

Současný stav a vyhlídky imunoterapie NSCLC

Libor Havel

Pneumologická klinika Thomayerovy nemocnice, Praha

Celosvětově představuje bronchogenní karcinom jednu z nejčastějších malignit. V průměru je každý rok diagnostikováno 1,8 milionu nových případů rakoviny plic a asi 1,6 milionu pacientů na plicní karcinom zemře. Kurativní léčba je možná pouze u časných stadií nemoci, která ale v praxi představují asi pětinu nových diagnóz. Převážná většina nemocných je diagnostikována s pokročilou chorobou a jsou léčeni s paliativním úmyslem. Hlavní léčebnou modalitou je systémová léčba, event. radioterapie. Imunoterapie je léčebnou možností, která pro boj s nádorem využívá schopností vlastního imunitního systému. Tato léčebná modalita prodělala v posledních letech pozoruhodný pokrok a od roku 2015 se stala součástí léčebných doporučení.

Klíčová slova: karcinom plic, imunoterapie, PD-1, PD-L1, CTLA-4, protinádorové vakcíny.

Present status and perspectives of immunotherapy in NSCLC

Lung cancer is one of the most common cancer worldwide. There are approximately 1.8 million of new lung cancer cases, and 1.6 million deaths by lung cancer. Cure can be achieved only in initial stages of disease, but these initial stages are found in one fifth of patients. Majority of patients are diagnosed with advanced disease and treated with palliative intent. The main therapeutic modality for these patients is a systemic therapy or in combination with radiotherapy. Immunotherapy is a novel approach using immune system itself and his ability to fight against cancer. This therapeutic approach showed a remarkable progress recently and become a part of therapeutic recommendations.

Key words: lung cancer, immunotherapy, PD-1, PD-L1, CTLA-4, anticancer vaccines.

Úvod

Přelom tisíciletí znamenal v pneumoonkologii zásadní zvrat. Základní typy doposud používaných léčebných modalit, tj. chirurgie, radioterapie a chemoterapie, byly v praxi rozšířeny o nové třídy léčiv. Do klinické praxe byla zavedena léčiva s novým mechanismem účinku, biologicky cílená léčba. Byly to tyrozinkinázové inhibitory účinné zejména u nemocných s mutacemi *EGFR* a *ALK*. To znamenalo zásadní zlepšení celkového přežívání léčených nemocných a stabilní posun mediánu celkového přežívání na cca 18–30 měsíců. V praxi je však tato léčba omezená jen v první linii na nemocné s prokázanou řídící mutací. Tyto mutace jsou však diagnostikovány pouze u 10–15 % pacientů.

Pro zbylých 85 % nemocných zůstává systémová chemoterapie i nadále hlavní léčebnou

modalitou, se všemi nevýhodami, které jsou s jejím používáním spojeny.

V posledním roce jsme v pneumoonkologii svědky nástupu zcela nového léčebného přístupu – imunoterapie. Tato léčba zcela mění zažitá léčebná dogmata. Veškeré dosud používané léky pro systémovou léčbu karcinomu plic měly jako svůj cíl vlastní nádorovou buňku, kterou dokázaly různými mechanismy ničit. Mechanismus účinku imunoterapie je zcela odlišný. Léky nejsou primárně cíleny na nádorovou tkáň. Cílem léčby je zvýšení protinádorové aktivity vlastního imunitního systému pacienta. Protinádorového účinku se tedy dosahuje až sekundárně aktivací imunitního systému.

Historie

Dlouhodobě neuspokojivé výsledky v léčbě plicního karcinomu vedly ke snaze o rozšíření

terapeutického spektra o léčiva s novými doposud nevyužívanými mechanismy účinku. Snaha využít schopností imunitního systému je však patrná již od 70. let minulého století.

Zkoušela se podpora imunitního systému použitím BCG vakcíny či aplikací cytokinů (interferon alfa, interleukin-2). Tyto snahy však končily neúspěchem (1, 2).

Současnost

Současnost je ve znamení končící éry protinádorových vakcín a nástupu nové éry blokátorů kontrolních bodů imunitních reakcí.

Jako příklad neúspěšných vakcinačních projektů nutno zmínit 2 největší vakcinační studie START a MAGRIT.

