

Možnosti imunoterapie adenokarcinomu slinivky břišní

Stanislav John

Klinika onkologie a radioterapie, FN Hradec Králové

Diagnóza adenokarcinomu slinivky břišní (PDAC) patří v solidní onkologii dlouhodobě mezi ty nejzávažnější. Zvyšující se incidence a trvale vysoká mortalita vede k intenzivnímu výzkumu tohoto velmi zhoubného onemocnění. Mezi základní modalit léčby s největší účinností se nadále řadí chemoterapie, ve specifických případech doplněná o radioterapii. Použití cílené léčby je též omezené. Velké naděje jsou tak stejně jako u ostatních nádorových onemocnění vkládány do renesance imunoterapie. Následující článek si klade za cíl zevrubné shrnutí dosud získaných poznatků o léčbě pacientů s PDAC právě modulací imunitního systému a nastínění nových možností a současných trendů.

Klíčová slova: adenokarcinom slinivky břišní, imunoterapie, interferon, GVAX, PD-L1.

Immunotherapy for patients with pancreatic adenocarcinoma

Pancreatic ductal adenocarcinoma has been long count to one of the most severe diagnosis in solid oncology. Increasing incidence and persistently high mortality lead to intensive research into this highly malignant disease. Chemotherapy, in specific cases supplemented with radiotherapy, is still the most effective treatment modality. The use of targeted therapy is also limited. As with other cancers, great hopes are placed in the renaissance of immunotherapy. The following article aims to provide a brief summary of the knowledge so far gained on the treatment of patients with PDAC by modulating the immune system and outlining new possibilities and current trends.

Key words: pancreatic adenocarcinoma, immunotherapy, interferon, GVAX, PD-L1.

Úvod

Duktální adenokarcinom slinivky břišní je obtížně vyléčitelné agresivní nádorové onemocnění, jehož pětileté přežití je stále hluboko pod hranicí 10 % (1). Vzhledem k pozdějším symptomům je většina pacientů diagnostikována až v pokročilé fázi nemoci. Jedinou kurativní šancí je operace, kterou může podstoupit asi pětina pacientů (2). Tato se dále doplňuje až o šestiměsíční adjuvantní chemoterapii, v některých případech i radioterapii. I přes to jsou šance na dlouhodobé vyléčení nízké. Paliativní léčba klade důraz kromě podpůrné symptomatické péče (výživa, terapie bolesti) na používání chemoterapie, která prodlužuje celkové přežití a potlačuje symptomy one-

mocnění. Uplatňuje se zejména gemcitabine a 5-fluorouracil v režimech nab-paclitaxel + gemcitabine a FOLFIRINOX v různých modifikacích nebo redukováných podobách (gemcitabine v monoterapii; režim FUFA, OFF, FOLFOX, FOLFIRI, FUFA + Nal-iri) (3, 4, 5).

Medián přežití těchto náročných kombinovaných chemoterapeutických režimů činí 11,1 měsíce (FOLFIRINOX) a 9,8 měsíce (nab-paclitaxel + gemcitabine) (6, 7).

Jako další chemoterapeutika využívaná v léčbě můžeme jmenovat cisplatinu, karboplatinu či docetaxel, jejich účinnost je však spíše obsoletní i vzhledem k výjimečnému podávání až v posledních liniích pro pacienty ve stále dobrém biologickém stavu.

Prokázaná účinnost chemoterapeutických režimů vedla k jejich zavedení i v rámci adjuvantní či neoadjuvantní (indukční) léčby u hraničně operabilních případů.

Použití radiační léčby je přínosné pouze ve specifických situacích, většinou jako konkomitantní chemoradioterapie. Může se s ní doplnit efekt adjuvantní léčby ke snížení lokální recidivy (ozařování lůžka tumoru), její význam se hledá i v rámci neoadjuvantní či peroperační léčby. Dále ji můžeme využít k potlačení symptomů, zejména bolesti (3).

