

התפתחות הפרדיגמה בטיפול קו ראשון בסרטן ריאה גרורתי מסוג תאים שאינם קטנים

ד"ר מיה גוטפריד, מנהלת המחלקה האונקולוגית, בית החולים מאיר



סרטן ריאה הוא גורם תמותה מספר אחת מבין כל סוגי הסרטן. הטיפול הסטנדרטי למירב החולים בסרטן ריאה גרורתי מסוג תאים שאינם קטנים (NSCLC) ושאינם מבטאים מוטציות פעילות ל-EGFR ו-ALK, הוא טיפול כימי, אשר מאריך את תוחלת חייהם במספר מועט של חודשים. חולים אשר מחלתם התקדמה תחת טיפול קו ראשון, יטופלו באימונותרפיה, שהיא הטיפול הסטנדרטי.

בחמש שנים האחרונות אנו עדים לפריצת דרך משמעותית בטיפול בחולי סרטן ריאה גרורתי מסוג NSCLC. ב-2016 הוצג מחקר ה-KEYNOTE-024 בחולים עם סרטן ריאה גרורתי מסוג NSCLC, ללא מוטציות פעילות, אשר מעל ל-50% מתאי הגידול שלהם מבטאים את החלבון PD-L1 (החלבון שהתא הסרטני משתמש בו להתחמקות ממערכת החיסון). במחקר זה הושגו תוצאות חסרות תקדים בקבוצה שטופלה בפמברוליזומאב, ובעקבותיו התקבל בפעם הראשונה אישור של ה-FDA של תרופה אימונולוגית לטיפול בקו ראשון בסרטן ריאה גרורתי NSCLC, ללא מוטציות פעילות. הטיפול הונגש ב-2017 במסגרת סל התרופות בישראל וכיום הוא מהווה הסטנדרט הטיפולי בקו טיפול ראשון בחולים אלה.

יחד עם זאת, טיפול אימוני זה בקו ראשון מיועד לקבוצה מצומצמת של חולים (30% מהחולים), מה שמשאיר את רב החולים עם סרטן ריאה NSCLC גרורתי, ללא מוטציות ב-EGFR או ALK וללא רמת ביטוי חזקה של ה-PD-L1, עם הטיפול הסטנדרטי והוותיק בקו טיפול ראשון: משלב כימותרפי מבוסס פלטינום, כאשר בחולים עם היסטולוגיה לא קשקשית, יש אפשרות לתוספת הטיפול הביולוגי Bevacizumab (אווסטין). בספרות המדעית מצטברים נתונים המרמזים

כי הפעילות האנטי סרטנית שיש לתרופות הכימיות מתווכת לא רק על ידי אפקטים ציטוטוקסיים אלא גם באמצעות אפקטים אימוניים הכוללים: ירידה ברגולציה של פעילות תאי T, פוטנציאל להעלאת האימונוגניות של אותם הגידולים ועלייה ב-cross-presentation של האנטיגנים הגידוליים. לכן, שילוב של אימונותרפיה וכימותרפיה עשוי להיות סינרגיסטי ובעל פוטנציאל לשפר את הפעילות האנטי סרטנית של התרופות האימוניות ובכך להעלות את הסיכוי לתגובה של החולים ואף לאפשר להם סיכוי לתגובה ממושכת לטיפול.

תוצאות מחקרים

נתונים ממחקר הפאזה השנייה KEYNOTE-21G הראו שיפור משמעותי בשיעורי התגובה וזמן ארוך משמעותי של שרידות ללא התקדמות מחלה בחולים שקיבלו את המשלב של פמברוליזומאב יחד עם כימיה, לעומת אלה שקיבלו כימיה בלבד, ללא תלות בכיטוי הביומרק PD-L1. על סמך תוצאות מחקר זה, במאי 2017, ה-FDA אישר את השילוב של פמברוליזומאב יחד עם כימיה מבוססת קרבופלטיין ופמטרקסד, לטיפול קו ראשון בחולים עם סרטן ריאה NSCLC גרורתי, ללא מוטציות פעילות, עם היסטולוגיה לא קשקשית (מהווה 65% מגידולי הריאה).