Studie START byla studie fáze III cílená na inoperabilní IIIA/IIIB stadium nemalobuněč-

ného karcinomu plic. Zařazení mohli být nemocní, kteří měli po indukční chemoradioterapii stabilizaci nemoci nebo objektivní odpověď. Indukční léčba musela obsahovat alespoň 2 cykly chemoterapie platinovým dubletem, dávka záření musela být alespoň 50 Gy. Zkoumanou vakcínou byl tecemotid, cílený nádorovými buňkami defektně exprimovaný mucin 1. Do studie bylo celkem zařazeno 1 513 nemocných, kteří měli po standardní léčbě chemoradioterapií stabilizaci nemoci nebo objektivní léčebnou odpověď. Zařazení mohli být nemocní léčení jak konkomitantní, tak i sekvenční radioterapií. Randomizováno bylo 1 006 pacientů do ramene s tecemotidem a 507 pacientů do ramene s placebem.

Celkové přežívání (OS) bylo 25,6 měsíce ve vakcinačním rameni a 22,3 měsíce v kontrolním rameni (HR 0,88, 95 % CI: 22,5–29,2, $p=0,123$). Primární cíl studie tedy dosažen nebyl. Významný rozdíl byl sledován pouze u nemocných léčených konkomitantní chemoradioterapií: 30,8 vs. 20,6 měsíce (HR 0,78, 0,64–0,95; $p=0,016$). U nemocných předléčených sekvenční chemoradioterapií 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; $p=0,38$) (3).

Přestože studie byla v primárním cíli OS negativní, na základě přesvědčivého rozdílu v 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 na japonské populaci, zastavena (4).

Studie MAGRIT byla dosud největší celosvětově provedená vakcinační studie fáze III. Jejím cílem bylo zjistit, zda adjuvantní podání recMAGE-A3+AS15 imunoterapeutika prodlužuje období bez přítomnosti nemoci (DFS). Hlavním vstupním kritériem byl radikálně resekovaný karcinom plic IB-IIIa klinického stadia, u kterého byla prokázána přítomnost melanocytárního antigenu A3 (MAGE-A3). 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; $p=0,7379$) (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 aktivaci signálních drah, které organismy využívají za fyziologických podmínek k regulaci intenzity imunitní odpovědi a 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 obnovení potlačené protinádorové imunity (6, 7). Na povrchu T-lymfocytů se nachází celá řada těchto receptorů, které můžeme rozdělit podle jejich funkce na receptory aktivační a inhibiční. V první fázi vývoje této lékové skupiny byly zkoušeny protilátky proti inhibičním receptorům CTLA-4 a PD-1.

Anti-CTLA-4

CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CD 152) je proteinový receptor, který funguje jako kontrolní bod imunity působící inhibicí imunitního systému. CTLA-4 se nachází na povrchu T lymfocytu a působí jako „vypínač“ jeho funkce po navázání na ligandy CD 80 nebo CD 86 na povrchu antigen-prezentujících buněk. Blokáda CTLA-4 s cílem zvýšit protinádorovou odpověď imunitního systému byla první v následné řadě blokátorů kontrolních bodů imunitních reakcí. Zatím byly testovány 2 látky – ticilimumab a ipilimumab.

Ticilimumab (tremelimumab)

Ticilimumab (nyní nazývaný tremelimumab) byl testován jako adjuvantní léčba u nemocných s pokročilým NSCLC, kteří neprogredovali po standardní léčbě platinovým dubletem. Primární cíl – prodloužení doby do progresu nemoci (PFS) po 3 měsících léčby – nebyl dosažen. V rameni s ticilimumabem byla zjištěna objektivní léčebná odpověď u 4,8 % pacientů (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 durvalumabem. 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). V léčbě karcinomu plic byl testován u metastatického epidermoidního karcinomu. CA184–104 je studie fáze III testující účinnost ipilimumabu u pokročilého epidermoidního plicního karcinomu při standardní chemoterapii paclitaxel+karboplatina. Primárním cílem je celkové přežití nemocných. Výsledky studie doposud nebyly publikovány (9).

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. Blokáci vazby PD-1 na jeho ligand PD-L1 exprimovaný na nádorových buňkách je možno provést příslušnou protilátkou vázající se buď na PD-1, nebo na PD-L1. V současnosti testované PD-1 inhibitory zastupují nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, AMP-224 a AMP 514. Nivolumab a pembrolizumab se v indikaci léčby NSCLC po selhání chemoterapie již přesunuly z fáze klinických testů do klinické praxe. Mezi testované PD-L1 inhibitory se řadí atezolizumab, durvalumab, avelumab a BMS-936559.

CheckMate 017

Byla první studie, která prokázala účinnost nivolumabu. Primárním cílem studie bylo zhodnotit celkové přežití nemocných s pokročilým epidermoidním plicním karcinomem po selhání předchozí chemoterapie založené na platině. Hodnotila se monoterapie anti PD-1 protilátky nivolumabu podávané v dávce 3 mg/kg á 2 týdny. V kontrolním rameni byla použita léčba docetaxelem 75 mg/m² má 3 týdny. Střední doba přežití byla 9,2 měsíce v rameni s nivolumabem oproti 6,0 měsícům v kont-

rolním 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 (10).

