

# Imunoterapie u bronchogenního karcinomu a její perspektivy

## Immunotherapy of Bronchogenic Carcinoma and Its Perspectives

Koubková L.

Pneumologická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

### Souhrn

Imunoterapie se stává další možnou alternativou v léčbě bronchogenního karcinomu. Jedná se o zcela odlišný způsob léčby nádorového onemocnění, který není zaměřený na samotný nádor, ale na imunitní systém. Povrchové antigeny přítomné na nádorových buňkách mohou být efektivním a specifickým léčebným cílem a strategie založená na protilátkách inhibujících kontrolní body imunitní reakce výrazně zlepšuje protinádorovou imunitní odpověď. Monoklonální protilátka blokující CTLA-4 (cytotoxický T lymfocytární antigen) a receptor PD-1 (protein programované buněčné smrti) a jeho ligand PD-L1 prokázaly klinickou účinnost a nivolumab (protilátka proti PD-1) byla schválena ve 2. linii léčby skvamózního nemalobuněčného karcinomu plic.

### Klíčová slova

bronchogenní karcinom – vakcíny – kontrolní body imunitní reakce

### Summary

Immunotherapy is becoming another possible alternative in the treatment of lung cancer. It is a completely different method of treating cancer which is not directed to the tumor itself, but to the immune system. Surface antigens present on tumor cells may be an effective and specific therapeutic targets and strategies based on antibodies inhibiting immune checkpoints significantly improves the anti-tumor immune response. Monoclonal antibody blocking CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen) and PD-1 receptor (protein programmed cell death) and its ligand PD-L1 showed clinical efficacy and nivolumab (anti-PD-1) was approved in 2<sup>nd</sup> line treatment squamous non-small cell lung cancer.

### Key words

bronchogenic carcinoma – vaccines – immune checkpoints

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

The author declares she 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. Leona Koubková**  
Pneumologická klinika  
2. LF UK a FN v Motole  
V Úvalu 84  
150 06 Praha 5  
e-mail: Leona.Koubkova@fnmotol.cz

Obdrženo/Submitted: 27. 7. 2015

Přijato/Accepted: 23. 10. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko20154577>

## Úvod

Bronchogenní karcinom je celosvětově onemocněním s vysokou incidencí a je nejčastější příčinou úmrtí ze všech zhoubných nádorů. V roce 2012 byla odhadována celosvětová incidence na 1,82 a mortalita na 1,6 milionu [1]. V době diagnózy se v 75–80 % případů jedná o onemocnění lokálně pokročilé či generalizované. Asi 85 % všech plicních karcinomů tvoří nemalobuněčný karcinom plic (non-small cell lung cancer – NSCLC). Navzdory léčebným snahám, při nepřítomnosti aktivujících EGFR mutací či ALK translokace je při konvenční chemoterapii průměrná doba přežití (overall survival – OS) 8–10 měsíců, pětileté OS je odhadováno na 4 %.

Imunoterapie nabízí zcela odlišný způsob léčby nádorového onemocnění, který není zaměřený na samotný nádor, ale na imunitní systém.

## Vakcíny

Před několika lety jako možnost protinádorové imunoterapie u NSCLC byly testovány vakcíny. Například studie fáze III MAGRIT byla zaměřena na **MAGE-A3** (melanoma-specific antigen A3), ve které byla vakcína podávána pacientům po radikální resekci NSCLC stadia IB, II a IIIA po adjuvantní chemoterapii, jejichž nádor byl MAGE-A3 pozi-

tivní [2]. V 3/2014 však bylo oznámeno, že studie nesplnila svůj primární cíl, prodloužení doby bez progresu (progression-free survival – PFS) nemoci v porovnání s placebem, a byla proto ukončena. Ve studii fáze III START dostávali pacienti lipoproteinovou vakcínu **L-BLP25 (Tecemotide)**, která indukuje imunitní odpověď na nádorové buňky exprimující MUC1 (mucinous glycoprotein-1 antigen) [3]. Vakcína byla podávána po konkomitantní či sekvenční chemoradioterapii, jestliže nebyla prokázána progresse onemocnění. Studie neprokázala signifikantní zlepšení OS, ale léčebný efekt byl patrný v podskupině s konkomitantní chemoradioterapií, kde bylo dosaženo zlepšení OS o 10,2 měsíce. V 9/2014 byl vzhledem k negativním výsledkům studie prováděné v Japonsku program vývoje Tecemotidu zastaven.

