

Imunoterapie karcinomu prsu

Miloš Holánek

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Léčba karcinomu prsu je komplexní a zahrnuje veškeré dostupné modality. Díky pokrokům v léčebných možnostech došlo ke zlepšení prognózy mnoha pacientek. Jedním z největších pokroků v léčebných možnostech nádorových onemocnění je v poslední době jistě imunoterapie. Checkpoint inhibitory jsou používány u stále se rozrůstající skupiny solidních nádorových onemocnění a jejich užití je spojeno, hlavně u některých diagnóz, s výrazným zlepšením léčebných výsledků a prognózy pacientů. V současnosti je imunoterapie využívána hlavně v léčbě maligního melanomu, renálního karcinomu, karcinomu plic, nádorů hlavy a krku a karcinomu močového měchýře. V léčbě karcinomu prsu prozatím imunoterapie svoje pevné místo nemá, nicméně jsou k dispozici výsledky klinických studií, a aktuálně i studie 3. fáze, které poukazují na dobrou efektivitu imunoterapie hlavně u HER2 pozitivního a triple-negativního karcinomu prsu (TNBC).

Klíčová slova: karcinom prsu, imunoterapie.

Immunotherapy for breast cancer

The treatment of breast cancer is comprehensive, involving all available modalities. Due to advances in therapeutic options, the prognosis has been improved in many patients. Recently, immunotherapy has been one of the major advances in the treatment options for tumour diseases. Checkpoint inhibitors have been employed in an ever-increasing group of solid tumour diseases, and their use is associated, for some diagnoses in particular, with a substantial improvement in treatment outcomes and patient prognosis. Currently, immunotherapy is used predominantly in treating malignant melanoma, renal carcinoma, lung cancer, head and neck cancer, and bladder cancer. In treating breast cancer, immunotherapy has not yet earned its place; however, results of clinical trials have been available, currently even for phase III trials, suggesting good efficacy of immunotherapy, particularly in HER2-positive and triple-negative breast cancers (TNBC).

Key words: breast cancer, immunotherapy.

Úvod

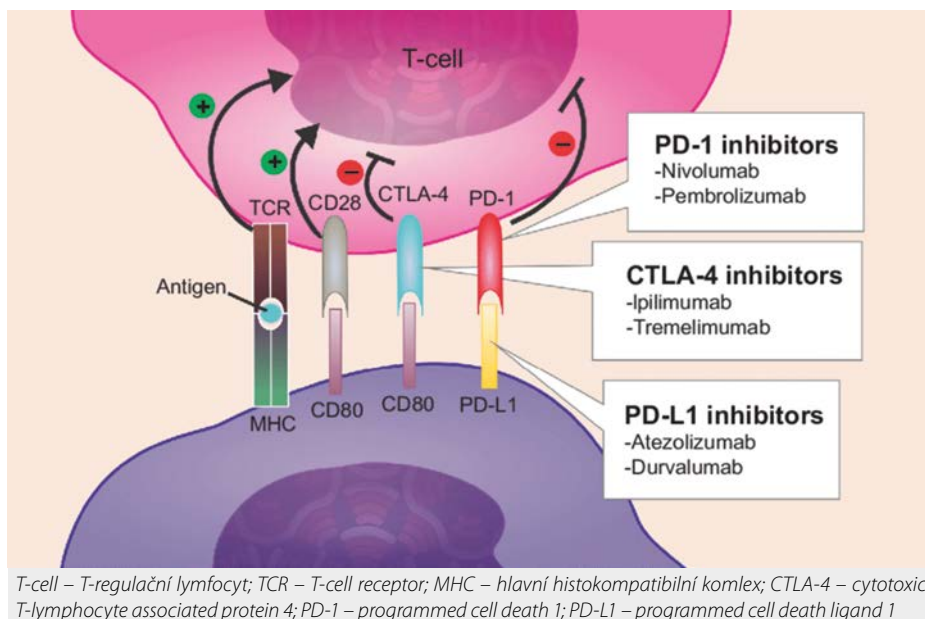
U části pacientek dochází i přes recentní pokroky v léčbě k relapsu onemocnění, část pacientek je diagnostikována iniciálně již s metastatickým onemocněním. K léčbě pokročilého onemocnění používáme veškeré dostupné modality, a kromě standardně dlouhodobě využívaných možností chemoterapie a hormonální léčby jsou uplatňovány i možnosti cílené léčby (anti-HER2 terapie, inhibitory cyklin-dependentních kináz). Díky tomu bylo dosaženo jak prodloužení přežití bez známek progresu onemocnění (progression-free survival, PFS), tak i celkového

