

Pokrok v imunoterapii malígneho melanómu a karcinómu pľúc inhibítormi imunitných kontrolných bodov

MUDr. Robert Godál

Národný onkologický ústav, Bratislava

V poslednom desaťročí nastal prelom v terapeutickom využití imunitného systému pacienta v liečbe solídnych tumorov. Terapeutickými protilátkami proti CTLA4 a PD1 receptorom, ktoré blokujú prenos imunosupresívneho signálu na cytotoxické T lymfocyty, boli dosiahnuté klinicky významné remisie a stabilizácie viacerých typov pokročilých nádorových ochorení. Tieto remisie a stabilizácie ochorenia majú reálnu klinickú hodnotu pre pacienta, keďže bývajú dlhodobé. Dokonca sa predpokladá kuratívny potenciál týchto remisii. Na rozdiel od paliatívnej chemoterapie, ktorá často dosahuje sporný klinický benefit krátkodobého predĺženia prežívania za cenu závažných nežiaducich účinkov, ich výskyt pri CTLA4 a PD1 blokátoroch je podstatne nižší.

V roku 2011 kontrolný úrad liečiv Spojených štátov FDA schválil používanie terapeutickú protilátku ipilimumab, ktorá blokuje CTLA4 receptor, v liečbe metastatického malígneho melanómu. V roku 2014 to boli terapeutické protilátky proti PD1 receptoru pembrolizumab a nivolumab v metastatickom melanóme. Následne bola terapeutická účinnosť protilátok blokujúcich PD1 signálnu dráhu dokázaná aj pri iných pokročilých nádorových ochoreniach, ako sú nemalobunkový karcinóm pľúc, karcinóm obličky, karcinóm močového mechúra, Hodgkinov lymfóm, epidermoidný karcinóm hlavy a krku a MSI pozitívny kolorektálny karcinóm a ďalšie nádory.

Kľúčové slová: malígný melanóm, karcinóm pľúc, CTLA4 a PD1 receptory

Progress in immunotherapy of malignant melanoma and lung carcinoma by immune checkpoint inhibitors

There has been a breakthrough in the therapeutic use of a patient's own immune system in the treatment of solid tumors in the past decade. CTLA4 and PD1 receptors blocking therapeutic antibodies that are blocking the transmission of immunosuppressive signal to cytotoxic T lymphocytes achieved clinically meaningful remissions and stabilization of several types of advanced cancer. These remissions and disease stabilization have a real clinical value for the patient, as they are long-lasting. Even the curative potential of these remissions is anticipated.

Unlike palliative chemotherapy, which often achieves the clinically controversial benefit of short-term survival at the cost of serious adverse events, the incidence of serious adverse events associated with this immunotherapy is substantially lower. In 2011, the US Food and Drug Administration (FDA) approved the use of the therapeutic antibody ipilimumab that blocks the CTLA4 receptor in the treatment of metastatic malignant melanoma. In 2014, the therapeutic antibodies against the PD1 receptor pembrolizumab and nivolumab were approved in the treatment of metastatic melanoma. Subsequently, the therapeutic efficacy of antibodies blocking PD1 signaling pathway was also demonstrated in other advanced cancers such as non-small cell lung cancer, renal cancer, bladder cancer, Hodgkin's lymphoma, epidermoid head and neck cancer and MSI positive colorectal carcinoma.

Key words: malignant melanoma, lung cancer, CTLA4 a PD1 receptors

Onkológia (Bratisl.), 2018;13(2):94-100

Úvod

Imunitný systém človeka predstavuje silný a komplikovaný systém, ktorý je schopný rozpoznať a eliminovať cudzie „nie vlastné“ antigény. Viac ako 100 rokov sa predpokladalo, že malígne tumory sú imunogénne, čo znamená, že exprimujú neoantigény, ktoré je autológny imunitný systém schopný rozpoznať ako cudzie a indukovať efektívnu klinickú odpoveď.

V roku 1909 Paul Ehrlich publikoval hypotézu, že imunitný systém je schopný potlačiť vznik a rast karcinómov. Predpokladal, že vzhľadom na dĺžku ľudského života by sa inak nádory

vyskytovali s veľkou frekvenciou. Týmto začalo storočie o spornej diskusii o imunologickej kontrole nádorových ochorení. O 50 rokov neskôr Burnet a Thomas v sedemdesiatych rokoch navrhli koncept imunitného dohľadu nad rozvojom rakoviny (cancer immune surveillance) alebo schopnosti imunitného systému spontánne rozpoznať špecifické antigény pre tumor a indukovať cytotoxickú odpoveď prostredníctvom antigén špecifických protinádorových CD8⁺ T lymfocytov (1). Táto spontánna imunitná odpoveď napokon môže zlyhať (tumor immune escape) z viacerých dôvodov, čo

vedie ku klinickej manifestácii nádorového ochorenia. Jednou z možností je aktivácia imunosupresívnych dráh alebo signálnych dráh kontrolných imunitných bodov (immune checkpoint pathways) v mikroprostredí tumorov.

Do roku 2005 chýbal vedecký dôkaz existencie klinicky efektívnej imunitnej odpovede proti malígnym nádorom u ľudí. V tomto roku Galon et al. (2) poskytli dôkaz o existencii efektívnej T bunkovej imunitnej odpovedi vo vývoji kolorektálneho karcinómu.

Koncept imunitného dohľadu nad rozvojom rakoviny (cancer immunosur-

veillance) sa vyvinul do teórie imunoeditácie nádorov (cancer immunoediting theory), ktorá komplexnejšie opisuje vzťah medzi nádorovými bunkami a bunkami imunitného systému. Táto teória opisuje nielen proces rozpoznania a eliminácie nádoru, a tým prevencie rozvoja malígneho nádoru, ale aj vplyv buniek imunitného systému na vývoj biologického charakteru nádoru (3, 4). Podkladom sú početné vedecké objavy za posledných 15 rokov (5, 6). Táto teória predstavuje teoretickú bázu rozvoja súčasných úspešných imunoterapeutických stratégií.