Neuspokojivé výsledky protinádorových vakcín mají řadu příčin. Jedna z nich je heterogenita cílových antigenů. Imunitní reakce proti jednomu antigenu postihne pouze část buněk.

Stěží mohou ovlivnit nádory pokročilé, imunitou tolerované, s vysoce heterogenní skladbou svých antigenů a obtížným průnikem tak vysokého počtu T buněk do nádoru. Rovněž kontrolní body imunitní reakce mohou inhibovat odpověď T buněk na tyto vakcíny a v bu-

doucnu se může jako výhodná ukázat kombinace těchto dvou léčebných modalit.

Jako další možnost se jeví vakcíny s využitím dendritických buněk zejména v kombinaci s jinou protinádorovou léčbou.

## Blokáda kontrolních bodů imunitní reakce

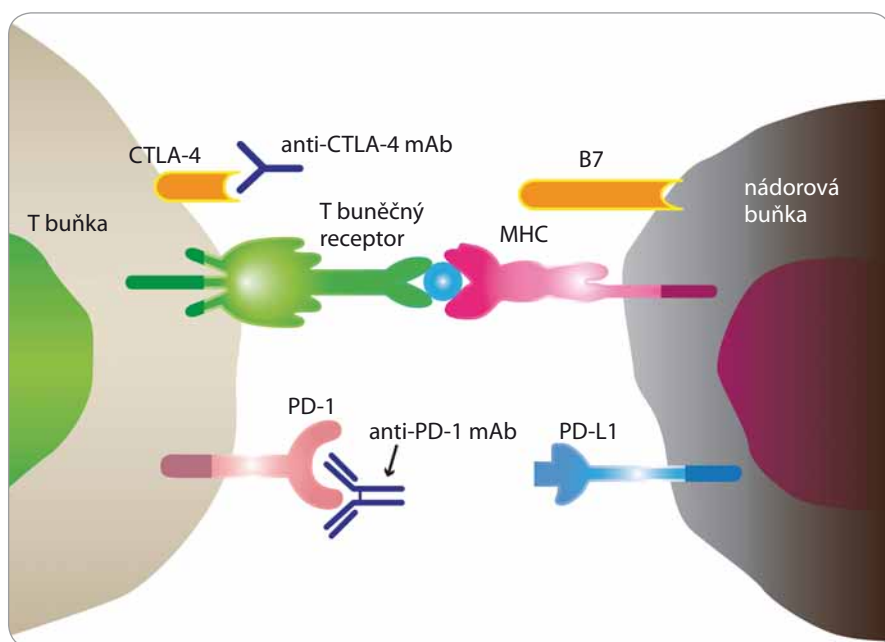
S poznáním kontrolních bodů imunitní reakce opět stoupl zájem o imunoterapii NSCLC (obr. 1). Molekula CTLA-4 byla identifikována v roce 1987 francouzskými vědci. Jedná se o proteinový receptor na povrchu T buněk. Ale až v roce 2010 byly uveřejněny povzbudivé výsledky s anti-CTLA-4 protilátkou u metastatického melanomu. Molekula PD-1 byla popsána japonskými biologů počátkem 90. let minulého století. Monoklonální protilátky blokující CTLA-4 a receptor PD-1 a jeho ligand PD-L1 prokázaly klinickou účinnost ve studiích časně fáze a nyní probíhá celá řada studií u NSCLC i malobuněčného karcinomu plic (small-cell lung cancer – SCLC). Nivolumab (protilátka proti PD-1) byla schválena ve 2. linii léčby skvamózního NSCLC.