přežití (overall survival, OS). Nicméně terapie metastatického triple negativního karcinomu prsu je stále standardně možná pouze pomocí chemoterapie a léčebné výsledky nejsou uspokojivé. Zkoumány jsou proto další léčebné možnosti, které by dokázaly tento nepříznivý stav alespoň částečně zvrátit. Jednou z těchto možností je bezesporu imunoterapie pomocí checkpoint inhibitorů. Vztah mezi imunitním systémem a rozvojem nádorového onemocnění je znám již dlouho, avšak teprve díky posledním imunologickým a molekulárně-biologickým poznatkům došlo k hlubšímu poznání těchto mechanismů.

Vztah mezi imunitním systémem a nádorovým onemocněním

Nádorové onemocnění je tvořeno komplexním mikroprostředím, které je kromě nádorových buněk tvořeno mnoha dalšími elementy (krevní cévy, fibroblasty, buňky imunitního systému). Ačkoliv byl karcinom prsu dříve popisován jako méně imunogenní onemocnění, u kterého hraje imunitní systém pouze marginální roli, je však již delší dobu známo, že např. medulární karcinom prsu, jakožto vzácný podtyp TNBC, má dobrou prognózu, a to částečně díky bohaté lymfocytární infiltraci. Lymfocytární infiltrace je

Obr. 1. Mechanismus účinku checkpoint inhibitorů; hlavními regulátory protinádorové imunitní odpovědi jsou CTLA-4 a PD-1. Aktivaci CTLA-4 a PD-1 dochází k útlumu protinádorové odpovědi. Inhibicí těchto klíčových proteinů dochází k aktivaci protinádorové imunity; převzato z: *Potential role of immunotherapy in advanced non-small-cell lung cancer - Scientific Figure on ResearchGate*. Dostupné z: https://www.researchgate.net/figure/Mechanism-of-action-of-immune-checkpoint-inhibitors-Notes-T-regs-depend-on-the-activity_fig2_311968982 [citováno 19 Mar, 2019]



T-cell – T-regulační lymfocyt; TCR – T-cell receptor; MHC – hlavní histokompatibilní komplex; CTLA-4 – cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4; PD-1 – programmed cell death 1; PD-L1 – programmed cell death ligand 1

nejvyšší u TNBC a HER2+ karcinomu prsu, menší pak u luminal-like tumorů. Infiltrace je tvořena z velké části T-lymfocyty, v menší míře pak B-lymfocyty, makrofágy, NK buňkami a dendritickými buňkami. Míra nádorové infiltrace tzv. tumor infiltrujícími lymfocyty (TIL) je spojena u TNBC a HER2+ karcinomu s mírou odpovědi na protinádorovou léčbu a prognózou onemocnění. Imunitní protinádorová odpověď je spuštěna pouze za předpokladu, že je imunitní systém schopen rozpoznat a reagovat na antigeny, které jsou charakteristické pro nádorové onemocnění a nejsou součástí zdravých buněk. Míra imunitní protinádorové odpovědi je závislá na vztahu mezi aktivátory a inhibitory mechanismů, které ovlivňují aktivitu TIL. Nádorové buňky mohou podporovat inhibici tohoto procesu, což vede k progresi onemocnění. Mezi hlavní regulátory protinádorové odpovědi patří CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4) a programmed cell death 1 (PD-1). Možnosti terapeutického ovlivnění těchto regulačních proteinů je znázorněno na obrázku 1. PD-1 je regulační membránový protein, který je exprimován na řadě buněk imunitního systému včetně T-lymfocytů. PD-1 je aktivován ligandem (PD-L1 a PD-L2), který se nachází na B-lymfocytech, makrofázích a dendritických buňkách. Aktivací PD-1 dochází k utlumení lymfocytární reakce, což vede k utlumení imunitní odpovědi. V přípa-