בכנס AACR באפריל האחרון התפרסם מחקר הפאזה השלישית, KEYNOTE-189, מחקר בינלאומי, שכלל גם מרכזים מישאלי. מחקר זה גייס 616 חולי סרטן ריאה גרורתי NSCLC, עם היסטולוגיה לא קשקשית וללא מוטציות פעילות, שטופלו בכימיה מסוג ציס או קרבופלטיין וטיפול אחזקתי בפמטרקסד עם פמברוליזומאב או פלסבו. במחקר זה הורשו להכללה גם חולים עם גרורות מוחיות איסימפטומטיות. המשלב של פמברוליזומאב עם כימיה הציג

יתרון משמעותי בשיעור התגובה הכולל (ORR: 47.6% לעומת 18.9% בקבוצת הכימיה (לפי RECIST v1.1). הציון הישרדות ללא התקדמות מחלה (mPFS) חודשים עם המשלב לעומת 4.9 חודשים בטיפול כימי (95% HR=0.52; p<0.001, CI, 0.43-0.64). וכן, למשלב של פמברוליזומאב עם כימיה זמן הישרדות כוללת ארוך באופן משמעותי סטטיסטית בהשוואה לטיפול הכימי הסטנדרטי, למרות האפקט הפוטנציאלי של ה-crossover (בזמן ניתוח האנליזה 50% מהחולים בקבוצת הכימיה התחילו לקבל אימונותרפיה). לאחר זמן מעקב חציוני של 10.5 חודשים בלבד, השיפור ההישרדותי הינו משמעותי סטטיסטית עם HR=0.49, כלומר 51% ירידה בסיכון לתמותה. היתרון בכלל מדרי היעילות נצפה ללא תלות בכיטוי הביומרק PD-L1.

למחקר זה פורסמה בכנס ASCO אנליזה של איכות חיים. אנליזה זו הדגימה שיפור בכלל מדרי איכות החיים בחולים שטופלו במשלב של פמברוליזומאב וכימיה בהשוואה לאלה שטופלו בטיפול הכימי. מידע זה מחזק כי בנוסף ליתרון ביעילות הטיפול ובהארכת החיים, לטיפולים האימונולוגיים יתרון משמעותי באיכות החיים בהשוואה לטיפולים הכימיים אשר היו מקובלים עד כה באוכלוסיה זו.

מחקר נוסף, שעירכו של תוצאותיו הוצג בכנס ASCO, מחקר הפאזה השלישית IMPOWER-150, שגייס 1,202 חולי סרטן ריאה גרורתי NSCLC עם היסטולוגיה לא קשקשית, כולל חולים עם מוטציות ב-EGFR ו-ALK, במסגרתו נבחן המשלב של כימיה מסוג קרבופלטיין ופקליטקסל עם אווסטין עם וללא אטוזוליזומאב (מעכב PD-L1), כולל טיפול אחזקתי באווסטין ואטוזוליזומאב, וכן נבדקה זרוע נוספת של אטוזוליזומאב בשילוב קרבופלטיין ופקליטקסל.



(HR=0.56; 95% CI, 0.45–0.70; p<0.0001). לאחר זמן מעקב חציוני של 7.8 חודשים בלבד השיפור ההישרדותי הינו משמעותי סטטיסטי (למרות 43% crossover בזמן האנליזה מזרוע הכימיה לטיפול אימונותרפי) עם HR=0.64. כלומר, הסיכון לתמותה בקרב מטופלים בטיפול זה נמוך ב־36%. היתרון בכלל מדרי היעילות נצפה ללא תלות בביטוי הביומרקר PD-L1.

מחקר דומה (IMPOWER-131), שבחן את יעילות הטיפול המשולב של אטזוליומאב עם קרבו נאב-פקליטקסל בחולי סרטן ריאה גרורתי NSCLC, עם היסטולוגיה קשקשית, הדגים חציון הישרדות ללא התקדמות מחלה (mPFS) 6.3 חודשים עם המשלב לעומת 5.6 חודשים בטיפול הכימי (95% CI, 0.60–0.85; HR=0.71; p=0.0001).