CheckMate 057

CheckMate 057 byla paralelně probíhající, podobně designovaná studie jako studie CheckMate 017. Primárním cílem studie bylo zhodnotit celkové přežití nemocných s pokročilým neskvamózním nemalobuněčným plicním karcinomem po selhání předchozí chemoterapie založené na platině. Porovnávala se účinnost nivolumabu v dávce 3 mg/kg á 2 týdny oproti docetaxelu v dávce 75 mg/m² á 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 míře PD-L1 exprese. Tento rozdíl je nejspíše vysvětlitelný odlišnou etiopatogenezí obou hlavních typů NSCLC, kdy chemickou karcinogenezi indukovaný epidermoidní karcinom s velkým množstvím mutací představuje díky své větší genetické odlišnosti pro T-lymfocyty „lákavější cíl“ (11).

Keynote 001

Je studie fáze 1, do které bylo m.j. zařazeno 495 nemocných s nemalobuněčným karcinomem plic. Primárním cílem bylo analyzovat bezpečnost, profil nežádoucích účinků a protinádorovou aktivitu pembrolizumabu. Použité dávkování pembrolizumabu bylo 2 mg/kg á 3 týdny nebo 10 mg/kg á 3 týdny, nebo 10 mg/kg á 2 týdny. Objektívni léčebné odpovědi bylo dosaženo u 19,4 % nemocných. Medián trvání léčebné odpovědi byl 12,5 měsíce. Medián PFS byl 3,7 měsíce, medián celkového přežití byl 12,0 měsíce. U nemocných s expresí-L1 ve vzorku nádorové tkáně více než 50 % bylo dosaže-

no 45,2 % léčebných odpovědí, medián času do progresu byl 6,3 měsíce. Medián celkového přežití nebyl dosažen. Na základě těchto dat byl pembrolizumab registrován k léčbě NSCLC v říjnu 2015 (12).

Keynote 010

Je recentně publikovaná studie fáze 2/3, do které bylo zařazeno 1 034 nemocných s předlčeným nemalobuněčným karcinomem plic, u kterých byla zjištěna alespoň 1 % PD-L1 pozitivita. Nemocní byli randomizováni 1:1:1 k léčbě pembrolizumab 2 mg/kg vs. pembrolizumab 10 mg/kg vs. docetaxel 75 mg/m² á 3 týdny. Medián přežití byl 10,4 měsíce pro pembrolizumab 2 mg/kg vs. 12,7 měsíce pro pembrolizumab 10 mg/kg vs. 8,5 měsíce pro docetaxel. OS byl signifikantně delší pro pembrolizumab 2 mg/kg vs. docetaxel (HR 0,71, 95 % CI: 0,58–0,88; $p = 0,0008$) i pro pembrolizumab 10 mg/kg vs. docetaxel (0,61, 0,49–0,75; $p < 0,0001$). Medián PFS byl 3,9 měsíce pro pembrolizumab 2 mg/kg; 4,0 měsíce pro pembrolizumab 10 mg/kg a 4,0 měsíce pro docetaxel. U nemocných s PD-L1 expresí alespoň 50 % bylo celkové přežití signifikantně delší pro pembrolizumab 2 mg/kg vs. docetaxel (medián 14,9 měsíce vs. 8,2 měsíce; HR 0,54, 95 % CI: 0,38–0,77; $p = 0,0002$) i pro pembrolizumab 10 mg/kg vs. docetaxel (17,3 měsíce vs. 8,2 měsíce; 0,50, 0,36–0,70; $p < 0,0001$). Výskyt nežádoucích příhod stupně 3–5 byl méně častý u nemocných léčených pembrolizumabem (13 % vs. 16 % vs. 35 %). Tato data dále podpořila správnost registrace pembrolizumabu pro léčbu předlčených nemocných s PD-L1 pozitivními nádory (13).

Budoucnost

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 neužitečné. Rok 2015 však představuje milník v imunoterapii bronchogenního karcinomu. Pozitivní klinické studie dokladující prodloužení přežití při použití nivolumabu a pembrolizumabu ve srovnání se standardní chemoterapií v druhé 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 plicního karcinomu nemalobuněčného i malobuněčného. Testována je účinnost jak v první, tak i ve vyšších liniích u metastatické nemoci. Testují se protilátky jak proti PD-1, tak proti PD-L1. V kombinaci s chemoradioterapií u III. klinického stadia se imunoterapie testuje jako udržovací léčba po dokončení standardní chemoradioterapie. 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). Zajímavé též bude využití pozitivně působících signálních molekul na T-lymfocytech, kupř. OX 40.