dě nádorových buněk se díky zvýšené expresi PD-1 jedná o jeden z nejčastějších mechanismů útlumu protinádorové imunitní odpovědi. Díky ovlivnění interakce mezi PD-1 a PD-L1 pomocí checkpoint inhibitorů dochází k obnově protinádorové imunity za pomoci T-lymfocytů. Míra exprese PD-1/PD-L1 je u karcinomu prsu různá. Zvýšená exprese je charakteristická pro nádory SR negativní, HER2+ nebo TNBC, pro nádory vyššího gradu a s vysokou hodnotou proliferačního antigenu Ki-67. Aktuálně dostupné checkpoint inhibitory jsou monoklonální protilátky anti-PD-1 (pembrolizumab, nivolumab) a anti-PD-L1 (atezolizumab). Studována je účinnost i dalších anti-PD-L1 protilátek (avelumab, durvalumab). U karcinomu prsu je nejslibnějších výsledků dosahováno u HER2+ karcinomu prsu a TNBC.

Imunoterapie HER2 pozitivního karcinomu prsu

Efektivita checkpoint inhibitorů byla u HER2 pozitivního karcinomu prsu testována v rámci několika klinických studií. V roce 2017 byly prezentovány výsledky studie PANACEA/KEYNOTE 014 (1). Tato klinická studie fáze Ib/II hodnotila přidání pembrolizumabu k trastuzumabu u pacientek s metastatickým, HER2+ karcinomem prsu, které jsou rezistentní ke standardní anti-HER2 terapii. V nádorové tkáni byla hodnocena HER2 pozitivita, míra exprese PD-L1 a míra infiltrace

TIL. Fáze Ib byla zaměřena na zjištění optimální dávky pembrolizumabu. II. fáze, do které bylo zařazeno 40 pacientek PD-L1 pozitivních a 12 pacientek PD-L1 negativních, hodnotila účinnost pembrolizumabu v dávce 200 mg každé 3 týdny v kombinaci s trastuzumabem ve standardním dávkování. Primárním cílem bylo zhodnocení léčebné odpovědi (objective response rate, ORR), sekundárním cílem bylo zhodnocení PFS, kontroly onemocnění, délky trvání odpovědi (duration of response, DOR), délky trvání kontroly onemocnění a OS. Ve skupině pacientek PD-L1 pozitivních bylo dosaženo primárního cíle studie – ORR byla 15 % a kontrola onemocnění dosáhla 25 %. V podskupině PD-L1 pozitivních pacientek, u kterých byla lymfocytární infiltrace TIL vyšší než 5 % na nádorové ložisko, bylo dosaženo ORR 39 % a kontrola onemocnění byla dosažena ve 47 % případů. Odpověď na studiovou terapii nebyla ve skupině PD-L1 negativních pacientek pozorována. Léčba byla dobře tolerována, nejčastějším nežádoucím účinkem byla únava G1/2 (21 %), hyper-/hypotyreóza G1/2 byla pozorována u 7 % pacientek. Pneumonitida G3/4 byla pozorována u 3,5 % pacientek.

TNBC a imunoterapie

Jak již bylo popsáno na začátku článku, TNBC je velice agresivním podtypem karcinomu prsu se špatnou prognózou (2, 3). Časný TNBC je spojen s vysokým rizikem systémové diseminace i při malém rozsahu primárního onemocnění, je charakteristický hematogenním způsobem diseminace a vysokým rizikem relapsu onemocnění. Přežití pacientek s metastatickým TNBC se i přes intenzivní terapii pohybuje kolem 18 měsíců (4). K léčbě TNBC je v současné době ve většině případů používána pouze standardní cytostatická léčba. TNBC je u některých podtypů spojen s vysokou mírou infiltrace TIL, a stejně jako u HER2 pozitivního onemocnění, tak i u TNBC je míra lymfocytární infiltrace spojena s prognózou onemocnění a odpovědí na protinádorovou léčbu. Anti-PD1/PD-L1 protilátky v monoterapii jsou schopny indukovat protinádorovou odpověď u cca 20 % pacientek s TNBC, hlavně u pacientek s pozitivitou PD-L1. Klinická studie Ib fáze KEYNOTE 012 (5) hodnotila efektivitu pembrolizumabu v monoterapii u pacientek s pokročilým, PD-L1+ TNBC. Odpověď na léčbu dosáhla 18,5 %, přičemž medián času do odpovědi byl 17,9 týdne. Klinická studie KEYNOTE 086 (6) v rámci kohorty A hodnotila efektivitu