Teória imunoeditácie nádorov pozostáva z troch fáz, ktoré opisujú vývoj vzťahov medzi nádorovou bunkou na jednej strane a bunkami vrodenej imunity, získanej imunity a mikroprostredia nádoru na strane druhej (5, 6).

Prvá fáza je fáza eliminácie, kedy malígne transformovaná nádorová bunka mutáciami DNA získava neoantigény a aktivuje bunky vrodenej a získanej imunity. Pravdepodobne dominantne antigén špecifická T bunková získaná imunitná odpoveď vedie k eliminácii nádorových buniek. Pravdepodobne väčšina nádorov je takto v tejto fáze odstránená. Avšak pri časti nádorov časť nádorových buniek preživa a dochádza k druhej fáze rovnováhy (equilibrium phase) (6, 7).

Druhá fáza rovnováhy je fáza, kedy sa dosiahne rovnováha medzi nádorovými bunkami a bunkami imunitného systému. Ide o dočasnú a dynamickú fázu, ktorá však môže trvať dlho. Počas tejto fázy dochádza k zmenám dormantných nádorových buniek, ktoré môžu na jednej strane viesť k ich eliminácii alebo, naopak, k úniku spod kontroly imunitného systému a k rozvoju klinického ochorenia.

Zmeny v nádorových bunkách (cancer immunoediting) môžu viesť pod tlakom imunitného systému k selekcii klonov nádorových buniek so zníženou expresiou neoantigénov, k strate schopnosti ich prezentovať alebo k vytvoreniu imunosupresívneho mikroprostredia. Identifikácia okultnej rakoviny vo fáze rovnováhy u experimentálnych myši, ako aj u ľudí zostáva významnou technickou výzvou. Rozvoj molekulárnych technológií možno tento problém vyrieši (6, 7).

Tretia fáza úniku (escape phase), kedy nádorové bunky uniknú spod kontroly imunitného systému, vzniká prostredníctvom viacerých mechanizmov.

Jedným z mechanizmov je, že adaptívny imunitný systém stratí schopnosť rozpoznať nádorovú bunku ako cudziu. Býva to spôsobené stratou silného neoantigénu alebo stratou expresie klasických HLA molekúl, ktoré prezentujú neoantigén, alebo stratou kostimulačných molekúl na nádorových bunkách.

Druhou možnosťou je indukcia predĺženého prežívania nádorových buniek nadmernou expresiou antiapoptotických molekúl, ako sú napríklad bcl-2 proteín alebo STAT-3 molekuly.

Treťou možnosťou je indukcia imunosupresívneho mikroprostredia v nádore.

Imunosupresívne nádorové mikroprostredie môže byť naindukované sekréciou cytokínov, ako sú VEGF alebo TGF-beta. Rovnako indukcia imunoregulačných molekúl, ako sú IDO, PD-L1, Tim-3, galektín-9, vedie k supresii protinádorovej imunity.

Práve terapeutická blokáda PD1 a CTLA4 imunosupresívnej dráhy viedla za posledné roky k významnému pokroku v imunoterapii malígných nádorových ochorení (6, 7).

Viacero pozorovaní a analýza funkčne vyčerpaných cytotoxických T lymfocytov v imunosupresívnom mikroprostredí tumorov (tumor microenvironment) viedlo k revolúcii v imunoterapii nádorov (8).

Cytotoxické CD8+ T lymfocyty zohrávajú kritickú rolu v získanej protinádorovej imunite. Preto pozornosť sa v prvom rade sústredila na výskum cytotoxických T lymfocytov v nádoroch.

Naivné T lymfocyty sa po stimulácii špecifickým antigénom transformujú na efektorové cytotoxické T lymfocyty schopné rozpoznať a zabiť nádorovú bunku. Rovnako sú tieto lymfocyty schopné vylučovať cytokíny, ktoré regulujú imunitnú reakciu.

Časom efektorové T lymfocyty podľahnú apoptóze, čo je prirodzená súčasť imunoregulačných mechanizmov. Časť sa transformuje do pamäťových (memory) T lymfocytov.

Viacero prác poukazuje na to, že cytotoxické T lymfocyty sú hypofunkčné v mikroprostredí nádorov. Tieto lymfocyty exprimujú zvýšenú úroveň imunosupresívnych receptorov vrátane PD1, strácajú schopnosť expresie cytokínov, ako sú IL2, interferón gama, TNF alfa a rovnako granzýmov a perforínu. Týmto strácajú schopnosť efektívne eliminovať nádorové bunky. Táto vyčerpanosť T lymfocytov (cytotoxic T cells exhaustion) bola pozorovaná pri chronických infekciách, kde sa vyskytuje trvalá vysoká expozícia a stimulácia antigénmi, ktorá vedie k imunosupresii. Tento fenomén bol pozorovaný aj v podmienkach tumorov. Trvalá expozícia antigénom vedie k zvýšenej expresii inhibičných imunosupresívnych receptorov na povrchu T lymfocytov, ako sú PD1 (programmed cell death protein 1), CTLA4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4), TIM-3 (T-cell immunoglobulin domain and mucin domain protein), LAG-3 (lymphocyte activation gene 3 protein), BTLA (band T lymphocyte attenuator) a TIGIT (T-cell immunoglobulin and immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif domain) (8, 9, 10).

Bol navrhnutý terapeutický koncept, ktorý predpokladal funkčnú blokádu týchto imunosupresívnych receptorov s cieľom obnoviť T bunkovú imunitnú odpoveď proti nádoru.

Významný klinický úspech anti-CTLA4 a anti-PD1 blokátorov overil správnosť tohto konceptu (8, 9, 10).

