

Aktuální role imunoterapie v léčbě karcinomu plic

Monika Bratová

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, Fakultní nemocnice Brno

Imunoterapie hraje v léčbě karcinomu plic nezastupitelnou roli. Její zařazení do léčebných algoritmů přispívá ke zlepšení přežívání pacientů s nemalobuněčným (NSCLC) i malobuněčným karcinomem plic (SCLC). Autorka rozebírá základní principy imunitního dohledu nad kancerogenezí, popisuje kontrolní body imunity a jejich ovlivnění check point inhibitory dostupnými v ČR. Jsou rozebírány jednotlivé indikace imunoterapie pro karcinom plic včetně praktických připomínek a schématu léčby 1. linie NSCLC.

Klíčová slova: karcinom plic, imunoterapie, NSCLC, SCLC.

Actual role of immunotherapy in a treatment of lung cancer

Immunotherapy plays an important role in management of lung cancer. Its incorporation in a treatment strategy helps to improve survival of patients with NSCLC and SCLC. Crucial principles of immunity control, check points and their inhibitors available in Czech Republic are discussed. Particular indications of immunotherapy for a diagnosis of lung cancer together with practical points and diagram of the first line treatment of NSCLC are presented.

Key words: lung cancer, immunotherapy, NSCLC, SCLC.

Úvod

Diagnóza zhoubného nádoru plic patří mezi jednu z nejzávažnějších. Je to dáno především neblahou prognózou pramenící z faktu, že více než 70 % případů je odhaleno v pokročilém či metastatickém stadiu nemoci (1). Ačkoliv v minulosti bylo přežívání nemocných s nádory plic velmi neutěšené (2), s příchodem nových léčebných modalit, především imunoterapie, dochází k výraznému prodloužení přežívání nemocných (3). Stejně tak je prokázáno zlepšení kvality života nemocných s touto diagnózou (4). V nadneseném slova smyslu se tak pro některé nemocné nádor plic stává další chronickou nemocí (3).

Imunoterapie, jako zcela odlišný léčebný přístup, je nedílnou součástí strategie léčby především pro lokálně pokročilý a metastatický nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC), a to ve formě monoterapie či v kombinaci se standardní chemoterapií (5, 6). Recentně se stává

dostupnou pro i pacienty s extenzivní formou malobuněčného karcinomu plic (SCLC) (7).

Role imunity ve spojitosti s nádory plic

Kancerogeneze a imunita jsou spolu velmi úzce spjaté. Na jedné straně imunitní systém neustále usiluje o *eliminaci* nádorových buněk v organismu, na druhé nádor a jeho mikroprostředí imunitní systém zpětnově ovlivňuje. V případě, že se nepodaří nádorovou buňku zlikvidovat, nastává *fáze rovnováhy*, kdy je v těle přítomno malé množství nádorových buněk s nízkou proliferační aktivitou. Pokud v nádorovém mikroprostředí převáží protinádorová aktivita, může dojít opět ke zvratu do fáze eliminace a nádor je zlikvidován. V opačném případě dochází k imunologické toleranci nádoru. Poslední etapou je jeho definitivní *únik* imunitnímu systému (8).

Kontrolní body imunity (tzv. check pointy) jsou místa v imunitním systému mající za úkol korigovat/inhibovat reakci organismu tak, aby nedošlo k destrukci vlastních tkání. Povětšinou se jedná o transmembránové receptory na T lymfocytech (CD28, CTLA-4 a PD-1). Zatímco protilátky pro CTLA-4 receptoru fungují vícero mechanismy, protilátky proti receptoru PD-1 znemožňují interakci mezi inhibičním receptorem PD-1 T lymfocytů s aktivací ligandem PD-L1/L2 na nádorových buňkách (8). Check point inhibitory působí na úrovni těchto kontrolních bodů, některé na receptoru CTLA-4, většina na vazbě receptoru/ligandu programované smrti (PD-1/PD-L1). Jednotlivé typy checkpoint inhibitorů ukazuje **Tabulka 1**. To, zda bude nádor imunogenní a tedy i zda u něj bude imunoterapie účinnou metodou, rozhoduje především mutační nálož nádoru. Ta je u karcinomu plic jedna z nejvyšších (viz **Tabulka 2**) (9).