Molekulární změny PDAC zahrnují mutace KRAS (asi 90 %), TP53 (až 74 %), CDKN2A (až 60 %) nebo SMAD4 (až 38 %) (8). Žádná z těchto změn však zatím není standardně

ovlivnitelná cílenou léčbou. Nepatrné úspěchy zaznamenáváme u pacientů s BRCA 1,2 mutacemi (až 8 % pacientů). V jejich léčbě se dají použít PARP inhibitory, ale jejich vliv na celkové přežití zatím není jasně prokázán (9). Jedinou schválenou cílenou léčbou u této diagnózy zůstává multikinázový inhibitor erlotinib, jehož podání není vázáno na detekovatelné molekulární změny. Vzhledem k nízkému prodloužení celkového přežití a finanční náročnosti se ale v léčbě používá minimálně (10). Bohužel tak ani na poli cílené léčby není zatím očekáván zásadní zvrat v prodloužení celkového přežití. Je zajímavé, že většina výše uvedených mutací zásadně podmiňuje imunologické chování nádoru ve smyslu úniku před imunitním dohledem (8).

Protože nám detekovatelné molekulární změny nepomohly ovlivnit agresivitu PDAC, výzkum se též zaměřil na nádorové mikroprostředí. Obecně ve srovnání s ostatními nádory obsahují adenokarcinomy slinivky břišní jen menší množství nádorových cév a prostředí nádoru je též mnohem méně buněčné (11). Zásadní roli zde mohou hrát aktivované specifické mezenchymální buňky zvané pankreatické hvězdíkové (stelátní, perisinusoidové) buňky, které výrazným způsobem ovlivňují zvýšenou produkci mezibuněčné hmoty a přispívají k udržování a regulaci výhodného desmoplastického nádorového stromatu. To dle dnešních poznatků nejen že způsobuje obtížný průnik účinných látek k nádorovým buňkám, může též přímo nádorové buňky ovlivňovat, zvyšovat jejich migraci či proliferaci (12). Jedno z prvních klinických hodnocení, které si vzalo za cíl změnit mikroprostředí nádoru, zkoumalo rozrušení extracelulární hmoty lidskou rekombinantní hyaluronidázou v kombinaci s chemoterapií. Zlepšení celkové míry odpovědi (Overall Response Rate) se ale nepřeneslo i do zlepšeného celkového přežití (Overall Survival) (13).

Nádorové mikroprostředí PDAC stejně tak negativně působí i na protinádorovou funkci imunitního systému. Konkrétně je zastoupena inhibice T-buněk, NK buněk nebo dendritických buněk, dále aktivace regulačních T-lymfocytů či s nádorem asociovaných makrofágů. Samotné nádorové buňky jsou velmi málo imunogenní, což se vysvětluje nízkou mutační náloží (11).

Imunoterapeutické přístupy v léčbě PDAC

Imunoterapie přináší nové mechanismy též v léčbě nádorových onemocnění. Řada racionálních poznatků o imunitě byla získávána již v 50. letech minulého století, rozvoj imunologie samotné zaznamenáme poté zejména v 70. letech. Nyní dochází k určité renesanci tohoto vědního odvětví právě v souvislosti s protinádorovou léčbou. Úspěchy v léčbě některých agresivních nádorů vedou k hledání podobných přístupů a cest i v léčbě PDAC, bohužel ani v tomto směru však zatím nebyl zaznamenán žádný zásadní převrat.

První snahy o ovlivnění imunity souvisejí s použitím interferonu, zejména interferonu typu I. Jedná se o tělu přirozené molekuly, které spojují reakce vrozené i získané imunity. Účinky těchto látek zahrnují přímý protinádorový efekt (zastavení buněčného cyklu a tím větší vnímavost k chemoterapii, buněčná smrt spuštěním vnější cesty apoptózy); stejně tak podporují prezentaci antigenů dendritickými buňkami a jejich maturaci, dále aktivují efektorové T-buňky či makrofágy a zvyšují inflamatorní reakci organismu. Klinická hodnocení s těmito látkami (většinou rekombinantními) však nepřinesla očekávaný benefit v porovnání např. s léčbou melanomu nebo tumoru ledviny (14). Nezanedbatelná je též poměrně vysoká toxicita.