Klinické úspechy imunoterapie

Inhibítory kontrolných bodov

V súčasnosti sú v klinickej praxi schválené dve základné skupiny imunoregulačných protilátok proti kontrolným imunitným bodom (checkpoint inhibitors).

Do prvej skupiny patrí ipilimumab (blokátor CTLA-4 receptora). Ipilimumab bol ako prvý checkpoint inhibítor schválený v liečbe melanómu v roku 2011. Do druhej skupiny patria blokátory signálnej dráhy sprostredkovanej PD1 receptorom. Do tejto skupiny patria priamo blokátory PD1 receptora (programmed cell death 1 protein) receptora pembrolizumab a nivolumab a blokátory PD-L1

ligandu (programmed death-ligand 1) (atezolizumab, durvalumab a avelumab).

CTLA-4 blokátor

Ipilimumab je monoklonálna protilátka, ktorá sa viaže na CTLA4 receptor na T lymfocytoch a blokuje interakciu medzi CTLA4 receptorom na jednej strane a jeho ligandmi molekulou CD80 a CD86 na strane druhej, čím blokuje imunosupresívny signál. Ipilimumab bol regulačným úradom FDA v USA schválený v roku 2011 v liečbe metastatického melanómu a roku 2015 v adjuvantnej liečbe vysokorizikového melanómu.

PD1 blokátory

PD1 blokátor nivolumab (anti-PD1 IgG4 protilátka) bol schválený americkým regulačným úradom FDA na liečbu malígneho melanómu v roku 2014. Dnes je nivolumab schválený v liečbe melanómu, nemalobunkového karcinómu pľúc, renálneho karcinómu, karcinómu močového mechúra, epidermoidného karcinómu hlavy a krku, Hodgkinovho lymfómu, hepatocelulárneho karcinómu a metastatického kolorektálneho adenokarcinómu s MSI (microsatellite instability) pozitívnym nálezom.

PD1 blokátor pembrolizumab (anti PD1 BGB-A317 protilátka s geneticky upraveným Fc fragmentom, ktorý sa neviaže na Fc gamma I receptor) bol schválený v roku 2014 v liečbe malígneho melanómu. Dnes je pembrolizumab schválený v liečbe aj nemalobunkového karcinómu pľúc, epidermoidného karcinómu hlavy a krku, v liečbe Hodgkinovho lymfómu, uroteliálneho karcinómu, v liečbe adenokarcinómu žalúdka s expresiou PD-L1 a iných tumorov s MSI pozitívnym nálezom alebo s deficitom „mismatch repair“.

PDL1 blokátory

Atezolizumab je plne humanizovaná protilátka IgG1 proti PD-L1 ligandu a blokuje interakciu na PD1 receptor a na CD80 (B7.1) molekulu. Atezolizumab je od roku 2016 schválený FDA v liečbe metastatického uroteliálneho karcinómu a metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc po zlyhaní prvej línie na báze platiny.

Durvalumab je humánna protilátka G1 kappa (IgG1k) proti PD-L1 ligandu, ktorá blokuje interakciu medzi PD-L1 li-

gandom na PD1 receptore a CD80 (B7.1) molekulou. Durvalumab je schválený v liečbe metastatického uroteliálneho karcinómu a v konsolidačnej liečbe pri lokálne pokročilom nemalobunkovom karcinóme pľúc po definitívnej chemoterapii.

Avelumab je humánna protilátka IgG1 lambda proti PD-L1 ligandu. FDA bol schválený v roku 2017 v liečbe Merkelovho metastatického karcinómu a v liečbe metastatického uroteliálneho karcinómu.

Liečba checkpoint inhibítormi pri malígnom melanóme

Malígnym melanóm stál a stále stojí v popredí klinického využitia imunoterapie na báze checkpoint inhibitorov. Klinické informácie získané z klinických štúdií s melanómom vytvárajú nový obraz o imunoterapii malígnit, ktorý sa výrazne odlišuje od chemoterapie a rádioterapie.

Liečba ipilimumabom (CTLA4 blokáda) v pokročilom melanóme

Až do roku 2011 boli pokusy využiť imunoterapeutické liečebné prístupy takmer úplne neúčinné. V roku 2011 Hodi et al. (11) publikovali výsledky klinickej štúdie fázy 3 MDX010-20, ktorá dokázala vplyv anti-CTLA4 protilátky ipilimumabu na predĺženie celkového prežívania v metastatickom melanóme. Ide o prvú randomizovanú štúdiu, ktorá dokázala vplyv systémovej liečby na predĺženie celkového prežívania pri melanóme vôbec. V tejto štúdií bolo 676 pacientov s metastatickým melanómom predtým neliečených randomizovaných do troch ramien. Jedno rameno predstavovala monoterapia s ipilimumabom (n = 137), druhé rameno ipilimumab s vakcináciou glykoproteínom gp100 (n = 403) a tretie kontrolné rameno predstavovala samotná vakcinácia s gp 100 (n = 136). Medián prežívania na ramene s kombináciou ipilimumab + gp 100 bol proti ramenu so samotnou gp100 vakcínou signifikantne dlhší 10 mesiacov vs. 6,4 mesiaca (HR 0,68 p < 0,001). Nebol pozorovaný rozdiel medzi oboma ramenami s ipilimumabom. Táto štúdia viedla k registrácii ipilimumabu v liečbe metastatického melanómu.

V roku 2013 Schadendorf et al. (12) publikovali výsledky metaanalýzy desiatich prospektívnych a dvoch retrospektívnych štúdií s ipilimumabom s celkovým počtom 1 861 pacientov spojených s ďalšími 2 985 pacientmi z programu rozšírenej dostupnosti (expanded access program). Táto metaanalýza preukázala, že okolo 3. roku na štatistickej krivke celkového prežívania po liečbe ipilimumabom sa vytvorilo plateau približne s 21 % podielom pacientov, ktorí prežili 5 rokov a viac. Táto metaanalýza predstavuje reálny obraz klinickej efektivity ipilimumabu, pretože pacienti v programe včasnej dostupnosti neboli selektovaní ako v klinických štúdiách.

