

Imunoterapie v léčbě solidních nádorů

Denisa Vitásková, Bohuslav Melichar

Onkologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc

Pokrok zejména v oblasti molekulární imunologie otevřel nové možnosti, umožnil identifikaci nových cílů v imunitním systému a vedl k vývoji nových protinádorových látek. Některé z těchto látek jsou v současné době schváleny a jsou součástí standardní léčby, další jsou v posledních fázích klinického zkoušení. Tyto látky mají význam zejména v paliativní indikaci u nemocných s pokročilým stadiem onemocnění, kterým nemůžeme nabídnout mnoho léčebných možností. Očekává se rozšíření imunoterapie i do indikace adjuvantní. Potenciál imunoterapie v léčbě nádorových onemocnění je velký, pozornost se soustřeďuje na solidní nádory. Zejména maligní melanom hrál důležitou roli při rozvoji imunoterapie u nádorových onemocnění. Značné úsilí je také věnováno hledání klinicky dostupných prediktivních a prognostických faktorů, které by dokázaly vybrat pacienty vhodné k léčbě a které by usnadnily její průběžné hodnocení.

Klíčová slova: imunoterapie, CTLA-4, PD-1, sipuleucel-T, ipilimumab, nivolumab, dendritické buňky.

Immunotherapy in treating solid tumours

Advances, particularly in the field of molecular immunology, have opened new opportunities, allowed identification of new targets in the immune system, and resulted in developing new anticancer agents. Some of these agents have already been approved and become a part of standard treatment while others are in the final phases of clinical trials. These agents are of particular importance in the palliative indication in patients with advanced disease stage who cannot be offered many treatment options. Immunotherapy is expected to be approved for the extended adjuvant indication. The potential of immunotherapy in treating tumour disease is great, with attention being paid to solid tumours. It is malignant melanoma that has played an important role in developing immunotherapy in tumour diseases. Considerable effort is being made to search for clinically available predictive and prognostic factors capable of selecting patients suitable for treatment and facilitating its continuous evaluation.

Key words: immunotherapy, CTLA-4, PD-1, sipuleucel-T, ipilimumab, nivolumab, dendritic cells.

Onkologie 2015; 9(1): 10–12

Úvod

Přítomnost imunitního dohledu a jeho význam v imunologii nádoru vzbudil v posledním desetiletí velkou pozornost. Byla prokázána jeho role v zajišťování rovnováhy mezi destrukcí maligních buněk a ochranou zdravých buněk. Imunitní dohled zaměřený proti tumoru je stimulovaný buňkami, které exprimují nádorové antigeny (tumor-associated antigens). Nádorové antigeny jsou výsledkem nesprávné regulace nebo mutace genů hostitele. Nádory mohou exprimovat různé antigeny s minimální imunogenicitou, která je způsobena jejich podobností s antigeny těla, nebo tím, že jsou exprimovány v malém množství. Úkolem imunitního systému je rozpoznat buňky exprimující nádorové antigeny. V krvi nemocných s nádorovým onemocněním můžeme najít specificky aktivované T-lymfocyty a protilátky namířené proti nádorovým antigenům (1, 2).

Jeden z prvních typů nádorů, jehož antigeny byly identifikovány a klasifikovány, byl maligní melanom. Jedná se o nádorové onemocnění, které je rezistentní k neimunitním léčebným metodám a ke starším typům imunoterapie. Proto byly první moderní imunoterapeutické přípravky určeny k léčbě tohoto onemocnění. Zčásti to bylo také způsobeno relativní dostupností vzorků

tkáně, zčásti relativně snadnou kultivací melanomových buněk *in vitro* a také pozorováním spontánní imunitní odpovědi u některých pacientů s melanomem korelující s lepším výsledkem nemoci. K částečné nebo úplné spontánní regresi dochází nejenom u maligního melanomu ale i u malého počtu jiných typů nádoru. Spontánní regrese nádoru u nemocných s melanomem se odhaduje na 10–20 % případů. V některých případech může regrese trvat mnoho let (3). V regredujících lézích byly ve větším počtu nalezeny aktivované CD4⁺ T-buňky. Zda jsou tyto buňky zodpovědné za pozorovanou regresi nádoru, nebo jsou do nádoru přitahovány v důsledku destrukce, není zcela jasné.

