

Imunoterapie u karcinomu plic

Leona Koubková

Pneumologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Imunoterapie se v posledních letech ukazuje jako slibná léčebná možnost i u bronchogenního karcinomu. Zájem je věnován zejména blokádě kontrolních imunitních bodů, které inhibují fyziologické imunitní mechanismy a antigen specifické imunoterapii vakcínami. Léčba blokádou kontrolních imunitních bodů (immune checkpoints) zahrnuje monoklonální protilátky blokující CTLA-4 (cytotoxický T lymfocytární antigen) a protilátky blokující receptor PD1 (membránový protein programované buněčné smrti) a jeho ligand PD-L1.

Klíčová slova: bronchogenní karcinom, blokáda kontrolních imunitních bodů, vakcíny.

Immunotherapy in lung cancer

In recent years, immunotherapy has proved to be a promising therapeutic modality in bronchogenic carcinoma as well. Of particular interest is the blockade of immune checkpoints, which inhibit physiological immune mechanisms, and antigen-specific immunotherapy with vaccines. Treatment with the blockade of immune checkpoints involves monoclonal antibodies blocking CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen) and antibodies blocking the PD1 receptor (programmed cell death membrane protein) and its ligand PD-L1.

Key words: bronchogenic carcinoma, blockade of immune checkpoints, vaccines.

Onkologie 2014; 8(4): 160–162

Úvod

Bronchogenní karcinom patří celosvětově mezi nádory s nejvyšší úmrtností. 5leté přežití se i přes léčbu pohybuje v závislosti na stadiu onemocnění od 60 % (u časných stadií) do 5 % (u pokročilého stadia IV). NSCLC (nemalobuněčný plicní karcinom) je nejčastějším typem a tvoří asi 85 % všech plicních karcinomů. Navzdory léčebným snahám, při nepřítomnosti EGFR mutace či ALK translokace je medián přežití u pokročilého onemocnění okolo jednoho roku. Na rozdíl od melanomu nebo karcinomu ledvin, kde imunoterapie má již v léčbě těchto onemocnění své místo, výsledky u karcinomu plic byly donedávna neuspokojivé. Teprve další poznání buněčných a molekulárních mechanismů v imunitním systému vede v současné době k renezanci zájmu o tuto léčebnou modalitu i u karcinomu plic.

Jedná se o zcela odlišný způsob léčby nádorového onemocnění, který není zaměřený na samotný nádor, ale na imunitní systém. Cílem je podpořit imunitní systém pacienta, aby mohl nádorové buňky eliminovat.

Ve fázi klinického zkoušení je antigen specifická imunoterapie – léčebné nádorové vakcíny, které podporují imunitní systém v produkci antigen-specifických protilátek, CD4+ T-helperů a CD8+ cytotoxických T lymfocytů proti příslušným tumorózním antigenům. Klíčovou roli zde hrají antigen prezentující buňky – dendritické buňky, které pohlcují antigeny a zpracovávají je v lysozomech a prezentují na molekulách HLA I.a II. třídy. Takto upravené antigeny (antigen-

ní epitopy) jsou předkládány s kostimulačními signály T-lymfocytům. Aktivované T lymfocyty pak opouštějí lymfatické uzliny, cestují po těle a hledají své cíle – buňky nesoucí cílový nádorový antigen, které mohou lyzovat a dochází tak k protinádorové odpovědi (obrázek 1).

Většina nádorů má však vyvinuty četné mechanismy, jak se vyhnout imunitně zprostředkované destrukci. Jedním z těchto mechanismů je exprese řady povrchových molekul, které efektivně limitují proliferaci T lymfocytů a jejich destrukční kapacitu. Společně se tyto molekuly nazývají kontrolní imunitní body. Nejvíce známé jsou CTLA-4 (cytotoxický T lymfocytární antigen) a PD1 (protein programované buněčné smrti) (obrázek 2).

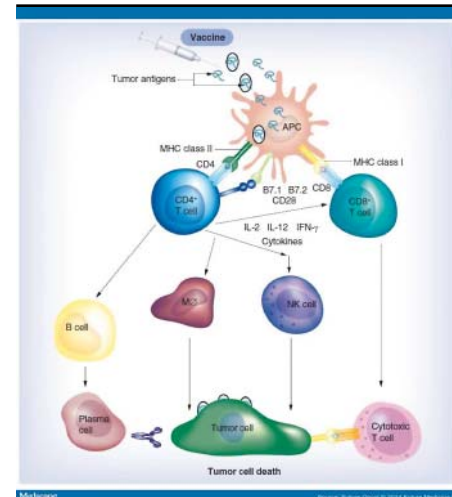
Antigen specifická imunoterapie – léčebné nádorové vakcíny