## Anti-PD-1 protilátky

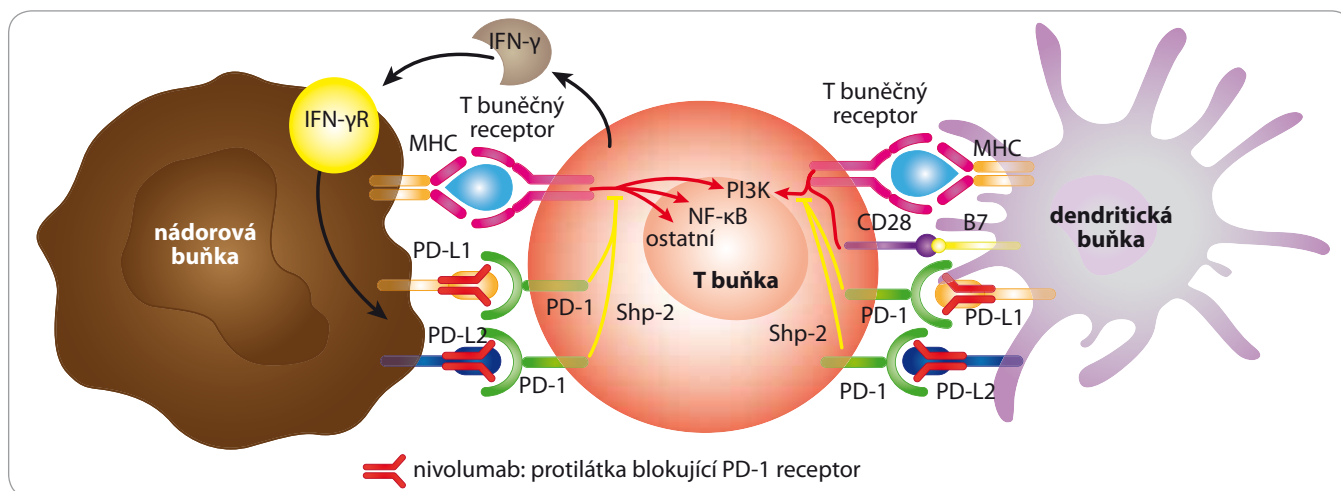
### Nivolumab

**Nivolumab** je plně humanizovaná IgG4 monoklonální protilátka proti PD-1 (obr. 2). V 12/2014 byl schválen FDA v USA pro léčbu inoperabilního či metastatického melanomu.

Ve studii fáze III CheckMate 017 byl nivolumab vs. docetaxel podáván 272 pacientům s pokročilým skvamózním NSCLC, kteří progredovali po předchozí léčbě platinovým dubletem. Nivolumab byl podáván v dávce 3 mg/kg každé dva týdny, docetaxel 75 mg/kg každé tři týdny. Primárním cílem studie bylo OS, sekundárním PFS a objektivní odpověď (objective response rate – ORR), efektivnost PD-L1 exprese (testování PD-L1 však nebylo podmínkou pro zařazení do studie). Studie splnila svůj primární cíl, OS byl statisticky významně lepší v rameni s nivolumabem (9,2 vs. 6,0 měsíce; HR 0,59; 95% CI 0,44–0,79;  $p = 0,00025$ ), rovněž PFS byly lepší v rameni s nivolumabem (HR 0,62),



Obr. 1. Kontrolní body imunitní reakce CTLA-4 a PD-1.


**Obr. 2. Mechanismus účinku nivolumabu.**

ORR v rameni s nivolumabem byl 20 %, s docetaxelem 9 %. S léčbou spojené nežádoucí účinky stupně 3–4 se v rameni s nivolumabem vyskytly v 7 %, s docetaxelem v 55 %, nebylo zaznamenáno žádné úmrtí v souvislosti s léčbou nivolumabem. Expres PD-L1 nebyla prognostickým ani prediktivním faktorem účinnosti (tab. 1) [4].

Na základě výsledku této studie byl nivolumab v 3/2015 schválen FDA pro léčbu pokročilého skvamózního NSCLC s progresí po léčbě platinovým dubletem.

Ve studii fáze III CheckMate 057 dostalo 582 pacientů s dříve léčeným pokročilým non-skvamózním NSCLC nivolumab 3 mg/kg každé dva týdny nebo docetaxel 75 mg/kg každé tři týdny. Nivolumab prokázal statisticky lepší OS (HR 0,73; 96% CI 0,59, 0,89;  $p = 0,00155$ ) a ORR (19,2 vs. 12,4 %;  $p = 0,0235$ ) ve srovnání s docetaxelem. Navíc doba trvání odpovědi byla signifikantně delší v rameni s nivolumabem (17,2 měsíce) než v rameni s docetaxelem (5,6 měsíce). Expres PD-L1 byla spojena s větší účinností nivolumabu a ukázala se jako jasný prediktivní faktor. S léčbou spojené nežádoucí účinky stupně 3–4 se v rameni s nivolumabem vyskytly v 10,5 %, s docetaxelem v 53,7 %, nebylo zaznamenáno žádné úmrtí v souvislosti s léčbou nivolumabem (tab. 2) [5].