Ipilimumab dosiahol 5-ročné prežitie v 21 % prípadov. V porovnaní s historickými kontrolami, kde bolo prežitie pozorované po chemoterapii a liečbe cytokínmi len asi v 2 až 8 % prípadov. Predpokladá sa, že pacienti, ktorí sa dožili 5 rokov, sa dožijú aj nasledujúcich 10 rokov. Táto metaanalýza opisuje prevrat z viacerých hľadísk, ktorý nastal v liečbe pokročilých malígnych nádorových ochorení (12). Ipilimumab dosahuje podiel remisii (kompletných aj parciálnych) (response rate) 11 – 19 %. Toto je v kontexte päťročného prežívania 21 % pacientov diskrepancia, ktorá vyvoláva veľa otázok. Zdá sa, že parciálne remisie a stabilizácie ochorenia majú vysokú klinickú hodnotu z hľadiska celkového prežívania (12). Toto nebolo pozorované pri chemoterapii. Významná časť pacientov dostala sekvenčne po ipilimumabe štandardnú chemoterapiu, ktorá na základe klinických štúdií z minulosti nemá dokázanú klinickú efektívitu z hľadiska predĺženia celkového prežívania. Na základe tejto metaanalýzy sa zdá, že chemoterapia v sekvencii po ipilimumabe má rozdielnú klinickú aktivitu v porovnaní so samotnou chemoterapiou podávanou v minulosti.

V tejto súvislosti je pozoruhodný pozitívny imunomodulačný efekt imunoterapie na báze PD1 blokády (pembrolizumabom a nivolumabom) na efektívitu sekvenčne podanej chemoterapie. Tento fenomén bol pozorovaný pri nemalobunkovom karcinóme pľúc po klinickom zlyhaní PD1 imunoterapie. Bola pozorovaná veľmi vysoká efektívita

monoterapie s docetaxelom, vinorelbínom a gemcitabínom z hľadiska dosiahnutia klinickej odpovede (ORR) v tretej a vyššej línii chemoterapie, ktorá bola porovnateľná s kombinovanou chemoterapiou na báze platiny v prvej línii (13, 14, 15). V súlade s týmito pozorovaniami sú aj posledné analýzy celkového prežívania klinickej štúdie KEYNOTE 024 pri nemalobunkovom karcinóme pľúc. V tejto štúdii sekvenčná chemoterapia na ramene s pembrolizumabom po jeho zlyhaní (zlyhanie v prvej línii) vedie k porovnateľnej efektívnosti (16).

Liečba pembrolizumabom a nivolumabom (PD1 blokáda) v pokročilom melanóme

Pembrolizumab PD1 blokátor je schválený v druhej línii imunoterapie po zlyhaní ipilimumabu, ako aj v prvej línii.

Do prvej línie liečby metastatického melanómu bol schválený na základe klinickej štúdie KEYNOTE 006, kde boli porovnané dve ramená s pembrolizumabom v dávke 10 mg/kg v dvoj- alebo trojtýždňovom intervale medzi aplikáciami verzus rameno so štandardne dávkovaným ipilimumabom. Ramená s pembrolizumabom dosiahli signifikantne vyšší podiel remisí v porovnaní s ipilimumabom (ORR response rates 33,7 % vs. 32,9 % vs. 11,9 %) (17).

V auguste 2017 boli publikované definitívne dáta celkového prežívania, ktoré potvrdili vyššiu efektívnosť pembrolizumabu a potvrdili jeho miesto v prvej línii systémovej liečby. Pri mediáne sledovania 22,9 mesiaca medián celkového prežívania nebol dosiahnutý na ramenách s pembrolizumabom a bol 16,0 mesiaca na ramene s ipilimumabom [HR] 0,68, 95 % CI 0,53 – 0,87 pre pembrolizumab každé dva týždne vs ipilimumab; $p = 0,0009$ a HR 0,68, 0,53 – 0,86 pre pembrolizumab každé tri týždne vs ipilimumab; $p = 0,0008$). Dvojročné celkové prežitie bolo 55 % na ramenách s pembrolizumabom verzus 43 % na ramene s ipilimumabom (18). Na základe orálnej prezentácie dát celkového prežívania pri mediáne sledovania 33,9 mesiaca (32,1 – 37,6) (takmer tri roky) 31 % pacientov bolo bez progresie na ramenách s pembrolizumabom a 14 % pacientov na ramene s ipilimumabom.

Celkové takmer trojročné (OS) prežitie na ramenách s pembrolizumabom bolo 50 % a na ramene s ipilimumabom bolo 39 %. Na výsledky 3-ročného celkového prežívania pacientov v štúdii KEYNOTE-006 s pembrolizumabom sa pozerá s ohľadom na efekt dlhodobej takmer kuratívnej efektivity ipilimumabu v metastatickom melanóme. Na základe metaanalýzy, ktorú publikovali prof. Schadendorf et al., okolo 3. roku na štatistickej krivke celkového prežívania po liečbe ipilimumabom sa vytvorilo plateau približne s 21 % podielom pacientov, ktorí prežili 5 rokov a viac (12). V prípade, že by k tomuto klinickému efektu došlo aj pri liečbe pembrolizumabom, znamenalo by to výrazný pokrok v imunoterapii pri tomto type nádoru.

Ďalšia klinická štúdia fázy 3 (CHECKMATE 066) pevne etablovala ďalší PD1 blokátor nivolumab v prvej línii metastatického melanómu. Štúdia porovnávala nivolumab s dacarbazínom na kontrolnom ramene. Jednoročné prežitie bolo 72,9 % na ramene s ipilimumabom vs. 42,1 % na ramene s dacarbazínom HR (0,42; $p < 0,001$) (19).

