

Imunoterapie u pacientů s mozkovými metastázami

Jindřich Kopecký

Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové

Metastatické postižení mozku je jednou z nejčastějších neurologických komplikací nádorových onemocnění a jejich přítomnost představuje pro pacienty významný negativní prognostický faktor. V současné době je léčba mozkových metastáz řešena dominantně pomocí radioterapie, v menší míře chirurgicky. Systémová léčba u těchto pacientů je úspěšná ve velice malé míře. S příchodem imunoterapie došlo ke změně náhledu na léčbu mozkových metastáz. Jsou zde indicie, že pro vybranou kohortu pacientů s mozkovými metastázami představuje imunoterapie možnost na prodloužení života s dobrou kvalitou.

Klíčová slova: mozkové metastázy, imunoterapie, nivolumab, ipilimumab, pembrolizumab.

Immunotherapy in patients with brain metastases

Metastatic involvement of the brain is one of the most common neurological complications of cancer. And its presence is an important negative prognostic factor. Currently, the treatment of brain metastases is predominantly solved by radiotherapy and to a lesser extent surgically. Systemic treatment in these patients is successful in little proportion. With the advent of immunotherapy, there is a new therapeutical approach to brain metastases. We are witnesses that for selected patients with cerebral metastases, immunotherapy presents opportunities for prolonging life with good quality of life.

Key words: brain metastases, immunotherapy, nivolumab, ipilimumab, pembrolizumab.

Úvod

Metastázy mozku jsou jednou z nejčastějších neurologických komplikací nádorových onemocnění a jejich přítomnost představuje významný negativní prognostický faktor pro celkové přežití. Incidence mozkových metastáz se na základě dat ze studií pohybuje v rozmezí 8–15 % (1). Mezi nejčastější nádory s metastázami do mozku patří nádory plic, maligní melanom, karcinom ledviny, či prsu (2).

Terapie mozkových metastáz je založena na multidisciplinárním přístupu, kdy hlavními modalitami jsou chirurgie či stereotaktická chirurgie, radioterapie a v omezené míře systémová terapie.

S úspěchy imunoterapie u pacientů s extrakraniálním metastatickým onemocněním napříč solidními nádory, se dostala i tato modalita

v podobě použití tzv. checkpoint inhibitorů, do popředí zájmu i pro léčbu mozkových metastáz.

Následující článek se zamýšlí nad vztahem mezi mozkem a imunitním systémem a shrnuje dosavadní výsledky na poli imunoterapie u mozkových metastáz.

Imunitní systém a centrální mozková soustava

Dlouhá léta byla centrální mozková soustava (CNS) považována za imunitně privilegované místo (3). Toto dogma se opíralo o tři tvrzení. Za prvé, histologická absence lymfatických cév, které byly brány jako předpoklad pro cirkulaci lymfy a tedy funkční imunitu. Za druhé přítomnost hematoencefalické bariéry, která je zodpovědná za omezení pohybu molekul z krevního řečiště do CNS a dále za omezený styk cirkulujících

antigenů s parenchymem CNS. Třetí tvrzení o absenci imunitního systému v CNS se opíralo o absenci vlastních imunokompetentních buněk (jako např. dendritických buněk) v mozkové tkáni. Dále pak absenci MHC molekul na povrchu neuronů a glií.

V poslední době, se však ukazuje, že tato tvrzení nejsou stoprocentně platná. V současné době máme důkaz o cirkulaci lymfy v mozku s možností drenáže do cervikálních a nasálních uzlin (4). Tímto způsobem tedy může dojít k zásadnímu kroku zpracování antigenního materiálu z oblasti CNS. Ačkoliv naivní T lymfocyty nemají schopnost za normálních okolností projít hematoencefalickou bariérou a jsou spíše lokalizované v perivaskulárním, subarachnoidálním či meningeálním prostoru, mohou být tyto lymfocyty atrahovány přes hematoencefalickou

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jindřich Kopecký, Ph.D., jindrich.kopecky@fnhk.cz

Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové, Sokolská 581, Hradec Králové

Cit. zkr: Onkologie 2019; 13(6): 283–286

Článek přijat redakcí: 21. 8. 2019

Článek přijat k publikaci: 13. 10. 2019

bariéru díky aktivitě CD4+ T lymfocytů specifických pro CNS (5). Ukazuje se, že sama hematoencefalická bariéra není absolutně nepropustná. Předpokládá se, že samotná přítomnost metastáz je příčinou pro oslabení této bariéry. Propustnost této bariéry se u různých pacientů liší a dokonce se liší v rámci jednotlivých metastatických lézí u stejného pacienta (6). V neposlední řadě víme, že co se týká absence buněk schopných prezentace antigenů v CNS, ukazuje se, že tuto roli zastávají i buňky z mikroglie (7). Je tedy zjevné, že i přes stále omezenou znalost přítomnosti, působení a interakce imunitního systému s CNS, dochází za určité situace k jejich propojení a možnosti aktivace imunitní reakce podobné té, kterou známe z jiných lokalit (8).