Na letošním ASCO byla rovněž prezentována studie fáze I hodnotící účinnost a bezpečnost nivolumabu v mo-

**Tab. 1. Studie fáze III CheckMate 017.**

|   | <b>NIVO (n = 135)</b>       | <b>DOC (n = 137)</b> |
|---|-----------------------------|----------------------|
| medián OS, měsíce (95% CI)                    | 9,2 (7,3, 13,3)             | 6,0 (5,1, 7,3)       |
| 1leté OS, % (95% CI)                          | 42 (34, 50)                 | 24 (17, 31)          |
| střední doba trvání odpovědi, měsíce (rozsah) | nebylo dosaženo (2,9–20,5+) | 8,4 (1,4 ± 15,2+)    |
| medián PFS, měsíce (95% CI)                   | 3,5 (2,1, 4,9)              | 2,8 (2,1, 3,5)       |
| 1leté PFS, % (95% CI)                         | 21 (14, 28)                 | 6 (3, 12)            |

| <b>PD-1 exprese</b> | <b>NIVO (n)</b> | <b>DOC (n)</b> | <b>OS HR (95% CI)</b> |
|---------------------|-----------------|----------------|-----------------------|
| ≥ 1 %               | 63              | 56             | 0,69 (0,45, 1,05)     |
| < 1 %               | 54              | 52             | 0,58 (0,37, 0,92)     |
| ≥ 5 %               | 42              | 39             | 0,53 (0,31, 0,89)     |
| < 5 %               | 75              | 69             | 0,70 (0,47, 1,02)     |
| ≥ 10 %              | 36              | 33             | 0,50 (0,28, 0,89)     |
| < 10 %              | 81              | 75             | 0,70 (0,48, 1,01)     |

OS – celkové přežití, PFS – přežití bez progresse

**Tab. 2. Studie fáze III CheckMate 057.**

| <b>Účinnost opatření</b>                      | <b>NIVO (n = 292)</b>        | <b>DOC (n = 290)</b> |
|---|------------------------------|----------------------|
| medián OS, měsíce (95% CI)                    | 12,2 (9,7, 15,0)             | 9,4 (8,0, 10,7)      |
| 1leté OS, % (95% CI)                          | 50,5 (44,6, 56,1)            | 39,0 (33,3, 44,6)    |
| střední doba trvání odpovědi, měsíce (95% CI) | 17,1 (8,4–není odhadnutelný) | 5,6 (4,4–7,0)        |
| medián PFS, měsíce (95% CI)                   | 2,3 (2,2, 3,3)               | 4,2 (3,4, 4,9)       |
| 1leté PFS, % (95% CI)                         | 18,5 (14,1, 23,4)            | 8,1 (5,1, 12,0)      |

OS – celkové přežití, PFS – přežití bez progresse

noterapii v 1. linii léčby NSCLC stadia IIIB/IV. Byl podán 52 pacientům se skvamózním i non-skvamózním NSCLC, ORR byl 23 % (včetně čtyř kompletních odpovědí), medián OS byl 22,6 měsíce. Na léčbu odpověděli pacienti PD-L1 pozitivní i negativní, přičemž ORR byl vyšší u pacientů PD-L1 pozitivních [5]. Probíhá studie fáze III s nivolumabem vs. chemoterapie v 1. linii léčby u NSCLC stadia IV [6].

Ve studii fáze I/II CA209-032 [6] byl nivolumab podán samostatně nebo v kombinaci s ipilimumabem pacientům s recidivujícím SCLC. Pacienti nebyli selektováni podle stavu PD-L1. ORR při léčbě nivolumabem byl 15 % a při kombinaci s ipilimumabem 25 %, byly zaznamenány i dlouhodobé odpovědi, léčba byla dobře tolerována. Budou prezentovány aktualizované údaje o bezpečnosti, klinické účinnosti a analýze biomarkerů [7].

Probíhá ještě řada dalších studií s nivolumabem u NSCLC i SCLC.

#### **MK-3475, pembrolizumab**

MK-3475, pembrolizumab, je další plně humanizovaná IgG4 monoklonální protilátka proti PD-1. V 9/2014 byl schválen FDA v USA pro léčbu pokročilého melanomu pod obchodním názvem Keytruda®.