Význam expresie PDL1 ligandu nebol pri melanóme klinicky dokázaný.

FDA ani EMA nevyžadujú PDL1 expresiu v indikácii liečby nivolumabom alebo pembrolizumabom v liečbe melanómu. Expresia PDL1 ligandu bunkami melanómu nie je dokázaný, resp. etabovaný prediktívny biomarker klinickej odpovede ochorenia alebo klinického výsledku. Pacienti s negatívnou expresiou PDL1 na povrchu melanómu dosahujú vo vysokom podiele klinické odpovede (20).

Terapeutická stratégia založená na kombinovanej imunoterapii CTLA4 a PD1 blokády v melanóme

Na základe výsledkov klinickej štúdie fázy 3 (CHECKMATE 067) FDA v januári 2016 schválila kombinovanú imunoterapiu ipilimumab + nivolumab v 1. línii metastatického melanómu. Napriek tejto skutočnosti vedci, ktorí realizovali túto klinickú štúdiu, považujú kombinovanú liečbu za experimentálnu a neodporúčajú túto liečbu v bežnej klinickej praxi.

V klinickej štúdii fázy 3 (CHECKMATE 067) bolo 945 neliečebných pacientov s metastatickým melanómom randomizovaných 1 : 1 : 1 na rameno s nivolumabom vs. kombinácia nivolumab a ipilimumab vs. ipilimumab (21). Primárnym cieľom bol interval do progresie a celkové prežitie. Napriek vysokému podielu remisí na kombinovanom ramene bolo 3-ročné celkové prežitie na kombinovanom ramene 58 % verzus 52 % na ramene s monoterapiou nivolumabom. Rozdiel v celkovom trojročnom prežití bol 6 %. Rozdiel vo výskyte závažnej toxicity liečby stupňa 3 a 4 bol takmer 3-násobný: 59 % verzus 21 % v neprospech kombinovanej liečby. Táto kombinovaná liečba preto nie je odporúčaná za štandardnú v klinickej praxi. Len 6 % rozdiel v 3-ročnom celkovom prežití neoprávňuje vystavovať pacienta závažnej toxicite (21).

Adjuvantná imunoterapia malígneho melanómu na báze checkpoint inhibítorov

FDA schválila dva checkpoint inhibítory v adjuvantnej liečbe malígneho melanómu.

V roku 2015 bol schválený ipilimumab v adjuvantnej liečbe pacientov s vysokým rizikom recidívy v 3. štádiu s pozitívnymi lymfatickými uzlinami na základe výsledkov klinickej štúdie fázy 3 (EORTC) 18071 (22). Táto štúdia preukázala, že adjuvantná liečba vysoko dávkovaným ipilimumabom v dávke 10 mg/kg zlepšuje prežitie bez relapsu, ako aj celkové prežitie. Trojročné prežitie bez relapsu u pacientov v 3. štádiu s vysokým rizikom bolo 46,5 % vs. 34,8 %, HR (0,75) na ramene s placebom (22). Výsledky tejto štúdie sa reálne nedostali do klinickej praxe z dôvodov vysokej toxicity liečby, ako aj extrémnej ceny liečby. Len 29 % pacientov ukončilo protokolárnu liečbu. Náklady na liečbu jedného pacienta s priemernou hmotnosťou 80 kg sa odhadujú na 1,8 milióna dolárov.

V decembri 2017 FDA schválila nivolumab v adjuvantnej liečbe malígneho melanómu v štádiu 3.B, 3.C a 4. po kompletnej resekcii ochorenia na základe klinickej štúdie (CHECKMATE 238) (23). Ide o randomizovanú štúdiu fázy 3,

ktorá porovnávala nivolumab 3 mg/kg každé dva týždne počas jedného roka s vysokodávkovaným ipilimumabom 10 mg/kg každé tri týždne 4 dávky a potom každých 12 týždňov počas jedného roka.

Prežívanie bez relapsu v 12. mesiaci bolo na ramene s nivolumabom 70,5 % verzus 60,8 % s ipilimumabom HR 0,65; $p < 0,001$). Výskyt závažných toxických komplikácií stupňa 3 a 4 bol 14,4 % na ramene s nivolumabom a 45,9 % na ramene s ipilimumabom (23).

Pravdepodobne táto štúdia zmení klinickú prax a adjuvantná liečba nivolumabom bude predstavovať prelom v imunoterapii malígných nádorov. Predpokladá sa nielen klinická efektivita z hľadiska predĺženia doby bez relapsu a predĺženie celkového prežívania, ale predpokladá sa aj kuratívny efekt tejto imunoterapie.

Liečba checkpoint inhibítormi v nemalobunkovom karcinóme pľúc

V priebehu posledných troch rokov nivolumab (24, 25), pembrolizumab (27) a atezolizumab (28) boli schválené v liečbe metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc (NSCLC) v druhej línii po zlyhaní chemoterapie na báze platiny. Nedávno FDA schválila pembrolizumab v monoterapii v 1. línii liečby pri metastatickom NSCLC, ak tumor exprimuje $\geq 50\%$ PD-L1 (29). Rovnako FDA schválila pembrolizumab v kombinácii s chemoterapiou na báze karboplatina plus pemetrexed v prvej línii pri neskvamóznom nemalobunkovom karcinóme pľúc, ak tumor exprimuje menej ako 50 % PD-L1 (31).

Liečba checkpoint inhibítormi v druhej línii

Nivolumab bol prvý checkpoint inhibítor, ktorý dostal FDA schválenie v liečbe nemalobunkového karcinómu pľúc.