Zajímavou možností se jeví tvorba konjugovaných přípravků interferonu α či β s různými druhy monoklonálních protilátek. To zvyšuje poločas účinku a přispívá k vyšší koncentraci v místě samotného nádoru. Konkrétně se jako konjugáty testují monoklonální protilátky proti EGFR, VEGFR, CD-20 či HER2/neu. V léčbě PDAC se však zatím testují jen preklinické modely. To samé platí i pro molekuly STING (Stimulator of Interferon Genes) a RIG-1 (Retinoic acid-Inducible Gene I). Jejich přirozenou funkcí je detekce volných nukleových kyselin v buňce (zejména virové či nádorové) a spuštění kaskády vedoucí k produkci interferonů typu I a aktivaci vrozené (nespecifické) imunitní reakce, která v další fázi podporuje i aktivaci imunity specifické (14, 15, 16).

Principem účinku nádorových vakcín je prezentace antigenu v podobě DNA, peptidů nebo přímo nádorových buněk antigen-prezentujícím

buňkám. Dalšími nezbytnými kroky jsou aktivovány T-lymfocyty, které se aktivně stěhují do nádoru, jenž následně specificky likvidují.

Nadějně se jevila vakcína GVAX, která se testovala v řadě klinických studií i v rámci kombinované neo/adjuvance. Tako vakcína představovala buňky pankreatické nádorové linie, upravené k produkci granulocyto-makrofágového faktoru. Studie fáze II prokázala nízké nežádoucí účinky a pozitivní výsledky stran prodloužení celkového přežití oproti samotné chemoterapii, avšak nevýhodou byl nízký počet pacientů ve studii a jejich nekonzistentnost stran předcházející i pokračující léčby. Laboratorně byla zjištěn nárůst CD-8-pozitivních T-lymfocytů specifických proti mesothelinu (protein spojovaný s progresí a metastazováním PDAC). Následně byla vakcína upravena přidáním druhé části exprimující právě mesothelin, tato studie fáze II neprokázala oproti chemoterapii zlepšení celkového přežití. Dokázala však změnit neimunogenní prostředí na imunogenní, což by mohlo být podstatné pro ovlivnění onemocnění dalšími způsoby imunoterapie (17, 18, 19).

Kromě výše zmíněných se zkoumal i význam vakcín na bázi peptidů, rekombinantních virů či různě upravených dendritických vakcín (právě dle nejčastěji zastoupených konkrétních mutací – KRAS, TP53, SMAD4, CDKN2A). Tyto studie poskytly mnohdy zajímavé základní výsledky na malých souborech pacientů, na jejich podkladě se dnes testují jiné imunoterapeutické kombinace (20, 21, 22).

Checkpoint inhibitory se staly standardem léčby mnoha nádorových onemocnění. Vedou k dlouhodobým remisím i u nádorů, které jsou vůči jiným modalitám léčby indolentní. Premisou této léčby je blokáda molekul, které přirozeně brání rozvoji imunitní reakce (např. při modulaci zánětlivé odpovědi, reakce vůči vlastním tkáním atd.). Protože nádorové buňky tyto molekuly zneužívají a vyřazují tím imunitní systém, jejich blokáda monoklonálními protilátkami (checkpoint inhibitory) by tak měla vést k obnově imunitních reakcí (23). Prvotní výsledky s anti-CTLA-4 a anti-PD-L1 protilátkami u pacientů s PDAC však byly ve většině případů negativní (24, 25). Úspěšná byla až studie fáze II Keynote-158 s anti-PD-1 pembrolizumabem u pacientů s defektem mismatch repair proteinů (dMMR) či s vysokou mírou mikrosateli-