INZERCE

Indikace imunoterapie pro karcinom plic dostupné v ČR

NSCLC stadium III, 1. linie

Check point inhibitor durvalumab je jako jediný indikován pro pacienty NSCLC stadia III A-C s PD-L1 expresí nad 1 %, kteří úspěšně absolvovali chemo/radioterapii bez známek progresu. Tento preparát je hrazen do progresu nebo nepřijatelné toxicity v maximální délce užívání 12 měsíců (11). Podmínkou je podání alespoň 2 cyklů chemoterapie společně s radioterapií. Variantou pro pacienty s NSCLC stadia III PD-L1 nad 50 %, kteří nejsou indikováni k chemo/radioterapii, je check point inhibitor cemiplimab (12). Léčivý přípravek lze žádat individuálně pro pacienta na paragraf 16.

NSCLC stadium IV, 1. linie

Pro pacienty s NSCLC stadia IV lze volit mezi několika léčebnými režimy. Dle míry exprese PD-L1 jsou pro vysoké expresory (PD-L1 nad 50 %) indikovány preparáty pembrolizumab či atezolizumab (13, 14). U obou léčivých přípravků je léčba indikována maximálně do délky 35 cyklů. Pembrolizumab lze podávat také v režimu 400 mg à 6 týdnů (oproti standardnímu dávkování 200 mg à 3 týdny) s výhodou u pacientů s větší vzdáleností od onkologického centra či v době pandemie covidu-19.

V případě NSCLC stadia IV s expresí PD-L1 0–49 % je indikována kombinace pembrolizumabu se 4 cykly chemoterapie nebo duální imunoterapie s chemoterapií (ipilimumab, nivolumab, chemoterapie). Pembrolizumab je podáván s platinovým derivátem a pemetrexedem pro neskvamózní NSCLC (15), ve složení s platinovým derivátem a paklitaxelem pro skvamózní NSCLC (16). Při dobré odpovědi (regrese či stabilizace nemoci) po 4 cyklech takto kombinované léčby, je možné pokračovat v udržovací léčbě pembrolizumabem do celkem 35 cyklů. Kombinaci ipilimumabu/nivolumabu se dvěma cykly chemoterapie je možno podat ve stejné indikační skupině nemocných, poté následuje udržovací léčba střídající ipilimumab/nivolumab do celkové doby 24 měsíců (17). Duální imunoterapie s chemoterapií prokázala nejvyšší benefit z léby v parametru HR u podskupiny mužů se skvamózním NSCLC a PL-L1 expresí pod 1 % (18).

Tab. 1. Používané check point inhibitory

CTLA-4 inhibitory	Anti PD-1	Anti PD-1/PD-L1
ipilimumab	pembrolizumab	atezolizumab
	nivolumab	durvalumab
	cemiplimab	

Tab. 2. Mutační nálož jednotlivých typů nádorů

Typ nádoru	Medián počtu mutací	Typ nádoru	Medián počtu mutací
Karcinom prsu	33	Skvamózní ca jícnu	79
Karcinom prostaty	41	Melanom	135
Karcinom ovaria	43	NSCLC	147
Nádory hlavy a krku	66	SCLC	163
Kolorektální ca s MSS*	66	Kolorektální ca s MSI**	700

*mikrosatelitní stabilita; **mikrosatelitní instabilita

Schéma léčby NSCLC v první linii onkologické léčby viz **Schéma 1**.

NSCLC 2. a vyšší linie

Ve druhé a vyšších liniích léčby NSCLC lze užít nivolumab či atezolizumab po selhání chemoterapie nezávisle na míře exprese PD-L1 (19, 20). Pacient musí splňovat obecné kritéria pro podání imunoterapie. Nivolumab je podáván každé 2 nebo 4 týdny do celkového počtu 52, resp. 26 cyklů. Atezolizumab je podáván do celkového počtu 35 cyklů maximálně nebo do progresu či nepřijatelné toxicity.