pembrolizumabu u pacientek s TNBC bez ohledu na expresi PD-L1. Zařazovány byly pacientky, které byly již léčené pro metastatické onemocnění. Celkem bylo zařazeno 170 pacientek, 60 % PD-L1+. Primárním cílem bylo zhodnocení ORR a bezpečnostního profilu, sekundárním cílem bylo zhodnocení PFS, OS a četnosti kontroly onemocnění. ORR byl 5 % bez ohledu na expresi PD-L1. Kontroly onemocnění bylo dosaženo v 8 %. Medián PFS byl 2 měsíce, medián OS potom 8,9 měsíců. V rámci kohorty B (7) byla hodnocena efektivita pembrolizumabu v monoterapii v rámci I. linie léčby pacientek s TNBC. Primárním cílem bylo zhodnocení bezpečnosti, sekundárním cílem potom zhodnocení ORR, DOR a PFS. Prozatím bylo hodnoceno 52 pacientek s PD-L1+ onemocněním. Nežádoucí účinky se vyskytly u 71 % pacientek, nejčastěji se jednalo o únavu (31 %), nauzeu (15 %) a průjem (13 %). ORR byl 23 %. Délka trvání odpovědi na léčbu byla 8,4 měsíců.

Atezolizumab (anti-PD-L1 protilátka) v monoterapii u pacientek s TNBC prokazuje u určité podskupiny pacientek dobrý efekt. 115 pacientek s pokročilým TNBC bylo léčeno atezolizumabem v monoterapii ve 3týdenním intervalu (8). 65 % pacientek mělo viscerální postižení, 30 % pacientek mělo kostní postižení. Jednalo se o těžce předléčené pacientky pro pokročilé onemocnění, většina pacientek (85 %) byla léčena 3 a více liniemi chemoterapie. 2/3 pacientek byly PD-L1+. ORR dosahoval 10 % obecně, u PD-L1+ podskupiny potom 33 %. v I. linii byl ORR 26 %. Kontrola onemocnění byla dosažena u 30 % pacientek, u pacientek léčených v rámci I. linie byla kontrola onemocnění dosažena v 58 %. Medián odpovědi byl ve skupině respondérů 21,1 měsíců. Medián OS byl celkově 9,3 měsíce, ve skupině respondérů byl 1letý OS 100 %. Lepší odpovědi byly pozorovány u pacientek s vyšší infiltrací TIL, CD8+ T-lymfocyty a u pacientek s pozitivitou PD-L1. Ale i pacientky s negativitou PD-L1 profitovaly z léčby atezolizumabem, proto nelze brát samotnou pozitivitu PD-L1 jako jednoznačný biomarker účinnosti léčby. U pacientek s TNBC byl atezolizumab hodnocen následně i v kombinaci s chemoterapií, konkrétně s nab-paklitaxelem (9). Zařazovány byly pacientky bez ohledu na PD-L1 statut. ORR byl 41,7 %, v rámci I. linie dosáhl 90 %. Dlouhodobá kontrola onemocnění byla pozorována častěji u pacientek léčených v rámci I. linie. 3 pacientky měly konstatovanou pseudoprogresi v průběhu léčby, tyto pacientky

