

# Inhibítory imunitných kontrolných bodov v systémovej liečbe nemalobunkového karcinómu pľúc

MUDr. Mária Černá, CSc.

Slovenská zdravotnícka univerzita, Klinika pneumológie, ftizeológie a funkčnej diagnostiky, Bratislava

Posledné roky priniesli nové výzvy pre klinika zaoberajúceho sa liečbou pľúcneho karcinómu. Pokroky v imunoterapii, ktoré sa našarovali v liečbe melanómu, stimulovali nárast počtu štúdií v imunoterapii aj iných nádorov a v súčasnom období sme už vystavení faktu, že boli schválené lieky pre imunoterapiu NSCLC. V konfrontácii s touto skutočnosťou sa objavila potreba urýchleného zoznámenia sa s poznatkami z tejto oblasti tak z hľadiska aspoň základného pochopenia mechanizmov fungovania imunitného systému, ako aj s novými paradigmami liečby najmä v kontexte hodnotenia odpovede na liečbu, ktoré sú výrazne odlišné od toho, na čo sme boli zvyknutí v prípade chemoterapie nádorov. Tento článok je koncipovaný ako prvá informácia pre klinika postaveného pred voľbu použitia nových imunopreparátov v liečbe pľúcneho karcinómu. V situácii, keď nové paradigmy sú len v štádiu iniciálnych formulácií a „prach sa ešte neusadil“, sme sa isto nevyhli zjednodušujúcim a málo rigoróznym formuláciám. Pohľady na viac vecí budú zrejme v blízkej budúcnosti podliehať zmenám. Napriek tomu dúfame, že informácie, ktoré sme sa tu pokúsili zhrnúť, môžu byť pre praktizujúceho klinika užitočné.

**Kľúčové slová:** PD-1 (proteín 1 programovanej smrti) a CTLA-4 (antigén A4 cytotoxických T lymfocytov), inhibítory imunitných kontrolných bodov, nivolumab, pembrolizumab, NSCLC.

## Immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer therapy

Recent years have brought new challenges for a clinician engaged in treatment of lung cancer. Advances in immunotherapy in the treatment of melanoma lead to increase of the number of studies in immunotherapy of other tumors. At present we are confronted with the fact that new drugs have been approved for immunotherapy of NSCLC. We feel a strong need for a speedy familiarization with the knowledge in this field both in terms of at least a basic understanding of the mechanisms of functioning of the immune system, and the new paradigms of treatment especially in the context of the assessment of response to treatment, which are significantly different from what we were used to in chemotherapy. This paper is designed as the first information for the clinician confronted with the possibility to use immunotherapy in the treatment of lung cancer. In the situation where new paradigms are only at the stage of initial formulations and the „dust has not settled yet“ we certainly did not avoid simplistic and non-rigorous formulations. Many things are likely to be modified in the near future. Nevertheless, we hope that the information we have attempted to summarize here may be useful for practicing clinician.

**Key words:** PD-1 programmed death protein 1, cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, immune checkpoint inhibitors, nivolumab, pembrolizumab, NSCLC.

Onkológia (Bratisl.), 2015; roč. 10(6): 358–362

## Úvod

Karcinóm pľúc je celosvetovo na prvom mieste v úmrtnosti na onkologické ochorenia, na Slovensku je na prvom mieste v úmrtnosti u mužov a jeho incidencia trvalo stúpa aj u žien. Nemalobunkový karcinóm predstavuje okolo 85 % všetkých nádorov pľúc, približne 70 % pacientov má v čase diagnózy lokálne pokročilé alebo metastatické ochorenie. Šanca na vyliečenie metastatického ochorenia je pri súčasných terapeutických možnostiach minimálna. Štandardnou liečbou v prvej línii u pacientov bez špecifických onkogénnych charakteristík sú platinové dvojkombinácie s/bez bevacizumabu. U pacientov s dokázanými aktivujúcimi mutáciami *EGFR* (receptor epidermálneho rastového faktora) sa dosahujú dobré výsledky tyrozínkinázovými inhibítormi *EGFR*, u pacientov s translokáciami *ALK* (anaplastickéj lymfómovej kinázy) krizotinibom.