V klinickej štúdií fázy 3 (CHECKMATE 017) bolo randomizovaných 272 pacientov so skvamóznym karcinómom pľúc na rameno s nivolumabom alebo na rameno s docetaxelom po zlyhaní 1. lúnie chemoterapie (24). Celkový podiel remisíí (ORR) bol 20 % na ramene s nivolumabom v porovnaní s 9 % na ramene s docetaxelom. Medián celkového preží-

vania (OS) bol 9,2 mesiaca s ipilimumabom vs. 6,0 mesiaca s docetaxelom (HR 0,59, $p < 0,001$). Interval do progresie (PFS) bol rovnako dlhší na ramene s nivolumabom 3,5 mesiaca verzus 2,8 mesiaca (HR 0,62, $p < 0,001$). Nivolumab mal podstatne menej nežiaducich vedľajších účinkov stupňa 3 – 4 (7 % vs. 55 %). Analýzou v rámci štúdie bolo preukázané, že expresia PDL1 ligandu nemala vplyv na benefit v prežívaní (24).

Terapeutický význam nivolumabu bol potvrdený aj v neskvamóznom karcinóme pľúc.

V klinickej štúdií fázy 3 (CHECKMATE 057) bolo 582 pacientov s metastatickým neskvamóznym NSCLC randomizovaných po zlyhaní 1. lúnie chemoterapie na liečbu s nivolumabom alebo docetaxelom (25). Medián celkového prežívania (OS) bol v prospech nivolumabu (12,2 mesiaca vs. 9,4 mesiaca, HR 0,73, $p = 0,002$), rovnako 12-mesačné celkové prežívanie (OS: 51 % vs. 39 %) bolo v prospech nivolumabu. Podiel celkových odpovedí bol na ramene s nivolumabom vs. docetaxelom (ORR 19 % vs. 8 %).

Avšak na rozdiel od skvamózneho karcinómu v porovnaní so štúdiou (CHECKMATE 017) PDL1 expresia v tumore má prediktívny význam z hľadiska prežívania ako aj dosiahnutia remisie. FDA ani EMA nevyžadujú vyšetrenie PDL1 expresie v druhej línii pred liečbou nivolumabom (25).

Pozoruhodná bola reanalýza dlhodobých výsledkov oboch štúdií s mediánom sledovania nad 2 roky (26). V rámci štúdie (CheckMate 017) so skvamóznym karcinómom pľúc bol dosiahnutý medián trvania odpovede 25,2 mesiaca na ramene s nivolumabom verzus 8,4 mesiaca na ramene s docetaxelom. Podobné výsledky boli dosiahnuté v štúdií (CHECKMATE 057) v neskvamóznom type. Na ramene s nivolumabom medián trvania odpovede bol 17,2 mesiaca verzus 5,6 mesiaca na ramene s docetaxelom. Tieto údaje poukazujú na fakt, že u významného podielu pacientov nivolumab dosahuje zmysluplné dlhodobé prežívanie bez závažnej toxicity.

Význam pembrolizumabu bol skúmaný a potvrdený v druhej línii v rámci klinickej štúdie fázy 2/3 KEYNOTE-010 (27). V rámci tejto štúdie bolo randomi-

zovaných 1 034 pacientov s expresiou PD-L1 nad 1 % na dve ramená s pembrolizumabom 2 mg/kg verzus 10 mg/kg verzus tretie rameno s docetaxelom 75 mg/m². V rámci celej populácie medián celkového prežívania (OS) bol zlepšený na ramenách s pembrolizumabom (10,4 mesiaca na ramene 2 mg/kg; 12,7 mesiaca na ramene s 10 mg/kg) v porovnaní s docetaxelom (8,5 mesiaca). V rámci celej populácie neboli rozdiely v intervale do progresie (PFS).

Na ramene s PD-L1 $\geq 50\%$, oboch ramien s pembrolizumabom bolo dosiahnuté signifikantné predĺženie intervalu do progresie PFS.

U pacientov s PD-L1 $\geq 50\%$, ktorí predstavovali 28 % pacientov ($n = 633$) z celkového počtu, výsledky celkového prežívania boli významne lepšie na ramenách s pembrolizumabom. Medián celkového prežívania (OS) bol 14,9 mesiaca na ramene s pembrolizumabom 2 mg/kg a 17,3 mesiaca na ramene s 10 mg/kg v porovnaní s 8,2 mesiaca na ramene s docetaxelom. Pozoruhodný je fakt, že v rámci podskupinovej analýzy pacienti s EGFR aktivačnými mutáciami prežívali lepšie na ramene s docetaxelom. Výsledky KEYNOTE 010 potvrdili význam nádorovej expresie PD-L1 pre selekciu pacientov na imunoterapiu PD1 blokátormi.

Atezolizumab je humanizovaná IgG1 protilátka blokátor PD-L1 ligandu. Tým, že blokuje len PD-L1 a jeho interakciu s PD1 receptorom, interakcia PD-L2 – PD-1 zostáva zachovaná a predpokladá sa, že limituje autoimunitu. Atezolizumab je prvá monoklonálna protilátka blokujúca PDL1 ligand, ktorá bola schválená FDA v liečbe metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc v druhej línii. Schválenie bolo opodstatnené na základe výsledkov klinickej štúdie fázy 3 OAK (28). Pacienti boli randomizovaní na rameno s atezolizumabom vo fixnej dávke 1 200 mg jedenkrát za tri týždne a na kontrolné rameno s docetaxelom 75 mg/m². Primárnym cieľom bolo predĺženie celkového prežívania OS, ktorý bol dosiahnutý. Medián OS bol 13,8 mesiaca na ramene s atezolizumabom verzus 9,6 mesiaca na ramene s docetaxelom. Atezolizumab bol dobre tolerovaný s výskytom 3. stupňa toxicity

15 % na ramene s atezolizumabom verus 43 % na ramene s docetaxelom. Štúdia OAK preukázala, že atezolizumab PD-L1 blokátor dosahuje predĺženie celkového prežívania pri oboch histologických typoch skvamózneho aj neskvamózneho NSCLC v porovnaní s docetaxelom v druhej línii (28).