כמובן, מטרת העל של הטיפולים השונים היא למנוע במידת האפשר מוות ולאפשר חיים ארוכים באיכות חיים טובה. ההישרדות הכוללת היא מדרד מקובל לבחינת יעילות הטיפול האימוני. השרידות לחמש שנים בקרב חולי סרטן ריאה מסוג NSCLC גרורתי (שלב IV) עומדת כיום על כ־1%, אך הטיפולים החדשים מביאים עימם בשורה מאד משמעותית עבור החולים המתאימים. ●

בתדירות של מעל 10mut/Mb, שמייצגים 44% מהאוכלוסייה שנבחנה במחקר זה (1,004 חולים). בחולים עם TMB10mut/Mb הורגם יתרון בשיעור התגובה כולל (ORR: 45.3%) במשלב לעומת 26.9% טיפול עם כימיה, כאשר ב־3.6% מהחולים הושגה הפוגה מלאה. חציון הישרדות ללא התקדמות מחלה (7.2 mPFS) חודשים בטיפול עם המשלב של ניבולומאב ואיפילימומאב לעומת 5.4 חודשים בטיפול כימי (HR=0.58; 95% CI, 0.41–0.81; p=0.0002).

מחקר נוסף שהוצג בכנס ASCO, הנו מחקר הפאזה השלישית KEYNOTE-407, שבדק את יעילות הטיפול המשולב של פמברוליומאב עם כימיה מתאימה בחולי סרטן ריאה גרורתי NSCLC, עם היסטולוגיה קשקשית (המהווה 35% מגידולי הריאה), וללא מוטציות פעילות, שטופלו בכימיה מסוג קרבו-פקליטקסל או קרבו-נאב-פקליטקסל עם פמברוליומאב או פלסבו. מחקר זה הדגים יתרון משמעותי בכלל מדרי היעילות: בשיעור התגובה כולל (ORR: 57.9% בקבוצת המשלב, לעומת 38.4% בקבוצת הכימיה (לפי RECIST v1.1), כאשר בארבעה חולים הושגה הפוגה מלאה. חציון הישרדות ללא התקדמות מחלה (6.4 mPFS) חודשים עם המשלב לעומת 4.8 חודשים בטיפול כימי

המשלב של אטזוליומאב עם כימיה ואוסטין הציג יתרון במדרי היעילות לעומת כימיה ואוסטין, בשיעור התגובה הכולל (ORR): 56% לעומת 41% (לפי RECIST v1.1), חציון הישרדות ללא התקדמות מחלה (8.3 mPFS) חודשים עם המשלב הכולל אטזוליומאב-כימיה-אויסטין לעומת 6.8 חודשים בטיפול כימיה ואוסטין (HR=0.59; 95% CI, 0.50–0.70; p<0.0001). לאחר זמן מעקב חציוני של 20 חודשים, השיפור ההישרדותי היה משמעותי סטטיסטי עם HR=0.78. היתרון בכלל מדרי היעילות נצפה ללא תלות בביטוי הביומרקר PD-L1. באנליזה של היעילות (לפי מדרד של חציון הישרדות כללית) בין זרוע הטיפול אטזוליומאב בשילוב עם כימיה לעומת אוסטין בשילוב עם כימיה, לא נמצא סטטיסטי סיגניפיקנטי.

קומבינציה נוספת שתוצאותיה הוצגו השנה היא של המשלב ניבולומאב עם איפילימומאב (מעכב CTLA4) במסגרת מחקר הפאזה השלישית CheckMate-227, מחקר פתוח רב זרועות, שגייס 1,739 חולים. האנליזה שהוצגה בחנה את היעילות של המשלב ניבולומאב עם איפילימומאב לעומת כימיה בלבד בחולי סרטן ריאה גרורתי NSCLC ללא תלות בביטוי הביומרקר PD-L1, אך כן נבחן TMB