**Tabuľka 1.** Charakteristika dráh imunitných kontrolných bodov CTLA-4 a PD-1

Dráhy kontrolných bodov	CTLA-4	PD-1
Expresia receptorov	Aktivované T Ly	Aktivované T Ly, B Ly, NK bunky
Kľúčové ligandy	B7.1(CD80), B7.2(CD86)	PD-L1(B7-H1), PD-L2(B7-DC)
Mechanizmus imunitnej modulácie	Znižuje aktiváciu T Ly v iniciálnom štádiu	Potláča aktivitu T Ly v tkanivách a v nádorovom mikroprostredí
	Súťaží s kostimulačným receptorom CD-28 o naviazanie ligandu	Exprimovaný na Treg Ly, môže zvyšovať imunosupresívnu aktivitu
	Znižovanie aktivity helperových CD4 <sup>+</sup> T <sub>H</sub> Ly	Limituje aktivitu B Ly a NK buniek
	Zvyšuje imunosupresívnu aktivitu Treg Ly	PD-L1 môže interagovať s CD80 a tým znižovať aktivitu T Ly

V posledných rokoch boli dosiahnuté sľubné výsledky s inhibítormi imunitných kontrolných bodov hlavne PD-1 (proteín 1 programovanej smrti – programmed death protein 1) a PD-L1 (PD-ligand 1) a CTLA-4 (antigén A4 cytotoxických T lymfocytov – cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4). Tabuľka 1.

## Inhibícia nádorového rastu imunitným systémom

Imunitný systém má potenciál zničiť nádorové bunky a inhibovať rast nádoru reakciami vrodenej a adaptívnej imunity. Mechanizmy vrodenej imunity sú antigén-nešpecifické, vznikajú rýchlo a sú sprostredkované rôznymi efektorovými bunkami

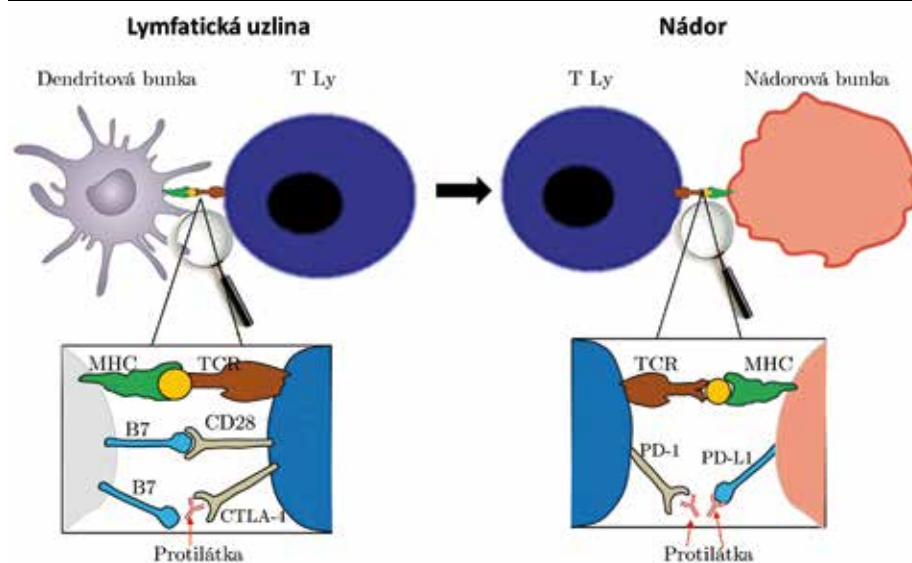
(natural killer cells NK – prirodzené zabíjačské bunky, polymorfonukleárne leukocyty, antigén-prezentujúce bunky). Na rozdiel od reakcií prirodzenej imunity, odpovede adaptívnej imunity sú antigén špecifické, vznikajú pomalšie, majú imunitnú pamäť, zahŕňajú humorálnu aj celulárnu imunitu. Z tohto pohľadu adaptívna imunita má väčší potenciál na vytvorenie trvajúcej masívnej protinádorovej imunitnej odpovede. Adaptívna protinádorová imunitná odpoveď sa začína nezrelými dendritickými bunkami (DC). DC sa nachádzajú vo väčšine ľudských nádorov a sú schopné zachytiť antigény uvoľnené z nádorových buniek. Po aktivácii DC prezentujú nádorové antigény v molekulách hlavného histokompatibilného komplexu (MHC – major histocompatibility complex) naivným T lymfocytom v tumor drenujúcich lymfatických uzlinách. Spúšťa sa tým protektívna T lymfocytová odpoveď, na ktorej sa zúčastňujú špecifické CD4+ pomocné T (Th) lymfocyty a CD8+ cytotoxické T lymfocyty. Na aktiváciu T lymfocytov je okrem interakcie medzi antigén-MHC komplexom na dendritických bunkách a TCR (T bunkový receptor, T cell receptor) na T lymfocytoch potrebná aj interakcia medzi ko-stimulačnými molekulami, B7 (B7-1 (CD80) a B7-2 (CD86)) na DC a CD28 receptora na T lymfocytoch. Po infiltrácii nádoru sú aktívované cytotoxické T lymfocyty schopné rozpoznať a priamo usmrtiť nádorové bunky. Okrem toho aktívované Th lymfocyty vylučujú cytokíny, ktoré indukujú zápal a priťahujú iné imunitné bunky do nádorového mikroprostredia s cieľom eliminovať nádorové bunky (1).