Liečba PD1 blokátormi v 1. línii metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc

Napriek tomu, že liečba PD1 blokátormi zmenila štandardnú prax v liečbe metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc (skvamózneho aj neskvamózneho), je indikácia PD1 blokátora v prvej línii poznamenaná diskrepanciou, ktorá nie je objasnená. Na strane jednej je to pozitívna štúdia (KEYNOTE-024), ktorá viedla k schváleniu FDA pembrolizumabu v monoterapii do 1. línie u pacientov s tumorom s PD-L1 expresiou nad $\geq 50\%$ (29). Na strane druhej je to klinická štúdia (CHECKMATE-026), ktorá nepotvrdila porovnateľnú efektívitu nivolumabu v 1. línii bez ohľadu na úroveň expresie PD-L1 ligandu.

FDA schválila v októbri 2016 pembrolizumab v monoterapii do 1. línie u pacientov s NSCLC (oboch histologických podtypov s expresiou tumorov PD-L1 ligandu $\geq 50\%$) na základe výsledkov klinickej štúdie (KEYNOTE-024) (29).

Klinická štúdia fázy 3 (KEYNOTE-024) randomizovala 305 pacientov na rameno s monoterapiou pembrolizumabom vo fixnej dávke 200 mg verus štandardná chemoterapia na báze platiny pre jednotlivé histologické typy. Pacienti s pozitívnymi aktivačnými EGFR alebo ALK zmenami boli vylúčení. Primárny cieľ štúdie bolo PFS (prežívanie bez progresie). Približne 30 % pacientov z celkového počtu pacientov vyšetrených v rámci štúdie pred randomizáciou malo expresiu PD-L1 ligandu nad 50 %.

Medián PFS bol 10,3 mesiaca na ramene s pembrolizumabom v porovnaní s 6,0 mesiacov na ramene s chemoterapiou (HR, 0,50; 95 % CI, 0,37 to 0,68; $p < 0,001$). Podiel rádiografických odpovedí (ORR) bol vyšší na ramene s pembrolizumabom (44,8 % vs. 27,8 %) a podiel závažných nežiaducich účinkov stupňa 3 a 4 bol nižší na ramene s pembrolizumabom (26,6 % vs. 53,3 %) (29).

V klinickej štúdi (CHECKMATE-026) s analogickým dizajnom ako (KEYNOTE-024) nivolumab zlyhal v dosiahnutí predĺženia PFS (prežívania bez progresie) oproti chemoterapii v prvej línii liečby (30). Možné vysvetlenie zlyhania je nízke nastavenie prahu pozitivity PD-L1 expresie na 5 %. Avšak aj podskupinové analýzy s pacientmi s expresiou PD-L1 $\geq 50\%$ nepreukázali benefit nivolumabu. Zaujímavé je, že exploratívna analýza štúdie preukázala, že pacienti s vysokou náložou mutácií (TMB tumor mutation burden) dosahovali na ramene s nivolumabom vyšší podiel rádiografických remisí (RR) a predĺženie PFS (30).

Na základe poslednej analýzy sú veľmi zaujímavé údaje týkajúce sa celkového prežívania a efektivity sekvenčnej chemoterapie po predchádzajúcej imunoterapii pembrolizumabom v rámci klinickej štúdie (KEYNOTE-024). Veľmi zaujímavý je PFS2 alebo prežívanie bez progresie v druhej línii chemoterapie. Ide o časový interval od randomizácie do zlyhania druholíniovej terapie, čo je najmä na ramene s pembrolizumabom štandardná prvólíniová chemoterapia na báze platiny (16).

Po 19,1-mesačnom sledovaní druhú líniu liečby dostalo 31,2 % pacientov na ramene s pembrolizumabom. Na ramene s chemoterapiou to bolo 64,2 % pacientov. Medián PFS2 bol 18,3 mesiaca na ramene s pembrolizumabom verus 8,4 mesiaca na ramene s chemoterapiou. Medián celkového prežívania (OS) nebol dosiahnutý na ramene s pembrolizumabom v porovnaní s mediánom 14,5 na ramene s chemoterapiou (16).

Tieto výsledky poukazujú na imunomodulačnú efektívitu pembrolizumabu v prvej línii na sekvenčné línie chemoterapie. Zdá sa, že sekvencia pembrolizumab nasledovaný chemoterapiou je lepšia ako opačná sekvencia. Tento fenomén je nesmierne zaujímavý pre bežnú klinickú prax. Zdá sa, že pembrolizumab pred „štandardnou prvou líniou chemoterapie na báze platiny“ dvoj- až trojnásobne predlžuje jej PFS.

Kombinovaná liečba pembrolizumabom a chemoterapiou

Na základe štúdií na zvieracích modeloch sa zistilo, že chemoterapia

zvyšuje imunogenecitu nádorov. To viedlo ku klinickým štúdiám s kombináciou chemoterapie a PD1 blokátorov.

V máji 2017 FDA schválila kombinovanú liečbu pembrolizumabom s chemoterapiou na báze karboplatina plus pemetrexed v prvej línii metastatického neskvamózneho NSCLC. Toto schválenie bolo na základe výsledkov klinickej štúdie fázy 2 (KEYNOTE-021) (31). V štúdiu bolo randomizovaných 123 pacientov do dvoch ramien. Jedno rameno bola chemoterapia karboplatina plus pemetrexed a druhé rameno bolo karboplatina plus pemetrexed plus pembrolizumab. Po štyroch cykloch s karboplatinou v oboch ramenách nasledovala udržiavacia liečba pemetrexedom a na ramene s pembrolizumabom aj tým do progresie.