V 4/2015 byly publikovány výsledky studie fáze I KEYNOTE-001. Pembrolizumab v dávce 2 mg nebo 10 mg/kg každé tři týdny nebo 10 mg/kg každé tři týdny dostávalo 495 pacientů dříve léčených či bez předchozí léčby. ORR byl 19,4 %, medián OS byl 12 měsíců. Při expresi PD-L1 alespoň 50 % nádorových buněk byl ORR 45,2 %, medián OS nebyl dosažen. Léčba byla dobře tolerovaná, méně než 10 % pacientů mělo s léčbou spojené nežádoucí účinky stupně 3–4. Bylo zaznamenáno jedno úmrtí na pneumonitidu [8].

Je ukončen nábor pacientů do studie fáze II/III se dvěma dávkami MK-3475 vs. docetaxel u předléčených pacientů s NSCLC, kteří mají prokázanou pozitivitu PD-L1. Probíhají studie fáze III KEYNOTE-042 a KEYNOTE-024 porovnávající MK-3475 s chemoterapií na bázi platiny u dříve neléčených pacientů s pokročilým NSCLC. Probíhají nebo jsou plánované i další studie s léčbou pem-

brolizumabem v kombinaci s bevacizumabem, inhibitory tyrozinkinázy či ipilimumabem.

#### **Anti-PD-L1 protilátka MPDL3280A, atezolizumab**

MPDL3280A, atezolizumab, je protilátka namířená proti PD-L1. V roce 2013 byly prezentovány výsledky studie fáze I u předléčených pacientů s NSCLC. Výrazně lepší léčebná odpověď byla u pacientů s vysokou expresí PD-L1. Srovnatelné jsou výsledky u skvamózních a non-skvamózních NSCLC. Na letošním ASCO byla prezentována studie fáze II POPLAR porovnávající MPDL3280A s docetaxelem ve 2. a 3. linii léčby. Slibné výsledky korelovaly s PD-L1 expresí na tumor infiltrujících imunitních buňkách a/nebo nádorových buňkách [9]. Probíhají další studie včetně studií v 1. linii léčby u pacientů s PD-L1 pozitivním lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC. V plánu je i hodnocení kombinace s bevacizumabem ve studii fáze I.

#### **MEDI4736**

MEDI4736 je další humanizovaná IgG1 protilátka, která se váže na ligand PD-L1. Byla testována ve studii fáze I, probíhají studie fáze II a III, také v kombinaci s tremelimumabem (anti-CTLA-4 protilátka), v plánu je zahájení studie s adjuvantním podáním MEDI4736 u kompletně resektovaného NSCLC.

#### **BMS-936559**

BMS-936559 monoklonální protilátka proti PD-L1, která ve studiích fáze I prokázala aktivitu u řady solidních nádorů včetně NSCLC.

#### **Anti-CTLA-4 protilátka Ipilimumab**

Ipilimumab je humanizovaná IgG1 anti-CTLA-4 monoklonální protilátka, která působí jako selektivní inhibitor CTLA-4, antigenu asociovaného s cytotoxickými T lymfocyty. Prokázala již svou účinnost u pacientů s pokročilým melanomem (v roce 2011 FDA schválila ipilimumab pro léčbu inoperabilního nebo metastatického melanomu).

Ve studii fáze II u pokročilého NSCLC prokázala zlepšení intervalu PFS při podání s chemoterapií carboplatinu + pacli-

taxel. Očekávají se výsledky studie fáze III u pokročilého skvamózního NSCLC porovnávající carboplatinu + paclitaxel + placebo s carboplatinou + paclitaxelem + ipilimumabem. Rovněž probíhá i studie u SCLC.

#### **Tremelimumab**

Tremelimumab je humanizovaná IgG2 anti-CTLA-4 monoklonální protilátka. V současné době probíhá studie fáze Ib/II u pokročilého NSCLC v kombinaci s MEDI4736 (anti-PD-L1 protilátka) a gefitinibem a také u mezoteliomu pleury.