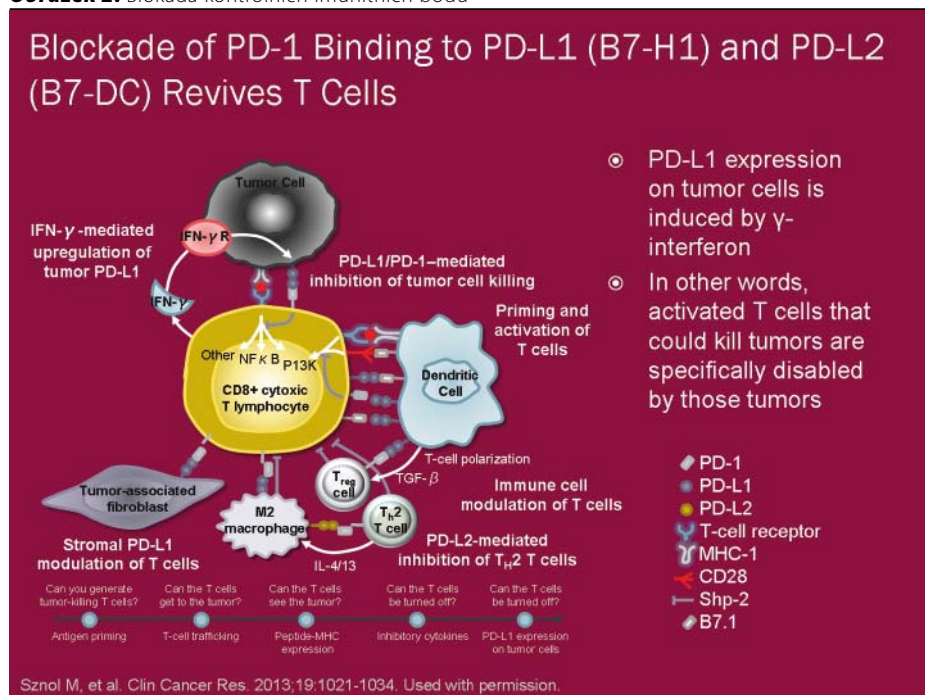
Studie fáze III MAGRIT byla zaměřena na MAGE-A3 (melanoma-specific antigen A3), který je přítomen asi ve 35 % časných a v 55 % pokročilých stadií NSCLC. Jeho výskyt je spojen s horší prognózou. Vakcína, která se skládá z rekombinantního proteinu MAGE-A3 a imunostimulačního adjuvantu, byla podávána ve studii fáze II u 182 pacientů, s radikálně resekovaným NSCLC stadia IB/II a ukázala trend zvýšení disease-free interval, disease-free survival, OS ve srovnání s placebem. Byla proto podávána ve studii fáze III pacientům po radikální resekci NSCLC stadia IB, II a IIIA po adjuvantní chemoterapii, jejichž nádor byl MAGE-A3 pozitivní. Pacienti byli randomizováni 2:1 – vakcína: placebo. Nábor byl ukončen v 11/2011, zařazeno bylo 2270 pacientů. V březnu

letošního roku však bylo oznámeno, že studie nesplnila svůj primární cíl, prodloužení doby bez progresu nemoci v porovnání s placebem. Studie byla proto ukončena, probíhá analýza se snahou identifikovat podskupiny pacientů, které by z této léčby mohly mít prospěch.

Ve studii fáze III START, rovněž kontrolovaná placebem, dostávali pacienti lipoproteinovou vakcínu L-BLP25 (Tecemotide), která indukuje imunitní odpověď na nádorové buňky, které exprimují MUC1 (mucinous glycoprotein -1 antigen). Vakcína byla podávána po konkomitantní či sekvenční chemoradioterapii, jestliže nebyla prokázána progresse onemocnění. Zařazeno bylo 1514 pacientů. Studie neprokázala signifikantní zlepšení celkového přežití, ale léčebný efekt byl patrný v podskupině s konkomitantní chemoradioterapií, kde bylo dosaženo zlepšení OS o 10,2

Obrázek 1. Vakcinace



Obrázek 2. Blokáda kontrolních imunitních bodů

měsíce. Léčba byla dobře tolerována s podobnými vedlejšími účinky v obou ramenech. Další plánovaná studie by měla tento výsledek potvrdit.

Zkoušeny jsou také nádorové vakcíny Belagenpumatucel-L a Tergenpumatucel-L. Belagenpumatucel-L (LucanixTM) je terapeutická vakcína s použitím geneticky modifikovaných buněk plicního karcinomu. Probíhá studie fáze III u pokročilého NSCLC.