Imunoterapie a mozkové metastázy

Limitací pro účinnost „klasické“ systémové terapie v mozku je přítomnost hematoencefalické bariéry. Další limitací „klasické“ systémové léčby mozkových metastáz může být i fakt, že metastázy mozku jsou tvořeny klonální populací buněk, které jsou odlišné od těch, které se nacházejí v extrakraniálních lokalitách. Nacházejí se zde odlišné somatické mutace, které mohou být podmiňovány specifickým mikroprostředím mozku, ale i vlivem předchozí léčby (9).

Výhodou pro imunoterapii může být skutečnost, že nepůsobí přímo na nádorové buňky, ale že vede v konečném důsledku k aktivaci T lymfocytů, které se krví následně mohou dostat i přes hematoencefalickou bariéru do místa metastázy (5).

Dalším předpokladem, proč imunoterapie může být účinná i v případě mozkového postižení, je skutečnost, že vývoj mozkových metastáz je úzce spojen s imunitními buňkami CNS (mikroglie, makrofágy) a jejich interakcemi v daném prostředí. Jinými slovy je prokázáno, že mozkové metastázy se nacházejí v zánětlivém mikroprostředí (10, 11). Tato úzká interakce mezi mozkovými metastázami a imunitními buňkami může tvořit predispozice pro aktivitu checkpoint inhibitorů.

Dalším podporujícím faktem, pro účinnost imunoterapie u mozkových metastáz je přítomnost tumor infiltrujících lymfocytů (TIL). Existují práce poukazující na fakt, že mozkové metastázy obsahují významný počet TIL, a to jak u melanomu, nádoru ledviny ale i nádoru plic (12).

Navíc se ukazuje, že hustota TIL koreluje nejen s výskytem edému kolem metastáz, ale může být považována za dobrý prognostický marker pro celkové přežití (12).

Přehled klinických studií

Vzhledem k tomu, že pacienti s metastatickým postižením mozku, jsou často vylučováni z klinických studií, jsou důkazy pro účinnost checkpoint inhibitorů při léčbě mozkových metastáz z velké části omezeny na retrospektivní analýzy, kazuistiky či post-hoc analýzy klinických studií, do kterých byli zařazováni i pacienti s mozkovými metastázami. A ačkoliv tyto práce deklarují léčebné aktivity, musí být interpretovány s opatrností.

Další limitující skutečností k prohlášení, že imunoterapie je účinná u mozkových metastáz, je i skutečnost, že většina dostupných dat se vztahuje výhradně na maligní melanom. Toto je dáno nejen historickým vývojem imunoterapie, kdy je melanom považován za vlajkovou loď pro imunoterapii. Ale je prokázáno, že právě u maligního melanomu se nachází vyšší podíl TIL v prostředí mozkových metastáz než u jiných nádorů (13) a můžeme tedy očekávat i lepší výsledky (12).

Prvotní data o účinnosti imunoterapie i u mozkových metastáz máme pro ipilimumab. Jedná se však ve většině případů o kazuistická a retrospektivní sdělení, která referovala nejen dosažení stabilizace onemocnění, dlouhodobá přežívání, ale i kompletní intrakraniální léčebné odpovědi (14–16). Tak jako v případě extrakraniálního metastatického postižení, kdy byl v prvotních fázích výzkum ipilimumab kombinován s chemoterapií, pocházejí prvotní data pro CNS postižení z retrospektivních dat pro ipilimumab v kombinaci s fotemustinem, kde z 86 pacientů mělo 20 asymptomatické mozkové metastázy (17, 18). Medián celkového přežití pro pacienty s mozkovými metastázami byl 12,7 měsíců a tříleté přežívání 27,8 % (18).

