

Dosavadní zkušenosti a perspektivy imunoterapie bronchogenního karcinomu

Present Experience and Perspectives of Immunotherapy of Lung Cancer

Havel L.

Pneumologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

Souhrn

Karcinom plic je celosvětově nejčastější typ maligního procesu. Je také celosvětově nejčastější příčinou úmrtí na zhoubný nádor – poměr mortalita/incidence je 0,87. Trvalého vyléčení je dnes možné dosáhnout pouze v raných stádiích choroby chirurgickou resekci, popřípadě radikální radioterapií. To však přichází do úvahy pouze u asi 20 % nemocných. Výsledky léčby loko-regionálně pokročilého nebo metastatického karcinomu plic zůstávají i přes všechny dosažené pokroky neuspokojivé. I přes vylepšení ozařovacích technik, i přes zavedení nových cytostatik a nových tříd molekulárně cílených protinádorových léčiv se daří dosáhnout dlouhodobé kontroly nádorového procesu jen u malé části nemocných. Imunoterapie je léčebná modalita, která pro boj s nádorem využívá schopností vlastního imunitního systému. V článku jsou shrnuty autorovy 17leté zkušenosti s různými typy imunoterapie. Pozornost bude věnována velkým studiím s protinádorovými vakcínami START a MAGRIT, a zejména studiím z nastupující éry „checkpoint inhibitorů“. Pokusíme se též nastínit možné nové směry ve vývoji imunoterapie a její kombinace se stávajícími léčebnými postupy.

Klíčová slova

karcinom plic – imunoterapie – vakcíny – blokátory kontrolních bodů imunitních reakcí – protein 1 programované buněčné smrti

Summary

Lung cancer is the most common cancer in the world. Lung cancer is also the most common cause of death caused by cancer worldwide with fatality rate (the overall ratio of mortality to incidence) of 0.87. Nowadays, cure can be achieved only in early disease stages using surgical resection or radical radiotherapy. This approach can be considered only in 20% of patients. Outcome of therapy of loco-regionally advanced or metastatic lung cancer are unsatisfactory. Despite improvement of radiotherapy techniques, despite introduction of new cytostatics and new targeted therapies, long-term disease control could be achieved only in minority of patients. Immunotherapy is a therapeutic approach which uses the immune system itself against cancer. This article is a summary of the authors' 17-year experience with different immunotherapeutic agents. It will be focused on big anti-cancer vaccines trials START and MAGRIT, and especially trials in the upcoming era of 'checkpoint inhibitors'. Future perspectives of immunotherapy and its combination of recent therapeutic approaches will be considered.

Key words

lung cancer – immunotherapy – vaccines – immune checkpoint inhibitors – programmed cell death protein 1

Autor deklaruje, že v souvislosti s předmětem studie nemá žádné komerční zájmy.

The author declares he has no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Libor Havel
Pneumologická klinika
1. LF UK a Thomayerova nemocnice
Víteňská 800
140 59 Praha 4
e-mail: libor.havel@ftn.cz

Obdrženo/Submitted: 27. 7. 2015

Přijato/Accepted: 27. 10. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko20154573>

Úvod

Dlouhodobě neuspokojivé výsledky v léčbě plicního karcinomu vedly ke snaze o rozšíření terapeutického spektra o léčiva s novými a doposud nevyužívanými mechanismy účinku. Po roce 2000 jsme byli svědky narůstající intenzity výzkumu na poli imunoterapie karcinomu plic. Následující text je stručným průřezem zkušeností s různými typy imunoterapií za posledních 17 let, jak probíhaly na tehdejší Plicní klinice Nemocnice Na Bulovce.

Protinádorové vakcíny

Vakcinační přístup byl vůbec první zkoušenou imunoterapeutickou modalitou. Byla testována celá řada vakcín u nejrozličnějších stadií nemalobuněčného (non-small cell lung cancer – NSCLC) i malobuněčného plicního karcinomu (small-cell lung cancer – SCLC).