Tergenpumatucel-L (HyperAcute[®]) je terapeutická vakcína z buněk lidského plicního karcinomu geneticky upraveného, aby obsahovala myší gen, na který imunitní systém silně reaguje. V současné době je testována ve studii fázi II/III u pokročilého NSCLC.

Probíhá celá řada dalších studií, např. kombinace TG4010 s první linií chemoterapie u pacientů ve IV. stadiu NSCLC MUC-1 pozitivních, či studie porovnávající rHU-EGF (recombinant human epidermal growth factor) s nejlepší podpůrnou léčbou u pokročilého NSCLC.

Blokáda kontrolních imunitních bodů

Další ze slibných cest klinického výzkumu u karcinomu plic je využití inhibitorů kontrolních imunitních bodů. Tyto léčebné postupy jsou zaměřeny na molekuly, které slouží ke kontrole rovnováhy v regulaci imunitních reakcí. Tím, že dochází k bloádě inhibiční molekuly, nebo k aktivaci stimulační molekuly, je tato léčba navržena tak, aby došlo ke spuštění nebo zvýšení preexistující antitumorózní imunitní odpovědi. Jedná se o léčbu monoklonální protilátkou blokující CTLA-4 a protilátkami blokujícími receptor PD1 a jeho ligand PD-L1.

Humanizovaná IgG1 anti-CTLA-4 monoklonální protilátka proti CTLA-4 (cytotoxický T lymfocytární antigen) Ipilimumab, která působí jako selektivní inhibitor CTLA-4, antigenu asociovaného s cytotoxickými T lymfocyty, prokázala již svou účinnost u pacientů s pokročilým melanomem. Ve studii fáze II u pokročilého NSCLC prokázala zlepšení intervalu bez progresu nemoci při podání chemoterapie carboplatina + paclitaxel. Nyní probíhá studie fáze III u pokročilého squamosního NSCLC srovnávající carboplatinu + paclitaxel + placebo s carboplatinou + paclitaxelem + ipilimumabem. Rovněž probíhá i studie u SCLC.

Slibné jsou také výsledky studií fáze I a II s monoklonálními protilátkami proti PD-1 a jeho ligandu PD-L1. Blokáda interakce mezi PD-1 na povrchu T lymfocytů a PD-L1 zvyšuje funkci imunitního systému in vitro a zprostředkovává tak jeho antitumorózní aktivitu v preklinických modelech.

Nivolumab, BMS-936558 je plně humanizovaná IgG4 monoklonální protilátka proti PD-1.

Probíhá více než 35 studií s nivolumabem v monoterapii či v kombinaci s další léčbou u NSCLC, melanomu, karcinomu ledvin, karcinomu hlavy a krku, glioblastomu, non-Hodgkinova lymfou.

Ve studii fáze 1b, ve které byla eskalována dávka nivolumabu (0,1, 0,3, 1,0, 3,0 a 10mg/kg), bylo 306 pacientů již dříve léčených s dg melanomem, NSCLC (n = 129), karcinomem ledvin, karcinomem prostaty, kolorektálním karcinomem. U pacientů s NSCLC bylo 2leté přežití napříč dávkami 24 %, u dávk 3 mg/kg 45 %. Ve studii

fáze 1b s dříve neléčeným NSCLC (n = 20) byl podán nivolumab 3 mg/kg v monoterapii s ORR 50 % u PD-L1 pozitivní a 0 % u PD-L1 negativní.

Nejčastějšími nežádoucími účinky byly únava, snížení apetitu, průjem, nauzea, zácpa, kašel a dušnost. Jako NÚ na imunolog. pokladě byl udáván rush, průjem a svědění. U pacientů léčených v monoterapii ve studii fáze 1b byl SAE G3/4 u 15 % pacientů (elepace AST, ALT, srdeční selhání a hyperglykemie) během 15-ti měsíčního sledování. Nebyla pozorována pneumonitida.

U NSCLC probíhají studie fáze III hodnotící nivolumab v monoterapii u předléčených i dříve neléčených pacientů a také v kombinaci s ipilimumabem. Další studie pak hodnotí nivolumab v kombinaci s chemoterapií a erlotinibem.

Další plně humanizovaná IgG4 monoklonální protilátka proti PD-1 je MK-3475, Pembrolizumab. Na základě výsledku studie fáze I, hodnotící účinnost MK-3475 u metastatických karcinomů jsou v plánu další studie včetně studií fáze III. Nyní probíhá studie fáze II/III s dvěmi dávkami MK-3475 versus docetaxel u předléčených pacientů s NSCLC, kteří mají prokázanou pozitivitu PD-L1. Nábor do studie byl zahájen v 9/2013.