Jedna z mála studií s ipilimumabem s prospektivním designem byla prezentována autory Margolin a spol. (19) Jednalo se o 72 pacientů, kteří byli rozděleni do dvou skupin s či bez symptomů mozkových metastáz. Pacienti ve skupině bez symptomů dosahovali jednoznačně lepších výsledků ve všech klinických parametrech. Medián celkového přežití a dvouleté přežití bylo 7 měsíců, respektive 26 % pro pacienty

bez symptomů CNS postižení oproti 3,7 měsíců respektive 10 % u pacientů s vyjádřenými symptomy mozkových metastáz.

Tak jako u anti-CTLA-4 terapie byla prvotní data prokazující účinnost anti-PD-1 terapie u CNS postižení limitována na kazuistické či retrospektivní data. Jedna z retrospektivních studií s 66 pacienty, léčených nivolumabem či pembrolizumabem, hodnotila pacienty v horším výkonnostním stavu (ECOG $\geq$ 2), na léčbě kortikosteroidy, či symptomatickými mozkovými metastázami. Tato studie demonstrovala účinnost jak u symptomatických, tak asymptomatických pacientů. Objektivní léčebná odpověď (ORR) v této analýze byla 21 %, kdy u 5 pacientů bylo dosaženo kompletní odpovědi (20).

Avšak jak šel čas i imunoterapie získávala díky svým výsledkům na významu a síle. Přibývaly studie i s prospektivním designem. U těchto studií je hlavní slabinou počet pacientů a omezení dat především na maligní melanom. Jednou z mála prospektivních studií, do které byli zařazeni nejen pacienti s melanomem (18 pacientů), ale i tumorem plic (18 pacientů), byla studie fáze II (21). Navzdory nízkému počtu pacientů byla prokázána aktivita u obou nádorů, kdy léčebná odpověď byla 22 % pro melanom a 33 % pro tumor plic. V případě tumoru plic bylo dosaženo ve čtyřech případech kompletní léčebné odpovědi.

Stále recentní studií, ve které byla prospektivně srovnávána léčba nivolumabu v monoterapii (rameno B – asymptomatictí pacienti, rameno C symptomatictí pacienti) s kombinací nivolumab plus ipilimumab (rameno A) (22), byla i přes velmi krátkou dobu sledování a nízký počet pacientů deklarována účinnost jak nivolumabu v monoterapii s intrakraniální ORR 20 % (5/25) se třemi kompletními odpověďmi. Naopak v případě ramene C byla ORR pouhých 6 % (1/16). Velmi slibných výsledků v této studii bylo dosahováno především v rameni A, kde byli asymptomatictí pacienti bez předchozí léčby léčení čtyřmi dávkami ipilimumabu (3 mg/kg) s nivolumabem (1 mg/kg) s následnou udržovací léčbou nivolumabu (3 mg/kg). V tomto rameni bylo dosahováno intrakraniální ORR 46 % (16/35) s šesti pacienty s kompletní odpovědí.

Podobné výsledky, které ukazují, že duální blokáda kontrolních bodů hraje významnou roli pro pacienty s mozkovými metastázami, byly prezentovány i v rámci studie Checkmate 204

(23). V této studii bylo léčeno kombinovanou terapií 94 pacientů v dávkovacím schématu nivolumab 1 mg/kg spolu s ipilimumabem 3 mg/kg ve čtyřech dávkách s následnou udržovací terapií nivolumabem 3 mg/kg. Ve studii mohli být pacienti předlčení avšak museli být asymptomatictí a museli mít alespoň jednu intrakraniální metastázu (0,5–3 cm), která nebyla ozářena. Intrakraniálně byl benefit pozorován u 57 % pacientů což kopírovalo výsledek dosažený i pro extrakraniální postižení. V této studii bylo reportováno 26 kompletních odpovědí intrakraniálně.

Důležitým zjištěním napříč všemi analýzami, kazuistikami a studiemi byla ta skutečnost, že profil nežádoucích účinků nijak nevybočoval oproti očekávání a nebyly zjištěny nové nežádoucí účinky. Výskyt nežádoucích účinků kopíruje známá data z předešlých klinických studií, kdy vyšší počet nežádoucích účinků musíme očekávat právě pro kombinaci nivolumabu s ipilimumabem (24).