### Podpora nádorového rastu imunitným systémom

Imunitný systém je schopný nielen inhibovať, ale aj podporovať rast nádorov. Nádor môže zneužiť špecifické fyziologické regulačné mechanizmy alebo „kontrolné body“ na vznik imunitného mechanizmu rezistencie (obrázok). Kľúčovou úlohou kontrolných bodov je udržiavanie normálnej vlastnej tolerancie (self-tolerance) a limitovanie rozsahu imunitnej odpovede na infekciu, ochrana pred autoimunitnými ochoreniami. Najvýznamnejšími kontrolnými bodmi sú antigén CTLA-4 a receptor PD-1, ktoré rôznymi mechanizmami znižujú aktiváciu, proliferáciu a funkciu T lymfocytov.

CTLA-4 je exprimovaný na povrchu aktivovaných T lymfocytov a viaže sa s rovnakými ligandami ako ko-stimulačný T-lymfocytový CD28 receptor, ktorého väzba s ligandom je potrebná na aktiváciu T lymfocytov. CTLA-4 má vyššiu afinitu k týmto ligandom a súťaží s CD28 receptorom o naviazanie B7 – B7-1 (CD80) a B7-2 (CD86). Po naviazaní dáva negatívny signál T lymfocytom a slúži ako negatívna spätná väzba

**Obrázok.** Aktivácia T Ly ako dvojfázový process, blokáda imunitných kontrolných bodov



**Tabuľka 2.** PD-1, PD-L1 a CTLA-4 – inhibítory pri NSCLC

Inhibítory kontrolných bodov	Firma	Typ protilátky	Schválené/štádium
<b>Anti-CTLA-4</b>			
Ipilimumab	BristolMyers Squibb	IgG1	Štúdie fázy III
Tremelimumab	AstraZeneca	IgG2	Štúdie fázy III
<b>Anti-PD-1</b>			
Nivolumab (BMS-936558)	BMS	IgG4	Schválené FDA, EMA
Pembrolizumab (MK-3475)	Merck	IgG4 (humanizovaná)	Schválené FDA
<b>Anti-PD-L1</b>			
Atezolizumab (MPDL3280A)	Genentech	IgG1	Štúdie fázy III
Durvalumab (MEDI-4736)	AstraZeneca/Medimmune	IgG1	Štúdie fázy III
Avelumab (MSB0010718C)	EMD Serono	IgG1	Štúdie fázy III

pre T-bunkovú aktiváciu. Inhibícia T bunkovej odpovede cez dráhu CTLA-4 podporuje prežívanie nádoru (2).

PD-1 dráha je takisto dôležitým mechanizmom, pomocou ktorého v nádore vzniká imunitná rezistencia. Zmnoženie (upregulation) PD-1 receptora na aktivovaných T bunkách a jeho následná väzba s ligandami (PD-L1 alebo PD-L2) poskytuje inhibičný signál počas efektorovej fázy T lymfocytovej odpovede a znižuje produkciu cytokínov, bunkovú proliferáciu a signalizáciu na prežívanie buniek. PDL-1 a PDL-2 sú prítomné na rôznych bunkách, zvyčajne sú exprimované na nádorových bunkách. Predpokladá sa, že zapríčiňujú lepšie prežívanie nádoru cez PD-1 dráhu. Nedávno publikované údaje ukazujú, že expresia PD-L1 na nádorových bunkách môže byť indukovaná vnútornými onkogénnymi signálmi samotných nádorových buniek.

Cieľom imunoterapie je indukovať alebo posilňovať imunitnú odpoveď cestou modulácie imunitného systému. Monoklonové protilátky proti molekulám kontrolných bodov CTLA-4 a PD-1/PD-L1 blokujú tieto inhibičné dráhy, a tak zvyšujú citlivosť tumoru na imunitnú deštrukciu. Tabuľka 2.