MEDI4736 je humanizovaná IgG1 protilátka, která se váže na ligand PD-L1, a tím brání vazbě na PD-1 a CD80. Byla testována ve studii fázi I, v plánu je zahájení studií fáze II a III u předléčených pacientů s metastazujícím NSCLC.

Další protilátkou namířenou proti PD-L1 je MPDL3280A. V roce 2013 byly prezentovány výsledky studie fáze I u předléčených pacientů s NSCLC. U pacientů s vysokou expresí PD-L1 byla léčebná odpověď zaznamenána v 80 % (PD-L1–pozitivní tumor u 4 z 5 pacientů; PD-L1–negativní tumor u 4 z 28 pacientů), léčba byla dobře tolerována, většina AE byla G1–2, nebyla zaznamenána pneumonitida G3–4. Srovnatelné jsou výsledky u squamózních a nesquamózních NSCLC. Byla zahájena řada studií fáze II u pacientů s PD-L1–pozitivním lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC. V plánu je i hodnocení kombinace s Avastinem ve studii fáze I.

Diskuze

Při imunoterapii musíme počítat s tím, že nástup účinku může být opožděný, neboť aktivace imunitního systému může trvat řádově týdny až měsíce. Počáteční indukovaná zánětlivá odpověď může vést i k dočasnému zvětšení lézí, které mohou později regredovat. To vše je impulzem k tvorbě nových kritérií hodnocení léčebné odpovědi, tzv. imune-related response kriteria.

Dle publikovaných studií se tato léčba jeví jako poměrně dobře tolerovaná, nežádoucí účinky

bývají nejčastěji lehčího stupně (G1–2). Nejvíce se vyskytovala únava, snížení apetitu, průjem, nauzea, zácpa, kašel a dušnost, elevace jaterních enzymů, rush, svědění, vzácně pneumonitida. Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky odpovídaly na léčbu kortikosteroidy.

Data ze studií ukazují, že imunitní odpověď může být rychlá a dlouhotrvající. Jednou aktivovanou protinádorovou imunitní odpověď může mít potenciál dalšího pokračování, což naznačuje, že by nemuselo dojít k rozvoji sekundární rezistence, která je patrná u většiny protinádorové léčby.

Závěr

Ukazuje se, že imunoterapie může být významným přínosem v léčbě pacientů s rakovinou plic, včetně těch, u nichž je konvenční léčba neúčinná. Nutné je objasnění prediktivních biomarkerů, které povedou k lepší selekci pacientů, jež budou mít z imunoterapie prospěch. Zůstává

i mnoho dalších nezodpovězených otázek, týkajících se správného načasování imunoterapie, kombinace s konvenční léčbou, léčbou cílenou či kombinace jednotlivých imunoterapeutických modalit. Nové léčebné postupy, které posilují imunitní systém v boji proti rakovině plic jsou proto předmětem probíhajícího výzkumu.

Literatura

1. Drake CG, Lipson EJ, Brahmer JR. Breathing new life into immunotherapy: Review of melanoma, lung and kidney cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2014; 11: 1(24–37).
2. Tartour E, Zitvogel L. Lung cancer: Potential targets for immunotherapy. *The Lancet Respiratory Medicine* 2013; 1: 7(551–563).
3. Vansteenkiste J, Zielinski M, Linder A, Dahabreh J, Gonzalez EE, Malinowski W, Lopez-Brea M, Vanakesa T, Jassem J, Kalofofonos H, Perdeus J, Bonnet R, Basko J, Janilionis R, Passlick B, Treasure T, Gillet M, Lehmann FF, Brichard VG. Adjuvant MAGE-A3 immunotherapy in resected non-small-cell lung cancer: phase II randomized study results. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013; 31: 19(2396–2403).

4. Butts CA, Socinski MA, Mitchell P, Thatcher N, Havel L, Krzakowski MJ, Nawrocki S, Ciuleanu TE, Bosquee L, Perez JMT, Spira AI, Tremblay L, Nyman J, Ramlau R, Helwig C, Falk MH, Shepherd FA. START: A phase III study of L-BLP25 cancer immunotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2013; 31: 15(Suppl. 1).

5. Sarah Declerck, Johan Vansteenkiste. Immunotherapy for Lung Cancer, *Future Oncol.* 2014; 10(1): 91–105.

6. Liza C, Villaruz, Aparna Kalyan, Hassane Zarour, Mark A. Socinski. Immunotherapy in Lung Cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2014; 3(1): 2–14.

Článek přijat redakcí: 5. 8. 2014

Článek přijat k publikaci: 2. 9. 2014

MUDr. Leona Koubková

Pneumologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
Leona.Koubkova@fnmotol.cz
