

Το φετινό συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας της Αμερικανικής Ογκολογίας σηματοδοτήθηκε από δυο σημαντικές μελέτες ανοσοθεραπείας στον καρκίνο του πνεύμονα, και ειδικότερα στη δεύτερη γραμμή θεραπείας στον προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, όπου οι θεραπευτικές επιλογές είναι περιορισμένες και το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών περιορισμένο. Στην πρώτη από αυτές, τη μελέτη Checkmate-057, 582 ασθενείς με προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα που είχαν εμφανίσει πρόοδο νόσου μετά από θεραπεία πρώτης γραμμής με βάση την πλατίνα, τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν θεραπεία δεύτερης γραμμής είτε με το μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του παράγοντα programmed death receptor-1 (PD-1) σε δόση 3 mg/kg ΒΣ ανά δυο εβδομάδες είτε την κλασσική χημειοθεραπεία με Δοσεταξέλη σε δόση 75 mg/m² κάθε τρεις εβδομάδες μέχρι την πρόοδο της νόσου. Οι ασθενείς που έλαβαν ανοσοθεραπεία με nivolumab εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερη διάμεση επιβίωση της τάξης των 12.2 μηνών, ενώ οι ασθενείς στο σκέλος της χημειοθεραπείας είχαν διάμεση επιβίωση 9.4 μήνες. Η ανοσοθεραπεία υπερείχε και σε ότι αφορά το διάστημα μέχρι την πρόοδο της νόσου (4.2 έναντι 2.3 μήνες), την επιβίωση ενός έτους (50.5% έναντι 39%) και τις αντικειμενικές ανταποκρίσεις (19.2% έναντι 12.4%). Ενδιαφέρον παρουσίαζε η ανοσοϊστοχημική έκφραση του PD-L1 η οποία σχετιζόταν με το επίπεδο της ανταπόκρισης. Αντίστοιχα θετικά αποτελέσματα εμφάνισε και η μελέτη Checkmate -017 η οποία είχε παρόμοιο σχεδιασμό με την Checkmate -057, με τη διαφορά ότι ο υπό μελέτη πληθυσμός αφορούσε ασθενείς με πλακώδες καρκίνωμα: 272 τυχαιοποιήθηκαν με τον ίδιο ακριβώς σχεδιασμό και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς στο σκέλος του Nivolumab είχαν στατιστικά σημαντική παράταση της επιβίωσης από τους 6.0 στους 9.2 μήνες. Αντίστοιχα, το πειραματικό σκέλος έχει 20% ανταποκρίσεις έναντι 9% για τη Δοσεταξέλη και πολύ καλύτερο προφίλ τοξικότητας, ενώ το όφελος ήταν σταθερό ανεξάρτητα από το μέγεθος της έκφρασης του PD-L1. Και οι δυο μελέτες μαζί κατοχυρώνουν ένα νέο θεραπευτικό standard στη θεραπεία δεύτερης γραμμής του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα.

Στον EGFR μεταλλαγμένο προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα είαμε δυο σημαντικές εξελίξεις που αφορούσαν στην αντίσταση στη θεραπεία με EGFR-TKIs πρώτης γενεάς. Δυο EGFR-TKIs τρίτης γενεάς, το AZD9291 και το CO-1686 (Rociletinib) έδειξαν δραστικότητα τόσο στη θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με EGFR θετικούς όγκους όσο και σε προθεραπευμένους ασθενείς που εμφανίζουν είτε την επιγενή μετάλλαξη T790M που προσδίδει αντίσταση στη θεραπεία με EGFR-TKIs πρώτης γενεάς όσο και σε καποιους ασθενείς που εμφανίζουν πρόοδο νόσου χωρίς να φέρουν την T790M μετάλλαξη. Επίσης, ο ran-HER αναστολέας afatinib συγκρινόμενος στη δεύτερη γραμμή με το erlotinib μόνο σε ασθενείς με όγκους πλακώδους ιστολογίας, έδειξε ένα στατιστικά σημαντικό αν και κλινικά μικρό όφελος στη συνολική επιβίωση (7.9 έναντι 6.8 μήνες) που αντιστοιχεί σε 19% μείωση του σχετικού κινδύνου θανάτου. Παράλληλα, ο MET, VEGFR2 και RET αναστολέας cabozantinib χορηγούμενος ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με το Erlotinib ήταν καλύτερος από τη μονοθεραπεία με erlotinib σε ότι αφορά το διάστημα μέχρι την πρόοδο της νόσου σε τυχαioποιημένη μελέτη φάσης II και ο συνδυασμός τώρα μελετάται περαιτέρω. Το ίδιο φάρμακο (Cabozantinib) ήταν δραστικό (28% αντικειμενικές ανταποκρίσεις και 72% ποσοστό σταθεροποίησης της νόσου) σε ασθενείς με προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα των οποίων οι όγκοι έφεραν την RET αναδιάταξη. Αντίστοιχα, ο συνδυασμός του BRAF αναστολέα Dabrafenib με τον MEK αναστολέα Trametinib έδειξε 63% αντικειμενικές ανταποκρίσεις σε ασθενείς των οποίων οι όγκοι έφεραν την ενεργοποιό μετάλλαξη BRAF V600E και ο συνδυασμός βρίσκεται τώρα σε περεταίρω κλινική εξέλιξη. Σε ασθενείς με όγκους που έφεραν την ALK αναδιάταξη, ο ALK αναστολέας νεότερης γενεάς Alectinib έδειξε σημαντική δραστικότητα σε ασθενείς που είχαν εμφανίσει πρόοδο νόσου μετά από θεραπεία με το Crizotinib. Το Alectinib έδειξε πολύ καλό προφίλ τοξικότητας, δραστικότητα στην υποτροπή στο ΚΝΣ και στην παρούσα φάση συγκρίνεται με το Crizotinib σε τυχαioποιημένη μελέτη φάσης III ως θεραπεία πρώτης γραμμής στον ALK θετικό καρκίνο πνεύμονα. Τέλος, στον προχωρημένο μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, ο συνδυασμός δυο ανοσοθεραπευτικών μονοκλωνικών αντισωμάτων, του Ipilimumab και του Nivolumab, έδειξε ελπιδοφόρα αποτελέσματα σε μελέτη φάσης II και ο

συνδυασμός αυτός μελετάται περαιτέρω σε μια νόσο με τόσο δυσμενή πρόγνωση.