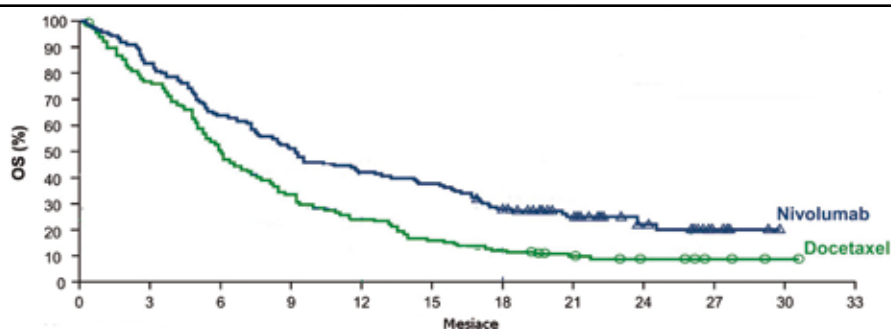
### Blokáda CTLA-4

Ipilimumab je humánna monoklonová IgG1 protilátka proti CTLA-4.

V roku 2012 boli v JCO (3) publikované výsledky štúdie, ktorá porovnávala ipilimumab v kombinácii s chemoterapiou (paklitaxel, karboplatina) v prvej línii. Fázoovo posunutá kombinovaná liečba (2 cykly chemoterapie (CHT) a následne ipilimumab + CHT) signifikantne zlepšila irPFS (immune-related PFS – definované ako čas od randomizácie do irPD alebo úmrtia; definícia irPD, tabuľka 3) a celkové PFS v porovnaní so samotnou CHT. OS bolo dlhšie v skupine liečenej ipilimumabom (12,2 vs. 8,3 mesiaca), ale štúdia nebola dostatočne veľká na potvrdenie štatistickej signifikantnosti ( $p = 0,23$ ). Fázoovo posunutý ipilimumab preukázal zlepšenú efektívitu (irPFS a OS) oproti chemoterapii u pacientov so skvamóznym karcinómom, ale nie pri neskvamózných karcinómoch. Toxicita stupňa 3/4 irAE (immune-related adverse events) zahŕňovala raš, hnačku a kolitídu. Väčšina imunologických AE bola riešená podľa špecifických usmernení vrátane včasného podávania sys-

**Tabuľka 3.** irRC s imunitou spojené kritériá hodnotenia odpovede (podľa 13)

Nové merateľné lézie ( $\geq 5 \times 5$ mm)	zarátavajú sa do výpočtu nádorového bremena
Nové nemerateľné lézie ( $< 5 \times 5$ mm)	neznamenajú progresiu, ale bránia hodnoteniu odpovede ako irCR
Neindexované lézie	irCR vyžaduje ich kompletne vymiznutie
irCR	Vymiznutie všetkých lézií pri dvoch po sebe nasledujúcich hodnoteniach s odstupom najmenej 4 týždne
irPR	$\geq 50$ % (v porovnaní s hodnotou pri začatí) zníženie nádorového bremena pozorované pri dvoch po sebe nasledujúcich hodnoteniach s odstupom najmenej 4 týždne
irSD	nie je možné konštatovať ani 50 % zníženie nádorového bremena v porovnaní so začatím ani 25 % zvýšenie v porovnaní s nadirom
irPD	najmenej 25 % zvýšenie nádorového bremena v porovnaní s nadirom (zisteným pri jednom hodnotení) pozorované pri dvoch po sebe nasledujúcich hodnoteniach s odstupom najmenej 4 týždne

**Graf.** Graf prežívania (OS) v ramenách nivolumab a docetaxel (štúdia CheckMate 017, aktualizácia na WCLC 9/2015)

témových kortikoidov. Prebieha štúdia fázy III (NCT01285609) na definitívne vyhodnotenie efektivity ipilimumabu + CHT v porovnaní s CHT u pacientov so skvamóznym NSCLC.

### Blokáda PD-1

V súčasnosti sú v klinickom používaní pre NSCLC dva lieky z tejto skupiny – nivolumab a pemrolizumab.

