Renescence imunoterapie v léčbě nádorů ledvin

Tomáš Büchler

Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

Renální karcinom (RCC) je tradičně považovaný za imunogenní malignitu. Navzdory tomu většina dosavadních imunoterapeutických strategií přinášela nemocným s generalizovaným nádorem jen malý prospěch. Nová generace imunoterapeutických léků, zejména ze skupiny checkpoint inhibitorů, ovšem v některých klinických situacích prokázala superioritu oproti standardní cílené léčbě při relativně nízké toxicitě.

Klíčová slova: karcinom ledviny, imunoterapie, nivolumab, biologická léčba.

Renaissance of immunotherapy in treating kidney cancer

Renal cell carcinoma (RCC) has traditionally been considered an immunogenic malignancy. Despite this, the majority of existing immunotherapeutic strategies have brought only little benefit to patients with a generalized tumour. In some clinical settings, however, a novel generation of immunotherapeutic drugs, particularly those from the group of checkpoint inhibitors, has shown superiority over standard targeted therapy, while having relatively low toxicity.

Key words: renal cell carcinoma, immunotherapy, nivolumab, biological therapy.

Úvod

U metastatického renálního karcinomu (mRCC) jsou již dlouho známé ojedinělé případy nemocných, u nichž došlo k spontánní regresi nádoru s následným dlouhým přežitím. Podkladem tohoto příznivého vývoje onemocnění jsou s vysokou pravděpodobností imunitní mechanismy. Relativně vysoká imunogenita RCC vyplývá z jeho molekulární patogeneze. V ní hraje významnou roli snížení exprese nebo funkce proteinu Von-Hippel Lindau (VHL) způsobené inaktivační mutací nebo hypermetylací promotoru. Dysfunkci VHL lze nalézt u 83 % všech případů RCC a u 88 % případů světlebuněčného RCC. Abnormality VHL zvyšují expresi specifických nádorových antigenů. Dalším důsledkem dysfunkce VHL jsou zvýšené hladiny cytokinů skupiny VEGF (vascular endothelial growth factor), které se podílí na imunosupresivním nádorovém mikroprostředí.

Základní léčebnou modalitou metastatického renálního karcinomu je v současnosti cílená

(biologická) léčba zaměřená na klíčové dráhy angiogeneze a buněčného metabolismu, tedy na dráhu VEGF nebo na regulační komplex zodpovídající za metabolickou a proliferativní aktivitu buňky zvaný mammalian target of rapamycin (mTOR). Přestože se mRCC tradičně považuje za imunitně ovlivnitelný nádor, průlom v imunoterapii nastal až v posledních letech.

Starší imunoterapeutické strategie

Cytokiny

Imunoterapie cytokiny interferon- α (IFN- α) a interleukin-2 (IL-2) se v léčbě metastatického renálního karcinomu používala od 80. let 20. století. Nízké dávky cytokinů prodlužují přežití pacientů s příznivými prognostickými faktory, ale nemají kurativní potenciál. Na druhou stranu terapie vysokodávkovaným IL-2 u malé části nemocných navodí dlouhodobou kompletní remisi. Širší využití těchto léčebných postupů v praxi

narazilo na jejich nepredikovatelnost, vysokou cenu a hlavně vysokou morbiditu a mortalitu spojenou s léčbou.

V době nástupu cílené léčby proti VEGFR a mTOR byla léčba cytokiny opuštěna, s výjimkou jejich indikace v kombinaci s monoklonální protilátkou proti VEGF bevacizumabem.

Nedostatečný účinek nespecifické imunoterapie se vysvětluje příliš širokou aktivací imunitního systému, kdy se vedle protinádorových mechanismů aktivují také ty imunitní procesy, které naopak růst nádoru podporují. Mezi ně patří například aktivace regulačních T lymfocytů nebo snížení počtu cirkulujících myeloidních a plasmacytoidních dendritických buněk.

Buněčná imunoterapie

Nejpropracovanějšími protokoly využíající celulární imunitu byly u mRCC alogenní transplantace krvetvorných buněk a ex vivo expanze a reinfuze lymfocytů infiltrujících nádor (tumor-infiltrating lymphocytes, TIL). Alogenní

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., tomas.buchler@ftn.cz
Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha
Videňská 800, 140 59 Praha

Cit. zkr: Onkologie 2017; 11(1): 8–10
Článek přijat redakcí: 30. 11. 2016
Článek přijat k publikaci: 6. 1. 2017

Tab. 1. Nejčastější nežádoucí účinky všech stupňů závažnosti nivolumabu a everolimu s výskytem vyšším než 10 % (4)