Studie SILVA

BEC2 je myší IgG2b protilátka, která indukuje antiidiotypovou odpověď na GD3 – glykosfingolipid overexprimovaný na membránách buněk SCLC. Studie SILVA testovala vliv BEC2 v kombinaci s BCG vakcínou u limitované formy SCLC s příznivou odpovědí na indukční chemoradioterapii. Do této studie fáze III bylo zařazeno 515 nemocných, z toho 258 do kontrolního ramene a 257 do vakcinačního ramene. BEC2/BCG vakcína byla aplikována intradermálně pětkrát během 10 týdnů. Kontrolní rameno bylo pouze sledováno, placebo zde použito nebylo. Primárního cíle studie – prodloužení celkového přežití (overall survival – OS) – dosaženo nebylo. Medián OS od randomizace byl 16,3 měsíce v kontrolním rameni vs. 14,3 měsíce ve vakcinačním rameni ($p = 0,3$). Hlavním problémem spojeným s vakcinacemi byla lokální kožní toxicita, která byla přítomna u všech nemocných, nejčastěji v podobě obtížně se hojících kožních defektů. Dle mého soudu ji však lze spíše přičíst na vrub BCG komponenty [1].

Studie START

Studie START je studie fáze III cílená na inoperabilní IIIA/IIIB stadium NSCLC. Zařazení mohli být nemocní, kteří měli po indukční chemoradioterapii stabi-

zaci nemoci nebo objektivní léčebnou odpověď. Indukční léčba musela obsahovat alespoň dva cykly chemoterapie platinovým dubletem, dávka záření musela být alespoň 50 Gy. Zkoumanou látkou byl tecemotid cílený na nádorovými buňkami defektně exprimovaný mucin 1. Do studie bylo celkem zařazeno 1 513 nemocných (1 006 na tecemotid, 507 na placebo). OS byl 25,6 vs. 22,3 měsíce v placebo rameni (HR 0,88; CI 22,5–29,2; $p = 0,123$). Primárního cíle studie tedy dosaženo nebylo. Významný rozdíl v OS byl sledován pouze u nemocných léčených konkomitantní chemoradioterapií: 30,8 vs. 20,6 měsíce (HR 0,78; CI 0,64–0,95; $p = 0,016$). V sekvenčním rameni rozdíl v přežívání pozorován nebyl: 19,4 měsíce v rameni s tecemotidem vs. 24,6 měsíce v kontrolní skupině (HR 1,12; 95% CI 0,87–1,44; $p = 0,38$).

Přestože studie byla v primárním cíli OS negativní, na základě přesvědčivého rozdílu v celkovém přežívání v konkomitantním rameni byla naplánována a aktivována studie START 2. Ta měla zařazovat již pouze nemocné léčené konkomitantní chemoradioterapií. Tato studie však byla po necelém roce trvání na základě negativních dat ze souběžně probíhající stejně navržené studie japonské populaci zastavena, což bylo pro všechny velké překvapení [2]. Je všeobecně známo, že se výsledky různých typů protinádorových léčeb u japonské populace liší od výsledků získaných na populaci kavkazské. Z toho důvodu se domnívám, že zastavení studie START 2 byla chyba. Samotná vakcinace byla velmi dobře snášena, počet aplikací u několika nemocných přesáhl 50. Extrémně dobrou snášenlivost dokládá skutečnost, že v praxi nešlo absolutně rozlišit, který z nemocných byl v zaslepené části studie léčen placebem a který tecemotidem [3].