Nivolumab je humánna monoklonová IgG4 protilátka proti PD-1. V štúdií fázy I publikovanej Gettingerom (4) bol nivolumab podávaný v troch rôznych dávkach 1, 3 a 10 mg/kg v dvojtýždňových intervaloch, dĺžka podávania bola do 96 týždňov a bol podávaný celkovo 129 pacientom v období 11/2008 – 1/2012. Dynamika nádorov sa hodnotila podľa RECIST kritérií. Pacienti boli predliečení, viac ako polovica mala viac ako tri línie predchádzajúcej systémovej liečby. Medián OS celej skupiny bol 9,9 mesiaca, 1-, 2-, 3-ročné OS bolo 42 %, 24 % a 18 % pre všetky dávky spolu, pre dávku 3 mg/kg vybratú pre ďalšie klinické sledovanie to bolo 56 %, 42 % a 27 %. U 22 pacientov (17 %), ktorí dosiahli objektívnu odpoveď, medián trvania odpovede bol 17,0 mesiaca. Ďalších 6 pacientov (5 %) malo nezvyčajné odpovede imunitného typu. Odpovede boli podobné pri skvamózných aj neskvamózných typoch karcinómov. Osemnásť pacientov, ktorí odpovedali na liečbu, prerušilo nivolumab pre iné dôvody ako pre progresiu.

U 9 z nich odpoveď trvala ešte 9 mesiacov po podaní poslednej dávky. Nežiaduce účinky stupňa 3 až 4 sa vyskytli u 14 % pacientov. Vyskytli sa tri úmrtia v súvisi s liečbou, všetky boli spojené s pneumonitídou.

RR bol 17 % a 3-ročné OS (celkové prežívanie) bolo v tejto ťažko predliečenej skupine pacientov veľmi zaujímavé – 18 %. Nivolumab dosiahol dlhotrvajúce odpovede a povzbudzujúce prežívanie u ťažko predliečených pacientov s NSCLC.

Dve štúdie fázy III porovnávali nivolumab s docetaxelom u pacientov s predliečeným pokročilým/metastatickým NSCLC – jedna štúdia pri skvamóznom type a druhá pri neskvamózných karcinómoch.

Randomizovaná nezaslepená medzinárodná štúdia fázy III CheckMate 017 (5) hodnotila efektivitu a bezpečnosť nivolumabu v porovnaní s docetaxelom u pacientov s pokročilým skvamóznym NSCLC, ktorí progredovali počas prvej línie chemoterapie alebo po nej. Randomizovaných bolo 272 pacientov do ramena s nivolumabom v dávke 3 mg/kg každé dva týždne alebo do ramena s docetaxelom v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> každé tri týždne. Primárne sledovaným parametrom bolo celkové prežívanie. Medián OS bol 9,2 mesiaca v ramene s nivolumabom vs. 6,0 mesiaca v ramene s docetaxelom. Riziko smrti bolo o 41 % nižšie v ramene s nivolumabom (HR, 0,59;  $p < 0,001$ ). Jednoročné prežívanie bolo 42 %

v ramene s nivolumabom vs. 24 % v ramene s docetaxelom. RR bolo 20 % v ramene s nivolumabom vs. 9 % v ramene s docetaxelom ( $p = 0,008$ ). Medián PFS bol 3,5 mesiaca v ramene s nivolumabom vs. 2,8 mesiaca v ramene s docetaxelom (HR smrti alebo progresie ochorenia, 0,62;  $p < 0,001$ ). Nepreukázal sa ani prognostický ani prediktívny význam expresie PD-1 ligandu (PD-L1). Nežiaduce účinky stupňa 3 alebo 4 sa vyskytli u 7 % pacientov v ramene s nivolumabom a u 55 % pacientov v ramene s docetaxelom. Aktualizované údaje tejto štúdie boli prezentované na 16. svetovej konferencii pľúcneho karcinómu (World Conference on Lung Cancer, WCLC) v septembri 2015 v Denveri. Na grafe vidieť, že koniec (chvost) Kaplanovej-Meierovej krivky prežívania tvorí plateau a vzbudzuje nádej na dlhotrvajúci benefit (6).