Nivolumab	únava 33 % nauzea 14 % pruritus 14 %	průjem 12 % anorexie 12 % exantém 10 %
Everolimus	únava 34 % nauzea 17 % pruritus 10 % průjem 21 % anorexie 21 % exantém 20 % kašel 19 % anémie 24 % dušnost 13 %	periferní otoky 14 % pneumonitida 15 % mukositida 19 % dysgeusie 13 % hyperglykemie 12 % stomatitida 29 % hypertriglyceridemie 16 % epistaxe 10 %

Obr. 1a, b. Výsledek léčby nivolumabem u 74leté nemocné s metastatickým renálním karcinomem. CT snímky hrudníku prokazující regresi mediastinální lymfadenopatie po 3 měsících léčby nivolumabem. U pacientky předtím došlo k progresi na tyrozinkinázovém inhibitoru pazopanibu a mTOR inhibitoru everolimu. Obrazovou dokumentaci poskytla prim. MUDr. J. Votrubová, CSc., Radiodiagnostické oddělení Thomayerovy nemocnice

transplantace se zkoumala na relativně malých souborech nemocných a výsledky byly podobné jako u vysokodávkovaného IL-2: těžká toxicita

a malá skupina nemocných s dlouhodobým pro-
fitem z léčby. TIL byly zkoušeny v randomizované studii. Z resekátu nádoru se lymfocyty neselektiv-

ně expandovaly pomocí IL-2 a poté se podávaly pacientům. Nemocní v kontrolní skupině dostali placebovou infuzi, ale v obou ramenech byl aplikován také IL-2 ve středních dávkách. Podání TIL nezlepšilo přežívání ani nepřineslo zmenšení nádoru oproti kontrolní léčbě IL-2 samotným (1). Tyto imunoterapeutické strategie byly tudíž opuštěny.

Nové imunoterapeutické strategie

Protilátky proti CTLA-4

Koinhibiční receptor CTLA-4 má klíčovou úlohu v periferní toleranci T buněk pro normální i nádorem asociované antigeny. Blokáda CTLA4 může vést k obnovení protinádorové reaktivity imunitního systému a regresi nádorů u některých pacientů.

Protilátka proti CTLA-4 ipilimumab je zaměřená zejména proti regulačním T-lymfocytům a již dnes je standardem v terapii melanomu. V indikaci mRCC v malé studii fáze II dosáhlo parciální regresi jen 10 % pacientů (6/61), ale až u 33 % nemocných se vyskytla imunitní toxicita stupňů 2–4 a dva pacienti zemřeli na střevní perforaci (2). Velké randomizované studie s ipilimumabem z tohoto důvodu neproběhly, zkouší se ale jeho kombinace s anti-PD-1 léky.

Protinádorové vakcíny

Cílem aplikace protinádorových vakcín je navodit dlouhodobou specifickou protinádorovou imunitu. Jejich léčebný potenciál se však u mRCC zatím nepotvrdil. V randomizované studii fáze 3 IMPRINT byla zkoumána polypeptidová vakcína nazvaná IMA901. Stimulaci imunitní odpovědi měla napomoci komedikace cyklofosfamidem a G-CSF. V obou ramenech studie byl podáván sunitinib. Protože se jednalo o vakcínu optimalizovanou pro histokompatibilní antigen (HLA) A02, většina nemocných se na účast ve studii nekvalifikovala – nosičů tohoto znaku je totiž v populaci asi 30 %. Medián OS dosáhl 33,17 měsíce v rameni sunitinib + IMA901 a nebyl dosažen v rameni se samotným sunitinibem (HR 1,34, 95% CI 0,96–1,86, $p = 0,087$). Pacientům tedy vakcinace delší přežití nepřinesla (3).

Protilátky proti PD-1/PD-L1 – výsledky klinických studií

Největší počet klinických studií u mRCC i jiných nádorů zkoumá antagonisty receptoru

programmed death (PD)-1 a jeho ligandu PD-L1. Inaktivace receptoru PD-1 nebo jeho ligandu PD-L1 zvyšuje aktivitu efektorových T-buněk, NK (natural killer) buněk v nádorech a tkáních a také produkci protilátek.

V roce 2015 byly zveřejněny výsledky randomizované studie fáze III CheckMate-025, která srovnávala nivolumab s everolimem u nemocných s progresí na anti-VEGF léčbě (4). Do této randomizované studie bylo zařazeno 821 pacientů se světlebuněčným mRCC. V experimentálním rameni byli pacienti léčeni nivolumabem (3mg/kg á 2 týdny). Kontrolní skupina dostala standardní léčbu druhé a vyšší linie v podobě inhibitoru mTOR everolimu 10 mg denně. Primárním sledovaným ukazatelem byla doba celkového přežití (OS).

V roce 2016 byla na konferenci ESMO zveřejněna aktualizace této studie. Podle této aktualizace z listopadu 2016 činil medián celkového přežití 26,0 měsíce v rameni s nivolumabem a 19,7 měsíce v rameni everolimem (HR 0,73, 95% CI 0,61–0,88, $p = 0,0006$) (5). Mediány přežití bez progresse (PFS) se nelišily, což je výsledek opakující se napříč studiemi s novou imunoterapií. Neprokázalo se, že by exprese PD-L1 predikovala úspěch anti-PD-1 léčby.