Progrese primárního nádoru do vzdálených orgánů je hlavní příčinou úmrtí spojenou s nádorem. Nynější systémová léčba metastatického onemocnění má velmi omezenou účinnost. Nízká účinnost léčby souvisí s různými genomickými variantami, jak v rámci primárního tumoru, tak i v rámci jeho metastáz (4). Můžeme tak u jednoho nemocného pozorovat odpověď na léčbu jen u jedné léze a ostatní zůstanou bez odpovědi. Nové poznatky o působení imunitního systému při nádorovém onemocnění a jeho vzájemné interakce, vedly k identifikaci nových

cílů a naděje systémové léčby se tak vkládají do možné manipulace s imunitním dohledem.

Historie imunoterapie nádorových onemocnění je dlouhá. Nicméně první generace imunoterapeutik nepřinesla signifikantní výsledky v podobě prodloužení přežití nemocných a byla zklamáním. Zvyšující se znalosti v oblasti funkce a aktivace imunitního systému u nádorového onemocnění stály za tím, že v roce 2010 byla FDA schválena první vakcína na bázi dendritických buněk u pokročilého karcinomu prostaty, v roce 2011 byla schválena imunoterapie namířená proti metastatickému melanomu (anti-CTLA-4 terapie). Velmi intenzivní výzkum se rozbíhá v oblasti dalších molekul a receptorů, které blokují či vypínají imunitní odpověď (PD1, PDL1, GITR) nebo naopak imunitní systém aktivují (41BB, OX40, cytokiny) (5).

Blokace negativně regulačních molekul

Imunoterapeutický přípravek ipilimumab výrazně změnil možnosti léčby pokročilého maligního melanomu. Ipilimumab je plně humánní monoklonální protilátka namířená proti antigenu CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4). Antigen CTLA-4 je hlavní negativní regulátor protinádorové imunitní odpovědi zprostředko-

vané T-lymfocyty (6). Blokádou tohoto antigenu tak dochází ke stimulaci imunitního systému. Po desetiletích neúspěchů byl ipilimumab prvním přípravkem, který signifikantně prodloužil celkové přežití v klinické studii III. fáze u nemocných s pokročilým maligním melanomem. Na základě výsledků této studie došlo k jeho schválení v této indikaci. Více než 17 000 nemocných po celém světě obdrželo léčbu v rámci klinických studií, rozšířených programů nebo v rámci standardní léčby. Hodnocení ipilimumabu pokračuje v rámci dalších klinických studií, mimo jiné v adjuvantní indikaci u maligního melanomu, v pokročilém stadiu u nemalobuněčného a malobuněčného karcinomu plic, u karcinomu prostaty, ovarií a žaludku (7). Nová data poukazují, že i radioterapie může aktivovat imunitní systém, kombinace s ipilimumabem se tedy nabízí (8). Několik klinických studií hodnotí ipilimumab v kombinaci s jinými imunoterapeutickými přípravky, například v kombinaci s anti-PD-1 protilátkou.

Také monoklonální protilátky proti inhibičnímu receptoru PD-1 nivolumab a lambrolizumab prokazují v léčbě metastatických nádorových onemocněních vysokou účinnost s prodloužením doby přežití bez progresce a celkového přežití. PD-1 (programovaná smrt-1 – programmed death-1) je inhibiční receptor regulující imunitní odpověď exprimovaný aktivovanými T-lymfocyty. Jedná se o jeden z nejdůležitějších kontrolních bodů, který je zodpovědný za tumorem indukovanou imunitní supresi. Mnoho solidních nádorů exprimuje PD ligand 1 (PD-L1), což bývá často spojeno s horší prognózou. Několik preklinických studií naznačilo, že blokáda PD-1 nebo PD-L1 zesílí funkci T-buněk a vede k lýze nádorových buněk. Protinádorový účinek byl potvrzen v klinických studiích I. a II. fáze, další probíhají. Velká pozornost je nyní upřena právě na nivolumab. V prvních studiích prokázal nivolumab v monoterapii u předléčených nemocných s pokročilým melanomem významný klinický přínos se zvládnutelnými nežádoucími účinky a velmi slibným celkovým přežitím – kolem 63 % pacientů přežilo jeden rok. Ve dvou letech to bylo 48 % a začala se tvořit pro tuto léčbu typická fáze plató – po třech letech žilo ještě 41 % nemocných. Křivka přežití zůstává od určitého okamžiku rovnoběžná s horizontální osou – což pro řadu nemocných znamená dlouhodobou léčebnou odpověď a snad i vyléčení. V současnosti je tento inhibitor PD-1 hodnocen v rámci velkého počtu klinických studií u různých nádorových onemocnění. Výsledky jsou očekávány s velkým napětím (10).