Randomizovaná nezaslepená medzinárodná štúdia fázy III CheckMate 057 (7) hodnotila efektivitu a bezpečnosť nivolumabu v porovnaní s docetaxelom u pacientov s pokročilým neskvamóznym NSCLC, ktorí progredovali počas prvej línie chemoterapie platinovou dvojkombináciou alebo po nej. Randomizovaných bolo 292 pacientov do ramena s nivolumabom v dávke 3 mg/kg každé dva týždne a 290 pacientov do ramena s docetaxelom v dávke 75 mg/m<sup>2</sup> každé tri týždne. Primárne sledovaným parametrom bolo celkové prežívanie. OS bolo dlhšie pre nivolumab ako pre docetaxel. Medián OS bol 12,2 mesiaca pre nivolumab a 9,4 mesiaca pre docetaxel. (HR smrti 0,73,  $p = 0,002$ ). Jednoročné prežívanie bolo 51 % pre nivolumab, vs. 39 % pre docetaxel, prežívanie v 18 mesiacoch bolo 39 % pre nivolumab vs. 23 % pre docetaxel. RR bolo 19 % pre nivolumab, vs. 12 % pre docetaxel ( $p = 0,02$ ). PFS bolo horšie pre nivolumab ako pre docetaxel (medián 2,3 vs. 4,2 mesiaca), ale v 1 roku preživalo bez progresie viac pacientov s nivolumabom ako s docetaxelom (19 % vs. 8 %). Pri hodnotení podskupín definovaných podľa hladín expresie PD-L1 ( $\geq 1$  %,  $\geq 5$  %, a  $\geq 10$  %) mal nivolumab vyššiu efektivitu ako docetaxel vo všetkých podskupinách. Nežiaduce účinky stupňa 3 alebo 4 boli hlásené v 10 % pacientov v nivolumabovej skupine, v porovnaní s 54 % v docetaxelovej skupine.

CheckMate 012 (8) je prebiehajúca multi-ramenná štúdia fázy I, má ramená nivolumab v kombinácii s cisplatinou/gemcitabínom, s cisplatinou/pemetrexedom, s karboplatinou/paklitaxelom, s erlotinibom, s udržiavacou liečbou bevacizumabom, s ipilimumabom alebo v monoterapii v prvej línii alebo v zmenenej udržiavacej liečbe. Nivolumab je sledovaný zvlášť

pre skvamózne a zvlášť pre neskvamózne typy karcinómov. Nábor pacientov bol už ukončený, výsledky sa očakávajú v roku 2017.

Nivolumab bol schválený FDA v marci 2015 na liečbu pacientov s metastatickým skvamóznym NSCLC, ktorí progredovali počas chemoterapie založenej na platine alebo po nej, v októbri 2015 na liečbu pacientov s neskvamóznym NSCLC, ktorí progredovali počas chemoterapie založenej na platine alebo po nej, alebo na *EGFR* alebo *ALK* cielených liekoch u pacientov s týmito mutáciami. EMA schválila v júli 2015 nivolumab na liečbu pacientov s pokročilým alebo metastatickým skvamóznym NSCLC, ktorí progredovali počas chemoterapie alebo po nej.

Pembrolizumab je humanizovaná monoklonová IgG4 protilátka proti PD-1, v predklinických štúdiách preukázala protinádorovú aktivitu pri viacerých typoch nádorov a potvrdila sa aj v klinických štúdiách. Po prezentácii výsledkov malej štúdie s 38 pacientmi na WCLC 2013 boli výsledky väčšej štúdie (495 pacientov) fázy I publikované v apríli 2015 v NEJM (9). Pacienti boli liečení pembrolizumabom v dávke 2 mg/kg alebo 10 mg/kg každé tri týždne, alebo 10 mg/kg každé dva týždne. Vzhľadom na vyšetrovanie expresie PD-L1 boli pacienti zaradení do „trénovacej skupiny“ (182 pacientov) alebo do validačnej skupiny (313 pacientov). V štúdiu sa vyšetrovala PD-L1 expresia v nádorových vzorkách imunohistochemickou analýzou. PD-L1 pozitivita bola definovaná ako membránové farbenie najmenej 1 % buniek v nádore, alebo špecifické zafarbenie v stróme spôsobené infiltráciou mononukleárnymi zápalovými bunkami. Výsledky boli udávané ako percento nádorových buniek pozitívnych pri farbení na membránový PD-L1. Odpovede na liečbu boli hodnotené centrálné každých 9 týždňov. V celom súbore pacientov bola ORR 19,4 % a medián trvania odpovede bol 12,5 mesiaca. Medián OS bol 12 mesiacov, medián PFS bol 3,7 mesiaca. PD-L1 expresia v najmenej 50 % nádorových buniek bola vybratá ako cut-off na základe údajov z trénovacej skupiny. U pacientov z validačnej skupiny, ktorí mali pozitivitu najmenej 50 %, bola odpoveď 45,2 %. Zo všetkých pacientov s pozitivitou najmenej 50 %, bol medián PFS 6,3 mesiaca, medián OS nebol dosiahnutý. Časté nežiaduce účinky boli slabosť, pruritus a znížená chuť do jedla, bez výraznejších rozdielov v jednotlivých skupinách podľa dávky alebo častosti podávania. Nežiaduce účinky stupňa 3 a vyššie boli pozorované u menej ako 10 % pacientov. Pneumonitída je zvlášť významný imunitne podmienený nežiaduci