Otázkou, která je v současné době řešena, je otázka kombinace imunoterapie a radioterapie. Tak jak postupně dosahujeme zlepšení v přežívání pacientů na imunoterapii, mění se i náhled na využití radioterapie u těchto pacientů. Z čistě paliativních indikací, bez větších ambicí k ovlivnění celkového přežití, se začíná využívat radioterapie jako možný nástroj k boostování efektu imunoterapie. V současné době máme omezené množství dat, která by mohla otázku postavení radioterapie a imunoterapie (sekvenční versus konkomitantní) zodpovědět, a to jak

pro stereotaktickou radioterapii, tak i pro ozáření celého krania.

Již v éře ipilimumabu byly zřetelné náznaky, že kombinace ipilimumabu s radioterapií a především pak se stereotaktickým ozářením, vede k významně lepším výsledkům než pouze samotná radioterapie (25–28). Rozcházela se však pozorování, co se týká načasování radioterapie a vlivu na přežití. Některé studie nepozorovaly rozdíl (26), další popsaly zlepšení pro iniciační aplikaci radioterapie (25) a jiné ukázaly lepší výsledky pro konkomitantní podávání (29).

Tak jako již v dnešní době pokládáme za jasný fakt, že nivolumab či pembrolizumab jsou účinnějším lékem než ipilimumab samotný, a to jak pro extrakraniální, ale i intrakraniální onemocnění, tak podobné výsledky můžeme pozorovat i pro kombinaci imunoterapie s radioterapií, kdy v některých parametrech je dosahováno až dvojnásobného zlepšení (30). A to i přes konstatování, že se jedná výhradně o retrospektivní analýzy a je tedy nutné vyčkat výsledků prospektivních studií.

I v případě použití kombinace radioterapie s imunoterapií je nutné konstatovat, že se toxikologický profil neliší od již známých nežádoucích účinků. Pouze vyvstává otázka rizika vzniku radionekrozy při kombinaci, kde se dosavadní výsledky rozcházejí (25, 29, 31). Nicméně je vhodné a rozumné na tuto možnou komplikaci myslet a počítat s ní. Nástrojem, který nám může být nápomocen ke stanovení nejen diagnózy metastatického postižení CNS, ale i eventuálně

komplikací v souvislosti s léčbou, jako například radionekrozi, je MR vyšetření mozku. Toto vyšetření by mělo být nedílnou součástí léčebného algoritmu, tak aby mohl být hodnocen spolu s klinickým obrazem celkový terapeutický efekt imunoterapie.

Závěr

Ukazuje se, že použití imunoterapie i u pacientů s mozkovými metastázami přináší pro tuto prognosticky nepříznivou skupinu významný klinický benefit. Toto je markantní především pro kombinovanou terapii anti-CTLA-4 s anti-PD-1. Avšak vzhledem k podstatě vlastního onemocnění, kdy je obtížné provést prospektivní studie, jsou převážná data retrospektivního charakteru, a proto i vlastní interpretace výsledků musí být opatrná. Na druhou stranu se napříč těmito výsledky ukazuje, že hlavním prediktorem úspěchu v léčbě mozkových metastáz jsou parametry jako velikost mozkových metastáz, dobrý výkonnostní stav, asymptomatický průběh onemocnění a dále i možnost stereotaktického ozáření. Pacient splňující tyto charakteristiky je pravděpodobně ten pacient, který bude mít z imunoterapie největší benefit. Stále ještě ne zcela zodpovězenou otázkou je vztah mezi ozařováním mozkových metastáz a imunoterapií a jejich vzájemné načasování. Teprve čas a další výsledky dosud probíhajících prospektivních studií ukáže, do jaké míry současné nadějně výsledky jsou pravdivé.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNHK, 00179906)