Vyřešit také bude nutno roli PD-L1 exprese jako použitelného biomarkeru. Současná situace je nepřehledná. Různí výrobci léků používají různé diagnostické systémy pracující s odlišnými detekčními protilátkami. Nevyřešena je též vlastní definice „PD-L1 pozitivního“ pacienta. Není definován diagnostický práh pro množství PD-L1 pozitivních buněk v nádoru. V důsledku toho je proto obtížné porovnávat terapeutickou účinnost jednotlivých preparátů. Do budoucna bude nezbytné ujednotit diagnostickou metodologii. Bude také nutné vyjasnit, zda je pro diagnostiku použitelný i archivální vzorek tumoru či zda je v každém případě nutná rebiopsie tumoru. Dosavadní výsledky se kloní spíše pro druhou variantu. A vyvstávají další otázky: provádět rebiopsii z primárního nádoru či z progredujících metastáz. Co když nové léze biopsii dostupné nebudou?

Zdá se tedy, že stojíme na prahu zcela nové éry léčby bronchogenního karcinomu. Mnoho otázek zatím zůstává nezodpovězeno. Dosavadní zkušenosti naznačují, že budoucnost však pravděpodobně nespočívá v monoterapii imunomodulačně působícími látkami. Optimálních výsledků bude spíše dosaženo jejich kombinací se stávajícími léčebnými modalitami.

LITERATURA

1. Einhorn LH, Bond WH, Hornback N. Long-term results in combined-modality treatment of small cell carcinoma of the lung. *Semin Oncol*. 1978; 5(3): 309–313.
2. Jansen RL, Slingerland R, Goey SH, Franks CR, Bolhuis RL, Stoter G. Interleukin-2 and interferon-alpha in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Immunother* (1991). 1992; 12(1): 70–73.
3. Butts Ch, Socinski MA, Mitchell PL, Thatcher N, Havel L, et al. Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer (START): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2014; 15(1): 59–68.
4. 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* 33, 2015; (Suppl; abstr 3036).
5. Vansteenkiste J, Byoung-Chul Ch, Vanakesa T, DePas T, Zielinski M, Kim MS, Jassem J, Yoshimura M, Dahabreh J, Nakayama H, Havel L, Kondo H, Mitsudomi T, Zarogoulidis K, Gladkov O, Spiessens B, Brichard V, Debruyenne Ch, Therasse P, Altorki N. MAGRIT, a double-blind, placebo controlled Phase III study to assess the efficacy of the recMAGE-A3 + A515 cancer immunotherapeutic as adjuvant therapy in patients with resected MAGE-A3-positive non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2014: Suppl. 4.
6. Finn OJ. Immuno-oncology: understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer. *Ann Oncol* 2012; 23(Suppl 8): viii6–viii9.
7. Vesely MD. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev. Immunol*. 2011; 29: 235–71.
8. Zatloukal P, Heo DS, Park K, et al. Randomized phase II clinical trial comparing tremelimumab (CP-675,206) with best supportive care following first-line platinum-based therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer; 2009. *J Clin Oncol* 27: 15s, 2009 (Suppl; abstr 8071).
9. Reck M, Haolan Lu H, Gribkoff G, Maier S. CA184–104: Randomized, multicenter, double-blind, phase III trial comparing the efficacy of ipilimumab (Ipi) with paclitaxel/carboplatin (PC) versus placebo with PC in patients (pts) with stage IV/recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC) of squamous histology. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr TPS7611).
10. Brahmer J, Reckamp K, Baas P, Crinò L, Eberhardt W, Poddubskaya E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, Arén Fronteira O, Havel L, Steins M, Garassino MC, Aerts JG, Domine M, Paz-Ares L, Reck M, Baudelet Ch, Harbison ChT, Les-tini B, Spigel D. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer May 31, 2015 DOI: 10.1056/
11. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhäufel M, Arrieta O, Burgio MA, Fayette J, Lena H, Poddubskaya E, Gerber DE, Gettinger SN, Rudin CM, Rizvi N, Crinò L, Blumenschein GR Jr, Antonia SJ, Dorange C, Harbison CT, Graf Finckenstein F, Brahmer JR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Oct 22;373(17):1627–39. doi: 10.1056/NEJMoa1507643. Epub 2015 Sep 27.
12. Garon E, Rizvi N, Hui R, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer: *N Engl J Med* 2015; 372: 2018–2028.
13. Herbst R, Baas P, Dong-Wan K, Felip E, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015.