účinnok u pacientov s NSCLC, celkovo sa vyskytla u 4 % pacientov, u polovice z nich bola do stupňa 3. Pembrolizumab mal akceptovateľný profil nežiaducich účinkov a preukázal dlhodobú protinádorovú aktivitu u pacientov s pokročilým NSCLC. PD-L1 expresia v najmenej 50 % nádorových buniek korelovala s vyššou efektivitou pembrolizumabu. Očakávajú sa výsledky štúdie fázy II-III Keynote 010, v ktorej sa porovnáva nízka dávka pembrolizumabu, vysoká dávka pembrolizumabu a docetaxel.

Na WCLC 2015 bola prezentovaná štúdia (10) zameraná na efektivitu pembrolizumabu pri mozgových metastázach, do štúdie bolo zaradených 18 pacientov, 6 z nich malo systémovú odpoveď a tí istí pacienti mali odpoveď aj v CNS, odpovede boli v trvaní od 3,3 do 7,0 mesiaca a okrem jednej všetky pokračovali v čase prezentácie. Podľa tejto malej štúdie sa zdá, že ak pacienti majú systémovú odpoveď, mali by odpovedať aj v CNS.

Pembrolizumab bol v októbri 2015 schválený FDA na liečbu pacientov s metastatickým NSCLC, ktorých nádory exprimujú ligand PD-L1- stanovený FDA schváleným sprievodným diagnostickým testom PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Liečba je schválená pre pacientov, ktorí progredujú počas liečby platinovou dvojkombináciou alebo po nej, alebo ak sú to pacienti s *EGFR* mutáciami alebo *ALK* prestavbou progredujú pri cielej liečbe.

### Anti –PD-L1

V klinickom skúšaní už aj s reportovaním prvých výsledkov sú tri monoklonové protilátky BMS-936559 humánna PD-L1 špecifická IgG4 protilátka, MPDL3280A humánna PD-L1 špecifická IgG4 protilátka a MEDI 4736 humánna PD-L1 IgG1 protilátka.

MSB0010718C, humánna PD-L1 protilátka IgG1 je v klinickej štúdiu fázy I.

### Kombinácia anti CTLA-4 s anti-PD-1

Predklinické štúdie ukázali, že súčasná blokáda oboch dráh imunitných kontrolných bodov CTLA-4 a PD-1 je signifikantne účinnejšia ako blokáda len jednej z nich. Toto bolo potvrdené v klinických štúdiách s melanómom. Kombinácia týchto dvoch liekov je medzi inými kombináciami sledovaná už v spomenutej multiramenej štúdiu Checkmate 012 (8).

### Trvanie odpovede

Údaje z klinických štúdií ukazujú, že odpovede na liečbu inhibítorami dráh imunitných kontrolných bodov sú často dlhodobé, pri porovna-

aní s odpoveďami na chemoterapiu podstatne dlhšie. Najviac známych výsledkov s dlhodobým prežívaním je zatiaľ pri melanómoch. Pri nemozgovom karcinóme pľúc v štúdiu fázy I bolo jednoročné prežívanie 42 % a trojročné prežívanie 18 % (4). V štúdiách fázy III bolo jednoročné prežívanie pacientov so skvamóznym NSCLC (štúdia CheckMate 017) v ramene s nivolumabom 42 % v porovnaní v ramene s docetaxelom 24 % (5), v štúdiu CheckMate 057 u pacientov s neskvamóznym NSCLC bolo jednoročné prežívanie 51 % pre nivolumab vs. 39 % pre docetaxel, v 18 mesiacoch 39 % pre nivolumab vs. 23 % pre docetaxel (7).

