иммунных контрольных точек. Мы все еще пытаемся понять, какие биомаркеры предполагают лучший ответ на лечение у этих пациентов. Опять же, мелкоклеточный рак легкого, как правило, связан с аутоиммунными паранеопластическими синдромами. Для этих опухолей характерна универсальная потеря генов-супрессоров опухолей, таких как tp53 и гены бластомы сетчатки, и они могут управлять иммуногенностью через генетическую нестабильность.

Можете ли вы пояснить про эффективность дурвалумаба при МРЛ и его место в общей картине?

Sharma: Давайте обсудим исследование CASPIAN [NCT03043872]. В исследовании CASPIAN оценивали дурвалумаб, который представляет собой антитело к PD-L1, с тремелимумабом [Imjudo], который представляет собой антитело к CTLA-4, или без него, в комбинации с химиотерапией и химиотерапией платиной и этопозидом у пациентов с распространенной стадией мелкоклеточного рака легкого. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 для химиотерапии дурвалумабом и этопозидом платины, дурвалумабом и тремелимумабом плюс химиотерапия или только химиотерапия.

Комбинация дурвалумаб + химиотерапия в качестве первого лекарства показала значительное улучшение общей выживаемости. Теперь группа с дурвалумабом и тремелимумабом в сочетании с химиотерапией не показала статистически значимого улучшения общей выживаемости по сравнению с одной химиотерапией. В этом испытании отмечены некоторые интересные наблюдения.

Во-первых, наблюдаемое преимущество не зависело от PD-L1. По-прежнему необходимо распознавать биомаркеры, по которым пациенты получают больше пользы от иммунотерапии. В настоящее время лечение распространенного рака легкого по-прежнему является универсальным. Необходимо распознавать биомаркеры, которые будут свидетельствовать об ответе на определенное лечение, возможно, о меньшей токсичности и более длительном ответе.

Другое дело, что у 40-50% пациентов с мелкоклеточным раком легкого развиваются метастазы в головной мозг, и нам до сих пор не ясно, существует ли эффективная роль иммунотерапии в контроле заболевания в отделе головного мозга. Кроме того, как лучше всего справиться с метастазами в головной мозг? В прошлом мы проводили профилактическое облучение головного мозга для этих пациентов.

Какие исследования иллюстрируют роль атезолизумаба в лечении МРЛ?

Sharma: Использование атезолизумаба при МРЛ основано на исследовании IMpower133 [NCT02763579], которое продемонстрировало, что добавление атезолизумаба к

химиотерапии платиной и этопозидом в качестве терапии первой линии при распространенной стадии мелкоклеточного рака легкого приводит к значительному улучшению общей выживаемости и прогрессирования заболевания. Наблюдается объективная выживаемость по сравнению с плацебо плюс химиотерапия. Это исследование показало улучшение медианы общей выживаемости до 12,3 месяцев при комбинации химиотерапии и иммунотерапии по сравнению с 10,3 месяца при применении только химиотерапии, при снижении риска смерти на 24% и коэффициенте риска 0,76. Через 18 месяцев 34% пациентов были живы в группе химиоиммунотерапии по сравнению с 21% пациентов, получавших только химиотерапию. Даже в этом исследовании пациенты получают пользу от иммунотерапии, независимо от PD-L1 и мутационной нагрузки опухоли.

Можете ли вы обсудить более новые исследования, изучающие терапию анти-PD-1 в условиях первой линии?

Sharma: В Американском обществе клинической онкологии [ASCO] в 2022 году состоялась презентация серплюлимаба, который представляет собой первую комбинированную терапию двойными моноклональными антителами с опухолями, экспрессирующими PD-1 и VEGF. Мы знаем, что мелкоклеточный рак легкого с его врожденной природой имеет тенденцию быть высоковазкулярным и богатым рецепторами VEGF. В этом рандомизированном двойном слепом исследовании фазы 3 этот агент применялся в сочетании с химиотерапией у ранее нелеченных пациентов с мелкоклеточным раком легкого на обширной стадии. Это продемонстрировало улучшение общей выживаемости по сравнению с одной только химиотерапией. В этом исследовании медиана продолжительности наблюдения составила 12 месяцев, а медиана общей выживаемости была значительно увеличена при использовании этого препарата до 15,4 месяца по сравнению с 10,9 месяца при применении только химиотерапии.