LITERATURA

1. Khasraw M, Posner JB. Neurological complications of systemic cancer. *Lancet Neurol.* 2010; 9(12): 1214–1227.
2. Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of brain metastases. *Curr Oncol Rep.* 2012; 14(1): 48–54.
3. Carson MJ, Dooze JM, Melchior B, et al. CNS immune privilege: hiding in plain sight. *Immunol Rev.* 2006; 213: 48–65.
4. Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature.* 2015; 523(7560): 337–341.
5. Krakowski ML, Owens T. Naive T lymphocytes traffic to inflamed central nervous system, but require antigen recognition for activation. *Eur J Immunol.* 2000; 30(4): 1002–1009.
6. Lockman PR, Mittapalli RK, Taskar KS, et al. Heterogeneous blood-tumor barrier permeability determines drug efficacy in experimental brain metastases of breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2010; 16(23): 5664–5678.
7. Aloisi F. Immune function of microglia. *Glia.* 2001; 36(2): 165–179.
8. Preusser M, Lim M, Hafler DA, et al. Prospects of immune checkpoint modulators in the treatment of glioblastoma. *Nat Rev Neurol.* 2015; 11(9): 504–514.
9. Brastianos PK, Carter SL, Santagata S, et al. Genomic Characterization of Brain Metastases Reveals Branched Evolution and Potential Therapeutic Targets. *Cancer Discov.* 2015; 5(11): 1164–1177.
10. Hamilton A, Sibson NR. Role of the systemic immune system in brain metastasis. *Mol Cell Neurosci.* 2013; 53: 42–51.
11. Berghoff AS, Preusser M. The inflammatory microenvironment in brain metastases: potential treatment target? *Chin Clin Oncol.* 2015; 4(2): 21.
12. Berghoff AS, Fuchs E, Ricken G, et al. Density of tumor-infiltrating lymphocytes correlates with extent of brain edema and overall survival time in patients with brain metastases. *Oncoimmunology.* 2016; 5(1): e1057388.
13. Harter PN, Bernatz S, Scholz A, et al. Distribution and prognostic relevance of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) and PD-1/PD-L1 immune checkpoints in human brain metastases. *Oncotarget.* 2015; 6(38): 40836–40849.
14. Hodi FS, Oble DA, Drappatz J, et al. CTLA-4 blockade with ipilimumab induces significant clinical benefit in a female with melanoma metastases to the CNS. *Nat Clin Pract Oncol.* 2008; 5(9): 557–561.
15. Scharzt NE, Farges C, Madelaine I, et al. Complete regression of a previously untreated melanoma brain metastasis with ipilimumab. *Melanoma Res.* 2010; 20(3): 247–250.
16. GIBNEY GT, ATKINS MB. Swinging for the Fences: Long-Term Survival With Ipilimumab in Metastatic Melanoma. *Journal of Clinical Oncology.* 2015; 33(17): 1873–1877.
17. Di Giacomo AM, Ascierto PA, Pilla L, et al. Ipilimumab and fotemustine in patients with advanced melanoma (NIBIT-M1): an open-label, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(9): 879–886.
18. Di Giacomo AM, Ascierto PA, Queirolo P, et al. Three-year follow-up of advanced melanoma patients who received ipilimumab plus fotemustine in the Italian Network for Tumor Biotherapy (NIBIT)-M1 phase II study. *Ann Oncol.* 2015; 26(4): 798–803.
19. Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(5): 459–465.
20. Parakh S, Park JJ, Mendis S, et al. Efficacy of anti-PD-1 therapy in patients with melanoma brain metastases. *Br J Cancer.* 2017; 116(12): 1558–1563.
21. Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(7): 976–983.
22. Long GV, Atkinson V, Lo S, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain me-

tastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018; 19(5): 672–681.

23. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med.* 2018; 379(8): 722–730.

24. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(14):1345–1356.

25. Silk AW, Bassetti MF, West BT, et al. Ipilimumab and radiation therapy for melanoma brain metastases. *Cancer Med.* 2013; 2(6): 899–906.

26. Knisely JP, Yu JB, Flanigan J, et al. Radiosurgery for melanoma brain metastases in the ipilimumab era and the possibility of longer survival. *J Neurosurg.* 2012; 117(2): 227–233.

27. Tazi K, Hathaway A, Chiuzan C, et al. Survival of melanoma patients with brain metastases treated with ipilimumab and stereotactic radiosurgery. *Cancer Med.* 2015; 4(1) :1–6.

28. Gabani P, Fischer-Valuck BW, Johans TM, et al. Stereotactic radiosurgery and immunotherapy in melanoma brain metastases: Patterns of care and treatment outcomes. *Radiother Oncol.* 2018; 128(2): 266–273.

29. Kiess AP, Wolchok JD, Barker CA, et al. Stereotactic radiosurgery for melanoma brain metastases in patients receiving ipilimumab: safety profile and efficacy of combined treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015; 92(2): 368–375.

30. Minniti G, Anzellini D, Reverberi C, et al. Stereotactic radiosurgery combined with nivolumab or ipilimumab for patients with melanoma brain metastases: evaluation of brain control and toxicity. *J Immunother Cancer.* 2019; 7(1): 102.

31. Colaco RJ, Martin P, Kluger HM, et al. Does immunotherapy increase the rate of radiation necrosis after radiosurgical treatment of brain metastases? *J Neurosurg.* 2016; 125(1): 17–23.