Bol dosiahnutý pozoruhodný podiel remisí (RR), ktorý bol 55 % na ramene s kombináciou verus 29 % na ramene so samotnou chemoterapiou. Pozoruhodný bol nálež, že pacienti s PD-L1 expresiou ($< 1\%$) mali (RR) 57 %; a pacienti $\geq 1\%$ mali (RR) 54 % a pacienti s PD-L1 nad $\geq 50\%$ mali (RR) 80 %. Medián PFS bol 13,0 mesiacov verus 8,9 mesiaca na samotnej chemoterapii. Závažné vedľajšie nežiaduce účinky stupňa 3 - 4 boli častejšie na ramene s chemoterapiou plus pembrolizumab (39 % vs. 26 %) Začala sa klinická štúdia fázy 3 KEYNOTE-189, ktorá by mala konfirmovať výsledky.

Konsolidačná imunoterapia PD-L1 blokátorm durvalumabom v lokálne pokročilom nemalobunkovom karcinóme pľúc

Vo februári 2018 FDA schválila durvalumab (humánna protilátka proti PD-L1 ligandu) v konsolidačnej liečbe pri lokálne pokročilom nemalobunkovom karcinóme pľúc po definitívnej chemorádioterapii pri ochorení, ktoré na tejto liečbe neprogredovalo. Schválenie bolo založené na analýze výsledkov klinickej štúdie fázy 3 PACIFIC (32). Sedemstodevät pacientov dostalo po randomizácii konsolidačnú liečbu, pričom 473 z nich dostalo durvalumab a 236 placebo. Medián prežívania bez progresie (PFS) bol 16,8 mesiaca na ramene s durvalumabom verus 5,6 mesiaca na

ramene s placebom (HR: 0,52; $p < 0,001$). Prežívanie bez progresie v 12. mesiaci bolo 55,9 % na ramene s durvalumabom verzus 35,3 % na ramene s placebom.

Podiel odpovedí bol (RR 28,4 % vs. 16,0 %; $p < 0,001$) v prospech ramena s durvalumabom. Rovnako medián času do smrti alebo objavenia sa vzdialených metastáz bol signifikantne dlhší na ramene s konsolidačnou liečbou durvalumabom (23,2 mesiaca vs. 14,6 mesiaca; $p < 0,001$). Tieto výsledky poukazujú na potenciál durvalumabu kontroly mikrometastatického ochorenia a možný kuratívny efekt (32).

Literatúra

1. Burnet M. Cancer; a biological approach. I. The processes of control. *Br Med J*. 1957;1(5022):779-786.
2. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science*. 2006;313(5795):1960-1964.
3. Shankaran V, Ikeda H, Bruce AT, et al. IFN γ and lymphocytes prevent primary tumor development and shape tumor immunogenicity. *Nature*. 2001;410(6832):1107-1111.
4. Dunn GP, Koebel CM, Schreiber RD. Interferons, immunity and cancer immunoediting. *Nat Rev Immunol*. 2006;6(11):836-848.
5. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 2011;331(6024):1565-1570.
6. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity*. 2004;21(2):137-148.
7. Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, et al. New insights into cancer immunoediting and its three component phases—elimination, equilibrium and escape. *Curr Opin Immunol*. 2014;27:16-25.
8. Jiang , Li Y, Zhu B. T-cell exhaustion in the tumor microenvironment. *Cell Death Dis*. 2015;6:e1792. doi: 10.1038/cddis.2015.162.
9. Pauken KE, Wherry EJ. Overcoming T cell exhaustion in infection and cancer. *Trends Immunol*. 2015;36(4):265-276.
10. Zarour HM. Reversing T-cell Dysfunction and Exhaustion in Cancer. *Clin. Cancer Res*. 2016;22(8):1856-1864.
11. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711-23.
12. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(17):1889-1894.
13. Leger PD, Rothschild S, Castellanos E, et al. Response to salvage chemotherapy following exposure to immune checkpoint inhibitors in patients with non-small cell lung cancer. 2017 ASCO. *J Clin Oncol* 2017;35: Abstract 9084.
14. Schvartsman G, Peng A, Bis G, et al. Response rates to single-agent chemotherapy after exposure to immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2017;112:90-95. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.07.034. Epub 2017 Aug 3.
15. Grigg C, Reuland BD, Sacher AG, et al. Clinical outcomes of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) receiving chemotherapy after immune checkpoint blockade. *J Clin Oncol* 2017;35: Abstract 9082
16. Ernani V, Ganti AK. Immunotherapy in treatment naïve advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl 3):S412-S421.
17. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N. Engl. J. Med*. 2015;372:2521-2532.
18. Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet*. 2017;390(10105):1853-1862.
19. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N. Engl. J. Med*. 2015;372(4):320-330.
20. Daud AI, Wolchok JD, Robert C, et al. Programmed Death-Ligand 1 Expression and Response to the Anti-Programmed Death 1 Antibody Pembrolizumab in Melanoma. *J Clin Oncol*. 2016;34(34):4102-4109.
21. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1345-1356.
22. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): A randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(5):522-530.
23. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(19):1824-1835.
24. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:123-135.
25. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1627-1639.
26. Barlesi F, Steins M, Horn L, et al. Long-term outcomes with nivolumab (Nivo) vs docetaxel (Doc) in patients (Pts) with advanced (Adv) NSCLC: CheckMate 017 and CheckMate 057 2-y update. *Ann Oncol* 2016;27:1215PD.
27. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1540-1550.
28. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10066):255-265.
29. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1823-1833.
30. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;376(25):2415-26.
31. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol*. 2016;17(11):1497-508.
32. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377:1919-1929.

MUDr. Robert Godál

Národný onkologický ústav
Klenová 1, 833 10 Bratislava
robert.godal@nou.sk