S příchodem cílené imunoterapie byl zpočtybýněn stávající systém hodnocení léčebné odpovědi. Hlavní efekt imunoterapie je ve stimulaci imunitní reakce proti nádoru a infiltraci nádorového ložiska buňkami imunitního systému, která se tak může projevit zdánlivým růstem nádoru (pseudoprogresí) nebo i vznikem nové léze. Z toho vyplývá, že léčebnou odpověď imunoterapie nelze hodnotit podle kritérií RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), kde růst rozměru nádoru je považován za progresi a selhání léčby. Bylo nutné definovat nová kritéria hodnocení léčebné odpovědi při imunoterapii (Immune-Related Response Criteria, Ir) (11). Nová kritéria hodnotí léčebnou odpověď objektivněji a komplexněji. Nelze vyloučit, že bude nutno tato kritéria přehodnotit ještě více.

Protinádorová vakcína dendritických buněk

Dendritické buňky mají významnou roli v indukci a regulaci imunitní odpovědi organismu proti nádoru. Jako antigen prezentující buňky schopné prezentovat nádorový antigen a spouštět tak T-buněčnou imunitní odpověď, se staly vhodným zdrojem pro produkci protinádorových vakcín. Dendritické buňky jsou využívány k vakcinaci onkologicky nemocných téměř 20 let, během této doby došlo k výrazné změně v jejich produkci. Donedávna se většina vakcín skládala z dendritických buněk izolovaných od nemocného, které byly v průběhu kultivace naloženy nádorovým antigenem a podány nemocnému zpět ještě v průběhu maturace (12).

Klinické studie I. fáze na malých souborech pacientů, u kterých selhala konvenční léčba, prokázaly jejich širokospektré využití, dobrou toleranci s nízkou toxicitou a schopnost indukovat tumor specifickou imunitní odpověď. Přesto první vakcíny prokázaly jen omezený klinický přínos. Až nedávné pokroky v porozumění biologii dendritických buněk a znalosti získané v rámci klinických studií vedly k identifikaci nových strategií, u kterých očekáváme zlepšení klinických výsledků u nemocných. Hlavním cílem ve vývoji nové generace vakcín je využít u jednotlivých dendritických buněk jejich schopnost ke spuštění specifické imunitní odpovědi v kombinaci s přípravky překonávající editaci imunitního systému nádorem (13).

Důvody, proč byly dosavadní výsledky klinických studií většinou negativní, jsou různé. První klinické studie ověřovaly vakcíny pouze proti jednomu nebo dvěma nádorovým antigenům. Většina vakcín je navíc hodnocena u pacientů s pokročilým onemocněním, kdy

se vyvine poměrně významná nádorová zátěž a účinek vakcíny se prosazuje jen velmi obtížně. Progredující nádor může postupně změnit profil antigenní exprese. Jako možnost překonání tohoto úskalí se jeví použití kombinace několika imunologických i neimunologických přístupů nebo použití adjuvans, které by účinnost vakcíny zlepšily. Další možností jsou vakcíny zaměřené na konkrétní antigen exprimovaný u nemocného, který není odvozen z vlastní tkáně a tak je pravděpodobnější silnější imunitní odpověď. Specifické antigeny pro daný nádor mají také často klíčový význam pro růst a progresi nádoru. V případě, že je přípravek zacílen přímo proti nim, jejich blokáda a následné zastavení růstu nádoru je pravděpodobnější. Nevýhodou je obtížný a nákladný vývoj specifické vakcíny.

Klinická data z posledních studií u pokročilého melanomu, karcinomu prostaty a karcinomu ledviny prokázala objektivní klinickou odpověď u léčby vakcínou u 7,7–12,7 % nemocných. Celkový klinický přínos zahrnující stacionární onemocnění (stable disease) byl 30–54 %. Hodnocení klinického efektu imunoterapie je stále diskutovanou otázkou. Celkové přežití (overall survival) se jeví jako vhodnější než hodnocení krátkodobé regrese tumoru. Imunoterapie dendritickými buňkami prokázala i signifikantní prodloužení celkového přežití (14, 15).

První schválenou vakcínou z dendritických buněk FDA byl v roce 2010 Sipuleucel-T v léčbě pokročilého metastatického karcinomu prostaty. Sipuleucel-T prokázal v klinické studii III. fáze relativní snížení rizika úmrtí o 22 % ($p = 0,03$) v rameni s vakcínou ve srovnání s placebem, respektive prodloužení mediánu celkového přežití o 4,1 měsíce (25,8 měsíců v rameni s vakcínou ve srovnání 21,7 měsíců v rameni s placebem) (16). Další klinické studie III. fáze hodnotící celkové přežití probíhají – DCVax-L v léčbě glioblastomů (NCT00045968), AGS-003 v léčbě pokročilého karcinomu ledviny (NCT01582672), autologní dendritické buňky v léčbě pokročilého melanomu (NCT01875653).