dosáhly také dlouhodobé kontroly onemocnění. Odpovědi byly pozorovány jak u pacientek PD-L1 pozitivní, tak i PD-L1 negativních. Povzbudivé výsledky této kombinace ze studie časně fáze vedly k hodnocení této kombinace v rámci studie 3. fáze IMpassion 130, jejíž výsledky byly prezentovány minulý rok na konferenci ESMO, která se konala v Mnichově. Výsledky byly současně publikovány v The New England Journal of Medicine (10). Do studie IMpassion 130 bylo zařazeno celkem 902 pacientek s metastatickým TNBC, které doposud nebyly léčeny pro pokročilé onemocnění. Zařazovány byly v poměru 1 : 1 do ramene kombinujícího nab-paklitaxel (100 mg/m² D1, 8 a 15, 28denní cyklus) a atezolizumab (840 mg i.v. D1 a 15, 28denní cyklus) nebo do ramene s nab-paklitaxelem a placebem. V léčbě bylo pokračováno do progresse onemocnění (hodnoceno dle RECIST 1.1) nebo neakceptovatelné toxicity. Pacientky byly stratifikovány na základě předchozí léčby (zda byly nebo nebyly léčeny neoadjuvantní/adjuvantní terapií), přítomnosti jaterního postižení na začátku léčby a PD-L1 exprese (< 1 % negativní, > 1 % pozitivní). Předchozí léčba chemoterapií nebo radioterapií byla možná, pokud byla ukončena více jak 12 měsíců před randomizací. Vylučujícími kritérii k zařazení do studie bylo neléčené mozkové postižení, autoimunitní onemocnění, imunomodulační terapie, předcházející léčba checkpoint inhibitory a chronická kortikoterapie. Studie měla 2 primární cíle: PFS (analýza intention-to-treat populace a PD-L1+ podskupiny) a OS (intention-to-treat populace, v případě signifikantního rozdílu i zhodnocení v rámci PD-L1+ pozitivní podskupiny). Sekundárními cíli bylo zhodnocení četnosti a délky odpovědi na léčbu. Medián sledování pacientek byl 12,9 měsíců. PFS (intention-to-treat analýza) dosáhl v kombinovaném rameni 7,2 měsíců, v rameni s placebem 5 měsíců (hazard ratio for progression or death, 0,80; 95 % CI, 0,69–0,92; p = 0,002). Ve skupině PD-L1 pozitivních pacientek (369 pacientek) byl PFS 7,5 měsíců v rameni s atezolizumabem a 5 měsíců v rameni s placebem (HR 0,62; 95 % CI, 0,9–0,78; p < 0,001). OS (intention-to-treat analýza) činilo 21,3 měsíců ve skupině s atezolizumabem a 17,6 měsíců ve skupině s placebem (hazard ratio for death, 0,84; 95 % CI, 0,69–1,02; p = 0,08). V podskupině PD-L1 pozitivních pacientek bylo celkové přežití 25 měsíců u pacientek léčených atezolizumabem a 15,5 měsíců ve skupině s placebem (HR,

0,62; 95 % CI, 0,45–0,86). Četnost objektivních odpovědí (intention-to-treat analýza) byla 56 % v kombinovaném rameni a 45,9 % v rameni s placebem. 7,1 % pacientů v kombinovaném rameni dosáhlo kompletní remise onemocnění, ve srovnání s 1,6 % v rameni s placebem. V podskupině pacientek PD-L1+ četnost odpovědí činila 58,9 % v kombinovaném rameni a 42,6 % v rameni s placebem. 10,3 % pacientek dosáhlo kompletní remise onemocnění, v rameni s placebem bylo dosaženo kompletní remise v 1,1 % případů. Co se bezpečnostního profilu týče, tak nežádoucí účinky 3. a 4. stupně byly pozorovány ve 48,7 % případů v kombinovaném rameni a ve 42,2 % v rameni s placebem. Nejčastějšími nežádoucími účinky byla neutropenie, periferní neuropatie, únava, slabost a anémie. Imunitně podmíněné nežádoucí účinky stupně 5 byly pozorovány u 1 pacientky (autoimunitní hepatitida) v kombinovaném rameni, v 1 případě došlo k jaternímu selhání u pacientky léčené nab-paklitaxelem. Imunitně podmíněná hypotyreóza byla častější v rameni s atezolizumabem (17,3%) než v rameni s placebem (4,3 %). Všechny byly stupně 1 nebo 2 a nevedly k ukončení terapie. Pneumonitida byla pozorována u 3,1 % pacientek s atezolizumabem, v rameni s placebem byla pozorována u 0,2 % pacientek. Jedna pacientka měla pneumonitidu G3/4 v (rameno s atezolizumabem). Pozorována byla 3 úmrtí v rameni s atezolizumabem (hepatitida, slizniční toxicita, septický šok) a 1 úmrtí v rameni s placebem (jaterní selhání). 29 pacientek (6,9%) mělo nežádoucí účinky, které vedly k ukončení terapie atezolizumabem, 6 pacientek (1,4 %) mělo nežádoucí účinky vedoucí k ukončení terapie placebem.