Studie MAGRIT

Studie MAGRIT byla dosud největší celosvětově provedená vakcinační studie fáze III. Jejím cílem bylo zjistit, zda adjuvantní podání recMAGE-A3 + AS15 imunoterapeutika prodlužuje přežívání bez přítomnosti nemoci (disease-free survival – DFS) interval. Hlavním vstupním kritériem byl radikálně resekováný karcinom plic IB–IIIA klinického stadia, který

byl MAGE-A3 pozitivní. Adjuvantní chemoterapie byla povolena. Z celkem 13 849 screenovaných nemocných mělo 4 210 pacientů MAGE-A3 pozitivní vzorek nádoru a 2 272 nemocných bylo randomizováno. Střední DFS byl 60,5 a 57,9 pro vakcinované, resp. placebo (HR 1,024; 95% CI 0,891–1,177; $p = 0,7379$). Výsledky studie byly pro odbornou veřejnost velkým zklamáním. Předpokládalo se, že nábor pouze předem selektovaných (MAGE-A3 pozitivních pacientů) přinese lepší výsledky. Snášenlivost byla velmi dobrá a opět bylo nemožné pro absenci nežádoucích účinků v praxi odlišit pacienty léčené vakcínou a placebem [4].

Studie FORTIS-M

Laktoferrin je přirozeně se vyskytující glykoprotein uplatňující se za normálních okolností v metabolismu železa. Talactoferrin alfa je rekombinantní forma lidského laktoferinu produkovaná na kulturách *Aspergillus niger*. Talaktoferin je po perorálním podání transponován v tenkém střevě do Peyeroých plaků, kde urychluje zránění nezralých dendritických buněk transportujících nádorové antigeny. Studie FORTIS-M testovala, zda je u nemocných s pokročilým NSCLC talactoferrin alfa účinnější než placebo, primárním cílem bylo OS. Zařazení mohli být nemocní po selhání nejméně dvou předchozích léčebných režimů, 57 % nemocných však bylo předléčeno více než třemi liniemi léčby. Léčba byla opět velmi dobře tolerována a v zaslepeném designu nešlo podle výskytu nežádoucích účinků nemocné léčené talactoferrinem od nemocných v kontrolním rameni. Neprokázal se ale žádný efekt tohoto typu imunoterapie. Střední doba OS byla 7,66 měsíce u placeba a 7,49 měsíce v rameni s talaktoferinem (HR 1,04; 95% CI 0,873–1,24; $p = 0,6602$) [5].

Blokátory kontrolních bodů imunitních reakcí

Jedním z mechanismů, kterým se maligní nádory snaží uniknout imunitnímu dozoru organismu hostitele, je navodit imunitní toleranci a tím se stát pro imunitní systém nedetekovatelnými. Toto provádí aktivací signálních drah, které organismy využívají za fyziologických podmínek k regulaci intenzity imunitní

odpovědi a k prevenci autoimunitního poškození zdravých tkání. Zde je tento mechanismus použit ve prospěch nádoru. Společným mechanismem účinku této lékové třídy je, že zablokováním receptorů těchto drah dojde k obnově potlačené protinádorové imunity [6,7].

Anti-CTLA-4

Blokáda CTLA-4 s cílem zvýšit protinádorovou odpověď imunitního systému je zřejmě první v následné řadě blokátorů kontrolních bodů imunitních reakcí. Zatím byly testovány dvě látky – ticilimumab a ipilimumab.

Ticilimumab

Ticilimumab (nyní nazývaný tremelimumab) byl testován jako adjuvantní léčba u nemocných s pokročilým NSCLC, kteří neprogredovali po standardní léčbě platinovým dubletem. Primárního cíle – prodloužení přežití bez progresu (progression-free survival – PFS) po třech měsících léčby – nebylo dosaženo. V rameni s ticilimumabem byla zjištěna objektivní léčebná odpověď u 4,8 % pacientů. Toleranci léčby hodnotím z vlastního sledování jako velmi dobrou – nezaznamenali jsme žádný nežádoucí účinek typický pro tuto lékovou kategorii [8]. Na základě těchto negativních výsledků byl vývoj této protilátky na několik roků pozastaven. V současné době však byl klinický vývoj této molekuly obnoven. U NSCLC probíhá výzkum kombinace s anti-PD-L1 protilátkou MEDI 4736. Dále pak probíhají klinická zkoušení u maligního pleurálního mezoteliomu.