Protilátky proti PD-1/PD-L1 – bezpečnost a toxicita

Toxicita nivolumabu byla přijatelná – nežádoucí účinky 3. nebo 4. stupně závažnosti

související s léčbou se vyskytly u 19 % pacientů užívajících nivolumab (nejčastěji únava, 2 %) a u 37 % pacientů užívajících everolimus (nejčastěji anémie, 8 %) (tabulka 1) (4). Podle aktualizace z roku 2016 se jako první objevovaly nejdříve jatrní nežádoucí účinky, následované kožními a gastrointestinálními (5).

Analýza kvality života pacientů léčených ve studii CheckMate-025 ukázala, že léčba nivolumabem zlepšovala kvalitu života (QoL) ve srovnání s everolimem a toto zlepšení bylo rychlé a trvalé. Medián doby do zlepšení QoL byl kratší u pacientů, kteří dostávali nivolumab (4,7 měsíce) než u pacientů v rameni everolimu (medián nedosažen) (6).

Klinické zkušenosti ukazují, že terapie nivolumabem je u většiny nemocných dobře tolerována. Charakter toxicity se liší od nežádoucích účinků, na něž jsme zvyklí při podávání tyrozinkinázových inhibitorů a inhibitorů mTOR. Zatímco u klasických cílených léků je pravidlem trvalá toxicita fluktuující úrovně (zejména mukosita, průjem, nevolnosti, nechutenství, únava a kožní projevy), u checkpoint inhibitorů je „každodenní“ toxicita velmi nízká. Na druhou stranu se u malého počtu nemocných léčených checkpoint mohou objevit závažné, potenciálně fatální komplikace následkem aktivace autoimunitních mechanismů. Patří mezi ně například pneumonitida, kolitida, hepatitida, nefritida nebo hypofysitida. Protože si léčba

těchto komplikací vyžaduje rychlou diagnózu a správnou léčbu, snad ještě více než u jiných biologických léků je zde důležitá centralizace péče.

Závěr

V současnosti probíhá velký počet studií zaměřených na různé imuno-onkologické léčebné postupy, zejména anti-PD-1/PD-L1 léky v monoterapii i v kombinacích. V příštím roce se očekávají první výsledky pro režimy atezolizumab/bevacizumab a nivolumab/ipilimumab. Řada těchto léků se zkouší i v neoadjuvanci a adjuvanci ke snížení rizika recidivy. Právě imunoterapie je atraktivní adjuvantní strategií kvůli své nízké toxicitě a dlouhodobému účinku přetrvávajícímu pravděpodobně i po ukončení podávání léku.

Odpovědi na některé zásadní otázky imunoterapie mRCC se nejspíše dozvíme v blízké budoucnosti – zejména zda lze pomocí imunoterapie navodit trvalé kompletní remise (= vyléčení) a zda jejich účinek překoná dosavadní léčebný standard, tedy tyrozinkinázové inhibitory angiogeneze a inhibitory mTOR. Důležité bude, které z léků se prosadí v klinické praxi ve velmi konkurenčním prostředí, a v neposlední řadě to, jak budou tyto nové typy léčby hrazeny v rámci systémů veřejného pojištění.

Podpořeno MZ ČR – RVO

Thomayerova nemocnice – TN 0064190.

LITERATURA

1. Figlin RA, Thompson JA, Bukowski RM, et al. Multicenter, randomized, phase III trial of CD8(+) tumor-infiltrating lymphocytes in combination with recombinant interleukin-2 in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2521–2529.
2. Yang JC, Hughes M, Kammula U, et al. Ipilimumab (anti-CTLA4 antibody) causes regression of metastatic renal cell cancer associated with enteritis and hypophysitis. *J Immunother* 2007; 30: 825–830.
3. Rini BI, Stenzl A, Zdrojowy R, et al. IMA901, a multi-peptide

cancer vaccine, plus sunitinib versus sunitinib alone, as first-line therapy for advanced or metastatic renal cell carcinoma (IMPRINT): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1599–1611.

4. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373: 1803–1813.

5. Plimack ER, Motzer RJ, Escudier B, et al. Two-year Efficacy and Safety Update: Phase III CheckMate 025 Study of Nivolumab

vs. Everolimus in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma (aRCC). 2016 NCRI Cancer Conference. <http://abstracts.ncri.org.uk/abstract/two-year-efficacy-and-safety-update-phase-iii-checkmate-025-study-of-nivolumab-vs-everolimus-in-patients-with-advanced-renal-cell-carcinoma-arcc/>

6. Cella D, Grünwald V, Nathan P, et al. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma given nivolumab versus everolimus in CheckMate 025: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 994–1003.