Výsledkem studie je tedy signifikantní prodloužení PFS u pacientek léčených kombinací atezolizumab + nab-paklitaxel, a to jak v rámci intention-to-treat analýzy, tak i v rámci podskupiny pacientek PD-L1 pozitivních. V čase 1. interim analýzy nelze prozatím hodnotit OS, je však možné sledovat trend k prodloužení OS v rameni s atezolizumabem, a to jak v rámci intention-to-treat populace, tak i u podskupiny pacientek PD-L1+. Výsledky této studie potvrzují předcházející výsledky studie časně fáze. Nebyly pozorovány žádné nové nežádoucí účinky, bezpečnostní profil byl konzistentní s předchozími zkušenostmi a výsledky. Výsledkem studie je i fakt, že by pozitivita PD-L1 měla být jedním z faktorů, který je brán v potaz při výběru optimální terapie.

Závěr

Imunoterapie představuje zcela jistě výrazný posun v léčebných možnostech solidních nádorových onemocnění. Svoje pevné místo v léčebném algoritmu karcinomu prsu si teprve hledá, na základě dostupných výsled-

ků klinických studií však lze usuzovat na její místo hlavně v léčbě pacientek s TNBC a ev. HER2 pozitivním onemocněním. Doposud byly k dispozici výsledky pouze několika studií časných fází. Aktuálně však, díky studii Impression 130, máme k dispozici data vychá-

zející z prospektivní randomizované studie 3. fáze prokazující benefit imunoterapie v kombinaci s chemoterapií. Díky tomu bude snad v budoucnu možné nabídnout pacientkám účinnější terapii a dosáhnout tak dalšího zlepšení prognózy onemocnění.

LITERATURA

1. Loi S, Giobbie-Hurder A, Gombos A, et al. Phase Ib/II study evaluating safety and efficacy of pembrolizumab and trastuzumab in patients with trastuzumab-resistant HER2-positive advanced breast cancer: results from the PANACEA study (IBCSG 45-13/BIG 4-13/KEYNOTE-014). Presented at: 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 5-9, 2017; San Antonio, TX. Abstract G52-06
2. den Brok WD, Speers CH, Gondara L, et al. Survival with metastatic breast cancer based on initial presentation, de novo versus relapsed. *Breast Cancer Res Treat* 2017;161: 549-56.
3. Bonotto M, Gerratana L, Poletto E, et al. Measures of outcome in metastatic breast cancer: insights from a real-world scenario. *Oncologist* 2014; 19: 608–615.
4. Gobbini E, Ezzalfani M, Dieras V, et al. Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. *Eur J Cancer* 2018; 96: 17–24.
5. Nanda R, et al. Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: phase Ib KEYNOTE-012 study. *Journal of Clinical Oncology*, 2016, 34(21): 2460–2467.
6. Adams S, et al. Phase 2 study of pembrolizumab (pembro) monotherapy for previously treated metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC): KEYNOTE-086 cohort A. 2017.
7. Adams S, et al. Phase 2 study of pembrolizumab as first-line therapy for PD-L1-positive metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC): Preliminary data from KEYNOTE-086 cohort B. 2017.
8. Schmid P, et al. Atezolizumab in metastatic TNBC (mTNBC): Long-term clinical outcomes and biomarker analyses [abstract]. In: Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting 2017; 2017 Apr 1-5; Washington, DC. Philadelphia (PA): AACR; *Cancer Res* 2017; 77(13 Suppl): Abstract nr 2986. doi:10.1158/1538-7445.AM2017-2986.
9. Sylvia A JD, Hamilton E, Pohlmann P, et al. Safety and clinical activity of atezolizumab (anti-PDL1) in combination with nab-paclitaxel in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2016; 34.
10. Schmid P, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2018.