Ipilimumab

Ipilimumab je vůbec první CTLA-4 inhibitor zavedený do klinické praxe v léčbě solidních nádorů (konkrétně u maligního melanomu). Četnost výskytu mutací u epidermoidního a malobuněčného karcinomu, která se blíží frekvenci mutací u melanomu, byla teoretickým základem testování ipilimumabu u karcinomu plic.

CA184-156 byla dvojité zaslepená studie fáze III testující účinnost ipilimumabu u extenzivní formy SCLC při standardní chemoterapii etoposid + cisplatinou nebo karboplatinou. Primárním cílem

bylo OS. Výsledky studie dosud nebyly publikovány.

CA184-104 byla sesterská studie fáze III testující účinnost ipilimumabu u pokročilého epidermoidního plicního karcinomu při standardní chemoterapii paclitaxel + karboplatina. Primárním cílem je OS nemocných. Studie doposud nebyla uzavřena.

V obou případech se jednalo o dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou studii, takže bylo obtížné hodnotit kauzalitu nežádoucích účinků. Nicméně nežádoucí účinky, které by mohly být v souvislosti s nadměrnou aktivací imunitního systému, jsme zaznamenali. Jednalo se o případy kolitidy a endokrinopatií, s vesměs příznivou reakcí na imunosupresivní léčbu kortikosteroidy.

Anti-PD-1 a anti-PD-L1

Receptor programované buněčné smrti představuje v současnosti nejnadějnější cílovou strukturu v imunoterapii plicního karcinomu vůbec. Mechanismem účinku je inhibice primárně imunoinhibičního systému PD-1, čímž se dosáhne aktivace T lymfocytů a posílení protinádorové účinnosti imunitního systému. Přestože na našem pracovišti probíhalo více imunoterapeutických studií na bázi PD-1 blokády, reálně nejvíce zkušeností jsme získali ve studiích s protilátkou proti PD-1 nivolumabem.

Jednalo se o tři studie fáze III porovnávací monoterapii nivolumabem oproti standardní chemoterapii. Metodologicky se jednalo o open-label studie, což umožnilo lépe poznat specifika léčby touto novou molekulou. Zejména bylo díky odslepenému designu, kdy odpadly potíže s hodnocením kauzality, poznat diametrálně odlišný profil nežádoucích účinků. Nevídanou novinkou bylo i to, že při léčbě nivolumabem nemusí být radiologická progresie nemoci důvodem k ukončení léčby. Vychází to ze skutečnosti, že při tomto typu imunoterapie dochází k infiltraci nádorových lézí lymfocyty, což může vést k zvětšení těchto lézí. Pacient mohl tedy po dokumentované progresi v léčbě nivolumabem pokračovat, pokud je přítomen klinický benefit. Léčba se ukončovala až při pokračující progresi nádoru.

Podle dosavadních znalostí se zdá, že prokázaná PD-L1 exprese může být markerem účinnosti léčby. Ve studiích 017 a 057 nebyla PD-L1 pozitivita nutná k zařazení, a hodnotila se až retrospektivně. Do studie 026 však již byla PD-L1 pozitivita pro zařazení nezbytná.

CheckMate 017

Primárním cílem studie bylo zhodnotit OS nemocných s pokročilým epidermoidním plicním karcinomem po selhání předchozí chemoterapie založené na platině. Hodnotila se monoterapie anti-PD-1 protilátky nivolumab podávané v dávce 3 mg/kg à 2 týdny. V kontrolním rameni byla použita léčba docetaxelem 75 mg/m² à 3 týdny. Střední doba OS byla 9,2 měsíce v rameni s nivolumabem oproti 6,0 měsíce v kontrolním rameni (HR 0,59; 95% CI 0,44–0,79; p < 0,001). Překvapivé bylo, že nebyl zjištěn vztah mezi úrovní PD-L1 exprese na účinnost léčby. Z léčby nivolumabem měli prospěch i nemocní s nádory hodnocenými jako PD-L1 negativní.