#### **Diskuze**

Výsledky studií ukazují, že imunitní odpověď může být rychlá a dlouhotrvající. Jednou aktivovaná protinádorová imunitní odpověď může mít potenciál dalšího pokračování, což naznačuje, že by nemuselo dojít k rozvoji sekundární rezistence, která je patrná u většiny protinádorové léčby. Ani tato léčba však není vhodná pro všechny pacienty. Ve studiích časně fáze u pacientů těžce předléčených byly zaznamenány odpovědi asi ve 20 %, což jsou povzbudivé výsledky v porovnání s odpovědí na standardní cytotoxickou léčbu u těchto pacientů, u nichž se odpověď pohybuje mezi 5 a 10 %. Rovněž povzbuzující v těchto studiích byla délka trvání odpovědi, která byla u některých pacientů jeden rok i více. Stále není objasněna otázka prediktivních biomarkerů. Míra exprese PD-L1 se zatím jeví jako nejspolehlivější prediktor pro odpověď na léčbu určitými inhibitory. Ukazuje se také, že exprese PD-L1 se může měnit během života nádoru a léčby. Rovněž nejsou známy klinické charakteristiky, které by nám pomohly vybrat vhodnou populaci pacientů pro tuto léčbu, i když odpovědi se zdají být vyšší u kuražů, u kterých je onemocnění spojeno s vyšším výskytem mutací a vyšším počtem nádorových antigenů, a nádor by tak mohl být lépe rozeznán imunitním systémem.

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 či k objevení se nových lézí, které mohou později regredovat. To vše je impulzem k tvorbě nových kritérií hodnocení léčebné odpovědi, tzv. immune-related response kriteria.

Dle publikovaných studií je tato léčba poměrně dobře tolerovaná, nežádoucí účinky bývají nejčastěji lehčího stupně (1–2). Nejčastěji se vyskytovala únava, snížení apetitu, průjem, nauzea, zácpa, kašel a dušnost, elevace jaterních enzymů, vyrážka, svědění. Musíme počítat i s výskytem toxicity na autoimunním podkladě, jako je pneumonitida, hepatitida, abnormality funkce štítné žlázy, kolidita. Tyto se však vyskytovaly vzácně. Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky odpovídaly na léčbu kortikosteroidy.

## Závěr

Ještě před několika lety byla efektivní imunoterapie bronchogenního karcinomu považována za nemožnou. Nyní ji již máme k dispozici a u některých pacientů překonává standardní léčbu jak

v efektivnosti, tak v kvalitě jejich života. V 3/2015 schválila FDA v USA nivolumab v léčbě 2. linie pokročilého skvamózního karcinomu a v 7/2015 byl schválen i v EU. V ČR je nyní dostupný v rámci specifického léčebného programu. Stále však zůstává řada nezdopovězených otázek. Je nutné objasnění prediktivních biomarkerů vedoucích k lepšímu výběru pacientů, kteří budou mít z imunoterapie prospěch. Dále pak otázka správného načasování imunoterapie, kombinace s konvenční léčbou, léčbou cílenou či kombinace jednotlivých imunoterapeutických modalit. Probíhají proto desítky studií, které by v budoucnosti měly pomoci tyto otázky objasnit.

## Literatura

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M et al (eds). GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [monograph on the Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Vansteenkiste J, Zielinski M, Linder A et al. Adjuvant MAGE-A3 immunotherapy in resected non-small-cell lung cancer: phase II randomized study results. *J Clin Oncol* 2013; 31(19): 2396–2403. doi: 10.1200/JCO.2012.43.7103.
3. Butts CA, Socinski MA, Mitchell P et al. START: a phase III study of L-BLP25 cancer immunotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31 (Suppl): abstr. 7500.
4. Spigel DR, Reckamp KL, Rizvi NA et al. A phase III study (CheckMate 017) of nivolumab (NIVO; anti-programmed death-1 [PD-1]) vs docetaxel (DOC) in previously treated advanced or metastatic squamous (SQ) cell non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2015; 33 (Suppl): abstr. 8009.
5. 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.
6. Gettinger SN, Hellmann MD, Shepherd FA et al. First-line monotherapy with nivolumab (NIVO; anti-programmed death-1 [PD-1]) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): safety, efficacy and correlation of outcomes with PD-1 ligand (PD-L1) expression. *J Clin Oncol* 2015; 33 (Suppl): abstr. 8025.
7. Antonia SJ, Bendell JC, Taylor MH et al. Phase I/II study of nivolumab with or without ipilimumab for treatment of recurrent small cell lung cancer (SCLC): CA209-032. *J Clin Oncol* 2015; 33 (Suppl): abstr. 7503.
8. Garon EB, Rizvi NA, Hui R et al. KEYNOTE-001 Investigators. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372(21): 2018–2028. doi: 10.1056/NEJMoa1501824.
9. Spira AI, Park K, Mazières J et al. Efficacy, safety and predictive biomarker results from a randomized phase II study comparing MPDL3280A vs docetaxel in 2L/3L NSCLC (POPLAR). *J Clin Oncol* 2015; 33 (Suppl): abstr. 8010.