SCLC extenzivní stadium 1. linie

Pro diagnózu SCLC extenzivního stadia se recentně (úhrada stanovena od listopadu 2022) stává v ČR dostupná kombinovaná léčba chemo/imunoterapií (platinový derivát,

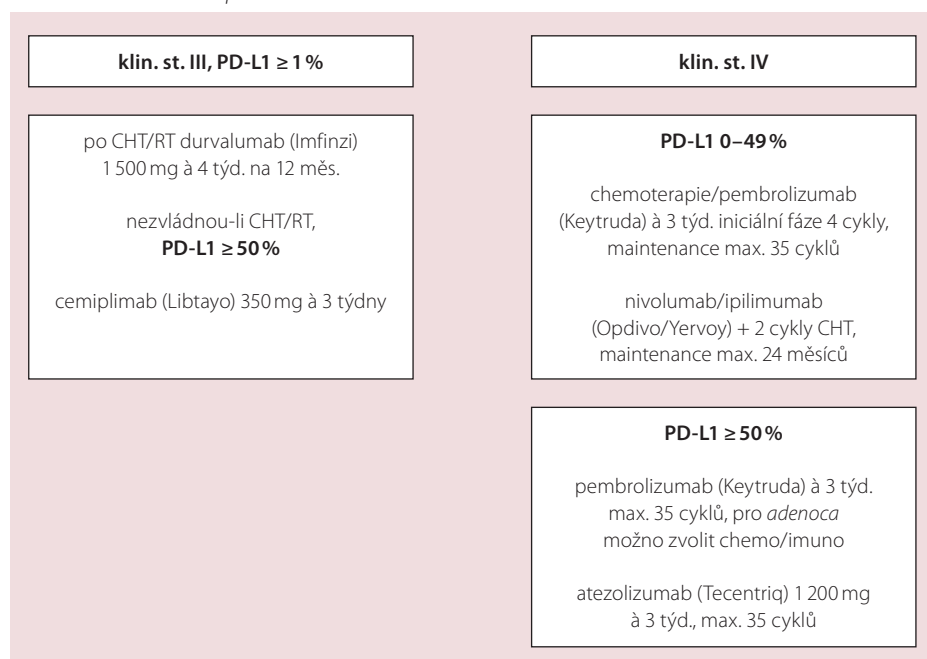
etoposid, durvalumab) (7). Po iniciační fázi 4 cyklů chemo/imunoterapie je pacient léčen samotným check point inhibitorem v podobě udržovací léčby do známek progresu nemoci či nepřijatelné toxicity. Tato kombinace prokázala zlepšení přežití pacientů s tak tristní diagnózou jako je SCLC.

Imunoterapie a změna paradigmat v pneumoonkologii

Imunoterapie v posledních letech překopala dosud zaběhlé léčebné algoritmy, jež jsme byli zvyklí jako pneumoonkologové používat. Otevírá na druhé straně nové možnosti v navazování léčebných modalit a nutí nás do jisté kreativity ve vedení léčby nemocného s rakovinou plic.

V první linii lokálně pokročilého i metastatického NSCLC u většiny pacientů téměř

Schéma 1. Imunoterapie v léčbě NSCLC v 1. linii



vytlačila dřívější léčebné kombinace s pemetrexedem i bevacizumabem. Pro většinu nemocných se stala imunoterapie samotná či v kombinaci s chemoterapií hlavním léčebným prvoliniovým přístupem. Použití durvalumabu u pacientů s NSCLC stadia III po úspěšně zvládnuté chemo/radioterapii naopak zvýšilo tlak na realizaci skutečné konkomitance těchto dvou modalit ve prospěch pacienta. Přísná kritéria podání durvalumabu totiž apelují na zahájení radioterapie s druhým cyklem chemoterapie, což se v reálné praxi vždy nedělo.

Imunoterapie ve vyšších liniích léčby byla ve svých začátcích používána do jakéhokoliv následné linie léčby. V současnosti

je snaha ji zapojit do léčebného algoritmu co nejdříve právě pro její vyšší efektivitu. Díky těmto indikacím se v praxi nyní setkáváme s novými klinickými případy pacientů předlčených imunoterapií v 1. linii, u nichž lze v budoucnu uvažovat o jakési „rechallenge“ při progresi nemoci. Zvláště když byla efektivita check point inhibitoru v úvodu nadmíru úspěšná.

Vzhledem ke své šetrnosti a šanci na zachování dobré kvality života dává imunoterapie možnost léčit i křehké nemocné, u nichž bychom se léčby např. chemoterapií obávali či ji vůbec neindikovali. Stejně tak starší pacienti nad 70 let mohou z imunoterapie významně profitovat, a to s minimem

nežádoucích účinků v kontrastu s chemoterapií.