Výsledky této studie byly předneseny na výročním zasedání ASCO 2015. Jednalo se o vůbec první důkaz superiority imunoterapie oproti klasické chemoterapii. Výsledky této studie byly podkladem registrace nivolumabu pro 2. linii léčby pokročilého epidermoidního karcinomu plic v USA i v EU [9].

CheckMate 057

CheckMate 057 byla paralelně probíhající, podobně designovaná studie jako studie CheckMate 017. Primárním cílem studie bylo zhodnotit OS nemocných s pokročilým neskvamózním plicním karcinomem po selhání předchozí chemoterapie založené na platině. Porovnávala se účinnost nivolumabu v dávce 3 mg/kg à 2 týdny oproti docetaxelu v dávce 75 mg/m² à 3 týdny. Výsledky této studie byly předneseny na výročním zasedání ASCO 2015. Střední doba přežití byla 12,2 měsíce v rameni s nivolumabem oproti 9,4 měsíce v kontrolním rameni (HR 0,73; 96% CI 0,59, 0,89; p = 0,00155). U pacientů s PD-L1 pozitivními nádory byla zjištěna vyšší účinnost léčby nivolumabem, v závislosti na stupni PD-L1 exprese. Tento rozdíl je nejspíše vysvětlitelný odlišnou etiopatolo-

genezi obou hlavních typů NSCLC, kdy chemickou karcinogenezi indukovaný epidermoidní karcinom s velkým množstvím mutací představuje díky své větší genetické odlišnosti pro T lymfocyty „lá- kavější cíl“ [10].

CheckMate 026

Tato studie sleduje účinnost nivolumabu oproti platinovému dubletu u PD-L1 pozitivních pacientů v 1. linii léčby. Jedná se o průlomový design, kdy je použita anti-PD-1 monoterapie v 1. linii léčby NSCLC. Primárním cílem studie je PFS. V případě progresu nemoci je možný crossover – přechod do druhého léčebného ramene. Nábor do studie je sice dokončen, u velké části nemocných však léčba dosud probíhá. Na výsledky studie a finální publikaci si tedy budeme muset ještě nějakou dobu počkat.

Výše popsané studie umožnily díky open-label designu dobře poznat povahu nežádoucích účinků. Jejich povaha je diametrálně odlišná od nežádoucích účinků myeloablativní chemoterapie a souvisí s aktivací imunitního systému. V naší praxi jsme zaznamenali v podstatě všechny doposud popisované nežádoucí účinky – kolitidy, hepatitidy, nefritidy, dermatitidy, hypofyzitidy, pneumonitidy. Pro běžnou praxi jsou nejzávažnější klinicky nápadné typy příhod, např. kolitidy s těžkými průjmy či pneumonitidy se závažnou dechovou nedostatečností. Tyto příhody, nejsou-li včas diagnostikovány a léčeny, mohou snadno skončit i fatálně. Na druhém pólu spektra se nacházejí příhody zpočátku klinicky nenápadné, které se projevují – alespoň v počátečních stadiích – pouze jako laboratorní abnormality, typicky hepatitida, endokrino- patie či nefritida. Nežádoucí účinky se mohou mezi sebou kombinovat, vyskytovat se současně či sekvenčně za sebou. Mohou vznikat i situace, kdy na pozadí příhody s klinicky zjevnými projevy probíhají další, méně nápadné au-

toimunitní příhody. Léčba těchto stavů spočívá v imunosupresivní léčbě vysokými dávkami kortikoidů, popř. infliximabem. Pro zvládnutí těchto stavů je klíčová zejména jejich včasná detekce a neodkladné zahájení imunosupresivní léčby. Její ukončení musí být prováděno postupným snižováním dávky kortikoidů v časovém horizontu 4–6 týdnů. Při rychlejším vysazování hrozí znovuzplanutí autoimunitního zánětu. Po stabilizaci stavu nemocného je většinou možno v léčbě nivolumabem pokračovat. Pro zvládnutí těchto stavů byly vyvinuty diagnostické a terapeutické algoritmy, jejichž použití se nám v praxi významně osvědčilo.