tové nestability (MSI-high). Kompletní regrese se dostavila u 4,5 % pacientů, částečná pak u 13,6 % pacientů s PDAC (26). Bohužel, počet dMMR/MSI-h pacientů s PDAC se odhaduje v rozmezí 1–2 % (27, 28). Využití detekce PD-1/PD-L1 na nádorových či imunitních buňkách se stran účinnosti této imunoterapie nejeví jako úspěšné (29). Dobré výsledky byly publikovány u malého souboru pacientů se zárodečnou BRCA či RAD-51 mutací léčených kombinací ipilimumab + nivolumab. Tyto odpovědi jsou dávány do souvislosti s vyšší mutační náloží nádorových buněk u těchto pacientů, je však nutné další klinické ověření (30).

Celkově imunoterapie prokázala benefit pouze u malého počtu pacientů s PDAC. Hledají se proto ovlivňovat cesty, jak toto množství rozšířit. Nadějně se jeví současné podání imuno-

terapie s dalšími modalitami léčby. Příkladem je studie fáze II s kombinací pembrolizumab, trametinib a stereotaktické radioterapie oproti stereotaktické radioterapii s gemcitabinem u pacientů s rekurencí po radikální operaci. Kombinovaná léčba s imunoterapií prokázala statisticky významné prodloužení celkového přežití i času bez progresu (31). Využití imunoterapie dohromady s radioterapií je myšlenka opírající se o hypotézu abskopálního efektu této léčby, tedy zmenšení či vymizení i vzdálených metastáz po lokálním ošetření části nádoru radioterapií. Tento efekt se přisuzuje právě imunitní reakci na antigeny z nádorových buněk, které byly usmrčeny radioterapií. Zatím máme k dispozici výsledky pouze malého souboru pacientů a řada studií ověřujících tento efekt u PDAC stále probíhá (32).

Závěr

Prostředky věnované výzkumu léčby PDAC jsou enormní, pozitivních výsledků je však stále málo. Použití imunoterapie se přesto zdá být rozumnou cestou, kterou by se léčba tohoto nádoru mohla ubírat. Úspěšná protinádorová terapie PDAC bude vyžadovat komplexní propojení našich znalostí o genetických či epigenetických změnách s imunitními pochody organismu. Výše uvedené zevrubné shrnutí některých takových přístupů nám dává naději do budoucna.

Tento výstup vznikl v rámci programu

Cooperatio, vědní oblasti ONCO –

Univerzita Karlova, Lékařská fakulta

v Hradci Králové. Podpořeno MZ ČR – RVO

(FNHK, 00179906).

LITERATURA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2020;70(1):7-30.
2. Strobel O, et al. Optimizing the outcomes of pancreatic cancer surgery. Nat Rev Clin Oncol. 2019;16(1):11-26.
3. Tempero MA, NCCN Guidelines Updates: Pancreatic Cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2019;17(5.5):603-605.
4. Burris HA, Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol. 1997;15(6):2403-2413.
5. Ducreux M, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26 Suppl 5:v56-68.
6. Vogel A, et al. Efficacy and safety profile of nab-paclitaxel plus gemcitabine in patients with metastatic pancreatic cancer treated to disease progression: a subanalysis from a phase 3 trial (MPACT). BMC Cancer. 2016;16(1):817.
7. Vienot A, et al. FOLFIRINOX vs FOLFIRINOX as first-line chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer: A population-based cohort study. World J Gastrointest Oncol. 2020;12(3):332-346.
8. Wang S, et al. The molecular biology of pancreatic adenocarcinoma: translational challenges and clinical perspectives. Signal Transduct Target Ther. 2021;6(1):249.
9. Golan T, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. N Engl J Med. 2019;381(4):317-327.
10. Moore MJ, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol. 2007;25(15):1960-1966.
11. Weniger M, Honselmann KC, Liss AS. The Extracellular Matrix and Pancreatic Cancer: A Complex Relationship. Cancers (Basel). 2018;10(9).
12. Schnittert J, Bansal R, Prakash J. Targeting Pancreatic Ste-