Závěr

Imunoterapii je třeba chápat jako jeden ze základních pilířů v léčbě karcinomu plic. Je třeba na tuto modalitu pomýšlet a nabídnout ji každému nemocnému, který je k ní indikován. S tím také souvisí apel na precizní diagnostiku a odeslání pacienta do příslušného komplexního onkologického centra (KOC) minimálně ke zvážení této léčby, nejen v první, ale i ve vyšších liniích, včetně pacientů se SCLC. Do budoucna lze očekávat zacílení imunoterapie také na skupiny nemocných v nízkém stadiu nemoci v podobě neoadjuvance/adjuvance (21, 22).

LITERATURA

- Novotvary 2018. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR; 2018: 149. Available from: <https://www.uzis.cz/res/f/008352/novotvary2018.pdf>.
- Spiro SG, Silvestri GA. One hundred years of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(5):523-529.
- Bratova M, Karlinova B, Skrickova et al. Non-small Cell Lung Cancer as a Chronic Disease – A Prospective Study from the Czech TULUNG Registry. *In Vivo*. 2020;34(1):369-379.
- Ramirez RA, Lu J, Thomas KEH. Quality of life for non-small cell lung cancer patients in the age of immunotherapy. *Transl Lung Cancer Res*. 2018;7(Suppl 2):S149-S152.
- Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, et al. Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2022;40(12):1301-1311.
- Metastatic NSCLC: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; 2020. Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/lung-and-chest-tumours/clinical-practice-living-guidelines-metastatic-non-small-cell-lung-cancer> [cited 28.12.2022].
- Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, et al. CASPIAN investigators. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(1):51-65.
- Šťastný M, Říhová B. Únikové strategie nádorů pozornosti imunitního systému. *Klin Onkol*. 2015;28 Suppl 4:S28-37.
- Ryška A. Mutace u nádorových onemocnění. In: Bauer J, Bajčiová V, Krajsová I. *Imunologie a imunoterapie nádorů*. Praha: Mladá fronta; 2018.
- Girard N, Bar J, Garrido P, Garassino MC, et al. Treatment Characteristics and Real-World Progression-Free Survival in Patients with Unresectable Stage III NSCLC who Received Durvalumab After Chemoradiotherapy: Findings from the PACIFIC-R Study. *J Thorac Oncol*. 2022 Oct 25;S1556-0864(22)01853-6.
- Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10274):592-604.
- Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1823-1833.
- Jassem J, de Marinis F, Giaccone G, et al. Updated Overall Survival Analysis From IMpower110: Atezolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy in Treatment-Naive Programmed Death-Ligand 1-Selected NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2021;16(11):1872-1882.
- Awad MM, Gadgeel SM, Borghaei H, et al. Long-Term Overall Survival From KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin With or Without Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2021;16(1):162-168.
- Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. KEYNOTE-407 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(21):2040-2051.
- Gettinger S, Horn L, Jackman D, et al. Five-Year Follow-Up of Nivolumab in Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From the CA209-003 Study. *J Clin Oncol*. 2018;36(17):1675-1684.
- Paz-Ares LG, Ramalingam SS, Ciuleanu TE, et al. First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab in Advanced NSCLC: 4-Year Outcomes From the Randomized, Open-Label, Phase 3 CheckMate 227 Part 1 Trial. *J Thorac Oncol*. 2022;17(2):289-308.
- Gettinger S, Horn L, Jackman D, et al. Five-Year Follow-Up of Nivolumab in Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From the CA209-003 Study. *J Clin Oncol*. 2018;36(17):1675-1684.
- Mazieres J, Rittmeyer A, Gadgeel S, et al. Atezolizumab Versus Docetaxel in Pretreated Patients With NSCLC: Final Results From the Randomized Phase 2 POPLAR and Phase 3 OAK Clinical Trials. *J Thorac Oncol*. 2021;16(1):140-150.
- Forde PM, Spicer J, Lu S, et al. CheckMate 816 Investigators. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(21):1973-1985.
- Chaft PA, Wistuba II, Kwiatkowski DJ, et al. Neoadjuvant atezolizumab for resectable non-small cell lung cancer: an open-label, single-arm phase II trial. *Nat Med*. 2022;28(10):2155-2161.