Závěr

Přes velkou snahu a řadu klinických studií byly výsledky vakcinace řadu let většinou negativní. Vzhledem k jejich příznivému toxickému profilu a potenciálu dlouhodobého účinku, a rozvíjejícímu se poznání na poli buněčné imunologie, jsou vakcíny stále v popředí zájmu. Některé vakcíny druhé generace prokazují přínos u pokročilých onemocnění ve formě prodloužení celkového přežití. Dalším slibným terapeutickým cílem je blokáda signalizace CTLA-4.

Schválení ipilimumabu bylo důležitým milníkem v léčbě pokročilého a metastatického maligního melanomu i v nové éře imuno-onkologie. Tento lék se podstatně liší od chemoterapie, co se týče charakteru odpovědi i toxicity. Další protilátky jsou předmětem klinického hodnocení.

Nejnovější výsledky klinických studií se shodují, že jediný imunitní přípravek nemůže zajistit optimální výsledek u všech nemocných a bude nutné přípravky kombinovat. Principem je kombinovat dva a více přípravků se vzájemně se doplňujícím mechanismem účinku za účelem stimulace imunitního systému. Jinou možností je kombinace imunoterapie s chemoterapií, radioterapií a jinými léčebnými modalitami. Vyhodnocení optimálních kombinací a načasování je předmětem klinických hodnocení.

Imunoterapie v léčbě solidních nádorů nezadržitelně postupuje od konceptu k reálné každodenní praxi. Léky a léčebné postupy založené na imunoterapeutických základech se počítají na desítky a klinické studie na stovky. Asi největší pozornost se upíná na ovlivnění proteinu PD1. Dalším cílem je identifikace vhodných nemocných k imunoterapii a snadná monitorace probíhající léčby. Optimální biomarkery dosud

nebyly stanoveny. Jejich identifikace a začlenění do klinické praxe výrazně pomůže v managementu a individualizaci léčby.

Literatura

1. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity*. 2004; 21: 137–148.
2. Stewart TJ, Abrams SI. How tumors escape mass destruction. *Oncogene*. 2008; 27: 5894–5903.
3. Spontaneous regression of melanoma may offer insight into cancer immunology. *J Natl Cancer Inst*. 2001; 18: 1047–1048.
4. Cohen N, Kravchenko-Balasha N, Klein S. Heterogeneity of gene expression in murine squamous cell carcinoma development – the same tumor by different means. *PLoS ONE*. 2013; 8(3).
5. Vanneman M, Dranoff G. Combining immunotherapy and targeted therapies in cancer treatment. *Nat Rev Cancer*. 2012; 12: 237–251.
6. Hoos A, Eggermont AM, Janetzki S, et al. Improved endpoints for cancer immunotherapy trials. *J Natl Cancer Inst*. 2010; 102(18): 1388–1397.
7. Wolchok JD, Hodi FS, Weber JS, et al. Development of ipilimumab: a novel immunotherapeutic approach for the treatment of advanced melanoma. *Ann N Y Acad Sci*. 2013; 1291: 1–13.
8. Burnette B, Fu YX, Weichselbaum RR. The confluence of radiotherapy and immunotherapy. *Front Oncol*. 2012; 2: 143.
9. Ribas A, Kefford R, Marshall MA, et al. Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2013; 31(5): 616–622.
10. McDermott DF, Atkins MB. PD-1 as a potential target in cancer therapy. *Cancer Med*. 2013; 2(5): 662–673.
11. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria. *Clin Cancer Res* 2009; 1; 15(23): 7412–7420.
12. Palucka K, Banchereau J. Cancer immunotherapy via dendritic cells. *Nat Rev Cancer*. 2012; 12: 265–277.
13. Radford KJ, Tullett KM, Lahoud MH. Dendritic cells and cancer immunotherapy. *Curr Opin in Immu*. 2014; 27: 26–32.
14. Engell-Noerregaard L, Hansen TH, Andersen MH, et al. Review of clinical studies on dendritic cell-based vaccination of patients with malignant melanoma: assessment of correlation between clinical response and vaccine parameters. *Cancer Immunol Immunother*. 2009; 58(1): 1–14.
15. Draube A, Klein-González N, Mattheus S, et al. Dendritic cell based tumor vaccination in prostate and renal cell cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2011; 6(4): e18801.
16. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363(5): 411–422.

Článek přijat redakcí: 20. 1. 2015

Článek přijat k publikaci: 9. 2. 2015

MUDr. Denisa Vitásková

Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 772 00 Olomouc
Denisa.Vitaskova@fnol.cz