13. Van Cutsem E, et al. Randomized Phase III Trial of Pegvor-hyaluronidase Alfa With Nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine for Patients With Hyaluronan-High Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. J Clin Oncol. 2020;38(27):3185-3194.
14. Blaauwboer A, et al. Type I interferons in pancreatic cancer and development of new therapeutic approaches. Crit Rev Oncol Hematol. 2021;159:103204.
15. Woo SR, et al. STING-dependent cytosolic DNA sensing mediates innate immune recognition of immunogenic tumors. Immunity. 2014;41(5):830-842.
16. Duewell P, et al. RIG-I-like helicases induce immunogenic cell death of pancreatic cancer cells and sensitize tumors toward killing by CD8(+) T cells. Cell Death Differ. 2014;21(12):1825-1837.
17. Lutz E, et al. A lethally irradiated allogeneic granulocyte-macrophage colony stimulating factor-secreting tumor vaccine for pancreatic adenocarcinoma. A Phase II trial of safety, efficacy, and immune activation. Ann Surg. 2011;253(2):328-335.
18. Laheru D, et al. Allogeneic granulocyte macrophage colony-stimulating factor-secreting tumor immunotherapy alone or in sequence with cyclophosphamide for metastatic pancreatic cancer: a pilot study of safety, feasibility, and immune activation. Clin Cancer Res. 2008;14(5):1455-1463.
19. Le DT, et al. Results from a Phase IIb, Randomized, Multicenter Study of GVAX Pancreas and CRS-207 Compared with Chemotherapy in Adults with Previously Treated Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma (ECLIPSE Study). Clin Cancer Res. 2019;25(18):5493-5502.
20. Weden S, et al. Long-term follow-up of patients with resected pancreatic cancer following vaccination against mutant K-ras. Int J Cancer. 2011;128(5):1120-1128.
21. Miyazawa M, et al. Phase II clinical trial using novel peptide cocktail vaccine as a postoperative adjuvant treatment

- for surgically resected pancreatic cancer patients. Int J Cancer. 2017;140(4):973-982.
22. Zhou S, et al. Clinical and Immunological Effects of p53-Targeting Vaccines. Front Cell Dev Biol. 2021;9:762796.
23. Syn NL, et al. De-novo and acquired resistance to immune checkpoint targeting. Lancet Oncol. 2017;18(12):e731-e741.
24. Royal RE, et al. Phase 2 trial of single agent Ipilimumab (anti-CTLA-4) for locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma. J Immunother. 2010;33(8):828-833.
25. Brahmer JR, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. N Engl J Med. 2012;366(26):2455-2465.
26. Marabelle A, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol. 2020;38(1):1-10.
27. Hu ZI, et al. Evaluating Mismatch Repair Deficiency in Pancreatic Adenocarcinoma: Challenges and Recommendations. Clin Cancer Res. 2018;24(6):1326-1336.
28. Ahmad-Nielsen SA, et al. Frequency of mismatch repair deficiency in pancreatic ductal adenocarcinoma. Pathol Res Pract. 2020;216(6):152985.
29. Zheng L. PD-L1 Expression in Pancreatic Cancer. J Natl Cancer Inst. 2017;109(6).
30. Terrero G, et al. Exceptional responses to ipilimumab/nivolumab (ipi/nivo) in patients (pts) with refractory pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) and germline BRCA or RAD51 mutations. Journal of Clinical Oncology. 2020;38(4_suppl):754-754.
31. Zhu X, et al. Stereotactic body radiotherapy plus pembrolizumab and trametinib versus stereotactic body radiotherapy plus gemcitabine for locally recurrent pancreatic cancer after surgical resection: an open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2021;22(8):1093-1102.
32. Ngwa W, et al. Using immunotherapy to boost the abscopal effect. Nat Rev Cancer. 2018;18(5):313-322.