Shrnutí a perspektivy budoucího vývoje

Imunoterapie se u plicního karcinomu zkoušela v nejrůznějších podobách po dlouhá léta a dosti uniformně s negativními výsledky. Toto mělo patrně výrazný vliv na formování obecného odborného povědomí jako o metodě neperspektivní a neúčinné. Rok 2015 však představuje milník v imunoterapii bronchogenního karcinomu. Pozitivní klinické studie dokladující prodloužení OS při použití nivolumabu ve srovnání se standardní chemoterapií v 2. linii léčby skvamózního i neskvamózního NSCLC představují zásadní změnu léčebného přístupu v této indikaci. Po maligním melanomu se karcinom plic stává v pořadí druhou malignitou, kde byla anti-PD-1 léčba registrována pro použití v klinické praxi.

V současnosti probíhá obrovské množství klinických studií hodnotících účinnost imunoterapie u NSCLC i SCLC. Testována je účinnost jak v 1., tak i ve vyšších liniích u metastatické nemoci. Testují se protilátky jak proti PD-1, tak proti PD-L1. V kombinaci s chemoradio- terapií u III. klinického stadia se imunoterapie testuje jako udržovací léčba po dokončení standardní chemoradio- terapie. Jako součást adjuvantních léčebných postupů se testuje i u radikálně

operovaných nemocných. Sleduje se účinnost jako monoterapie, tak účinnost v kombinaci s chemoterapií či cílenými léčbami typu tyrozinkinázových inhibitorů u nemocných s EGFR či ALK mutacemi. Testují se i kombinace více imunoterapeutických agens (anti-PD-1 či anti-PD-L1 s CTLA-4 inhibitory). Pokud by byly výsledky stejně přesvědčivé jako dosavadní výsledky studií s nivolumabem, pak by zřejmě došlo k zcela zásadním změnám ve strategii léčby plicního karcinomu.

Literatura

1. Giaccone G, Debruyne C, Felip E et al. Phase III study of adjuvant vaccination with Bec2/bacille Calmette-Guerin in responding patients with limited-disease small-cell lung cancer (European Organisation for Research and Treatment of Cancer 08971-08971B; Silva Study). *J Clin Oncol* 2005; 23(28): 6854–6864.
2. Nokihara H, Katakami N, Hida T. Phase I/II study of tecemotide cancer immunotherapy for Japanese patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2015; 33 (Suppl): abstr. 3036.
3. Butts C, Socinski MA, Mitchell PL et al. Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer (START): a randomized, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 15(1): 59–68. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70510-2.
4. Vansteenkiste J, Byoung-Chul C, Vanakesa T et al. MAGRIT, a double-blind, placebo controlled phase III study to assess the efficacy of the recMAGE-A3 + AS15 cancer immunotherapeutic as adjuvant therapy in patients with resected MAGE-A3-positive non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2014; 25 (Suppl 4): iv409.
5. Ramalingam S, Crawford J, Chang A et al. Talactoferrin alfa versus placebo in patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer (FORTIS-M trial). *Ann Oncol* 2013; 24(11): 2875–2880. doi:10.1093/annonc/mdt371.
6. Vesely MD. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol* 2011; 29: 235–271. doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101324.
7. Finn OJ. Immuno-oncology: understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl 8): viii6–viii9. doi: 10.1093/annonc/mds256.
8. Zatloukal P, Heo DS, Park K et al. Randomized phase II clinical trial comparing tremelimumab (CP-675,206) with best supportive care (BSC) following first-line platinum-based therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl 15): abstr. 8071.
9. Brahmer J, Reckamp K, Baas P et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(2): 123–135. doi: 10.1056/NEJMoa1504627.
10. Paz-Ares L, Horn L, Borghaei H et al. Phase III, randomized trial (CheckMate 057) of nivolumab (NIVO) versus docetaxel (DOC) in advanced non-squamous cell (non-SQ) non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2015; 33 (Suppl): abstr. LBA109.