У нас также есть другой агент под названием торипалимаб. Этот агент получил статус орфанного препарата. Это ингибитор анти-PD-1 для пациентов с мелкоклеточным раком легкого, который изучается в исследовании JUPITER-08 [NCT04012606]. У нас еще нет результатов этого, но мы будем искать результаты, чтобы увидеть эффективность этого агента в условиях первой линии.

С какими трудностями сталкиваются онкологи при лечении МРЛ?

Sharma: До сих пор многие виды мелкоклеточного рака легкого лечили универсальным подходом. Но что более важно, особенно после результатов исследования IMpower 133, теперь мы знаем, что мелкоклеточный рак легкого можно стратифицировать на основе определенных биомаркеров и факторов транскрипции. Существуют определенные факторы транскрипции, которые давали бы лучший ответ на химиотерапию препаратами платины, ингибиторы PARP или иммунотерапию. Мелкоклеточный рак легкого в настоящее время изучается с помощью молекулярной характеристики, в зависимости от того, холодная это опухоль или горячая. В целом мы знаем, что холодная опухоль может реагировать на химиотерапию, тогда как горячая опухоль может лучше реагировать на иммунотерапию. Эта характеристика мелкоклеточного рака легкого имеет жизненно важное значение для изучения дальнейших стратегий лечения этой опухоли.

Основная причина пробела в знаниях в этой области заключается в том, что мелкоклеточный рак легкого обнаруживается относительно реже по сравнению с немелкоклеточным. Примерно от 15% до 20% случаев рака легкого являются мелкоклеточными по сравнению с немелкоклеточными. В целом он включает в себя небольшой размер выборки. Существует также нехватка адекватных образцов опухоли, чтобы руководствоваться картиной лекарственного средства. Поскольку хирургическое вмешательство редко используется для лечения такого мелкоклеточного рака, мелкоклеточный рак считается метастатическим при первоначальном диагнозе, и поэтому хирургическое вмешательство не всегда рассматривается в случае ограниченной стадии. У нас недостаточно образцов опухолей для работы в лаборатории, чтобы знать о генетическом составе и о том, к чему рак может быть чувствителен.

Кроме того, биопсия в условиях рецидива заболевания является серьезной проблемой, но жидкая биопсия может добавить полезную информацию, когда биопсия ткани является сложной задачей. Затем, в отличие от немелкоклеточного рака легкого, где было идентифицировано несколько драйверных мутаций, при МРЛ существует лишь несколько драйверных мутаций.

Наконец, эти типы опухолей очень неоднородны, и мы не видим ожидаемого ответа от лечения. Теперь надежда есть, потому что, как мы обсуждали ранее, мы начинаем видеть активность в этом типе опухоли, где сейчас отрасль больше заинтересована в изучении и разработке вариантов лечения. Изучаются подтипы геномного протеомного и эпигенетического ландшафта МРЛ. Есть надежда, что мы сможем воздействовать на биологию рака с помощью более точного и персонализированного лечения, чтобы получить лучшие ответы.

Какой совет вы можете дать онкологам в условиях сообщества?

Sharma: Я бы посоветовала нам включить этих пациентов в клинические испытания, потому что так мы получим наилучшие доказательства и безопасность метода лечения при этой трудноизлечимой опухолевой биологии. В будущем нас ждут захватывающие времена для мелкоклеточного рака легких и клинических исследований, и я надеюсь, что мы будем развивать и улучшать результаты лечения этого типа рака.

*Оригинал статьи по ссылке: <https://www.targetedonc.com/view/room-to-grow-in-the-small-cell-lung-cancer-treatment-landscape>*