### Posudzovanie odpovede

Pri imunoterapii sú porovnané rôzne typy odpovedí, napríklad zmenšenie tumoru bez objavenia sa nových lézií, stabilizácia ochorenia s následným zmenšovaním lézií, iniciálna progresia s následnou odpoveďou a odpovede pôvodných lézií s vývojom nových lézií. Hodnotenie podľa RECIST kritérií sa zdá nevhodné. Pri imunoterapii sa opisuje fenomén pseudoprogresie – keď niektoré nádory na začiatku liečby rádiologicky progredujú (veľký prílev T lymfocytov do nádoru) a odpovedajú až v druhej fáze (11, 12). Preto boli navrhnuté nové kritériá – immune-related response criteria irRC (13), ktoré uvádzame v tabuľke 3.

### Biomarkery

Intenzívne sa hľadajú biomarkery, ktoré umožnia cielejšie indikovanie imunoterapie. Podľa niektorých štúdií by PD-L1 expresia mohla byť indikátorom lepšej odpovede na inhibíciu dráhy PD-1/PD-L1. To sa potvrdilo v štúdiu s pembrolizumabom, preto schválenie FDA je pre pacientov, ktorých nádory exprimujú PD-L1. Pre liečbu nivolumabom zatiaľ nie je stanovený prediktívny biomarker, aj keď v niektorých štúdiách odpovede boli spojené s expresiou PD-L1 (7).

### Fajčenie

Vo viacerých štúdiách sa potvrdilo, že súčasní alebo bývalí fajčari majú vyššiu odpoveď na liečbu, hypoteticky sa predpokladá, že to súvisí s vyšším počtom mutácií u týchto pacientov.

### Nežiaduce účinky liečby

Nežiaduce účinky liečby blokátormi imunitných kontrolných bodov sú zapríčinené nešpecifickou imunologickou aktiváciou. Nežiaduce účinky tejto liečby sa nazývajú s imunitou súvisiace nežiaduce účinky (immune-related adverse events irAE). Nežiaduce účinky stupňa 3 alebo 4



**Tabuľka 4.** Nežiaduce účinky inhibítorov imunitných kontrolných bodov

Druh	Nežiaduce účinky
Dermatologické	pruritus, raš, vitiligo, urtikária, alopecia, hypopigmentácia, erytém
Gastrointestinálne	hnačka, kolitída, nauzea, abdominálna bolesť
Endokrinné	hypotyroidizmus, hypertyroidizmus, hypopituitarizmus, hypofyzitída, adrenálna insuficiencia, zmeny hladín hormónov
Hepatálne	hepatitída, zvýšenie hepatálnych enzýmov
Pľúcne	pneumonitída, pľúcny edém
Očné	uveitída, episkleritída, pruritus
Pankreatické	zvýšená hladina lipázy, hyperglykémia
Spojené s infúziou	reakcia spojená s infúziou, hypersenzitivita
Všeobecné	slabosť, bolesti hlavy, znížená chuť do jedla, artralgie

sa vyskytujú približne u 10 % – 20 % pacientov. Prehľad nežiaducich účinkov uvádzame v tabuľke 4.

Nežiaduce účinky spojené s imunitou vznikajú pre celkové posilnenie imunity, preto je na ich ovplyvnenie často potrebná prechodná imunosupresia kortikoidmi, anti TNF- $\alpha$ , mykofenolátom meofetilom alebo inými liekmi. Odporúčania na liečbu irAE vychádzajú zo všeobecného klinického konsenzu, pretože zatiaľ nebola uskutocnená prospektívna štúdia na porovnanie manažmentu týchto stavov.

Typicky sa irAE vyskytujú o 6 – 12 týždňov po začatí liečby, ale môžu vzniknúť už o niekoľko dní po podaní prvej dávky, po niekoľkých mesiacoch, ale aj po ukončení liečby. Včasné rozpoznanie, zhodnotenie a liečba týchto nežiaducich účinkov sú veľmi dôležité, je potrebné myslieť na to v klinickej praxi.

## Záver

Liečba nemalobunkového karcinómu pľúc blokadou imunitných kontrolných bodov je v začiatkoch, preukazuje sľubnú aktivitu a akceptovateľnú toxicitu. Veľkou výhodou je dlhodobé trvanie odpovede a efektívnosť aj u pred-

liečených pacientov. V súčasnosti je jej využitie v druhej línii pokročilých a metastatických ochorení, uvažuje sa o jej zaradení do nižších štádií a do adjuvancie. Údaje sú zatiaľ limitované, najširšie použitie majú anti PD-1 protilátky. Prebiehajú mnohé štúdie s kombináciami rôznych imunoterapeutických liekov, kombinácie s chemoterapiou, skúmajú sa interakcie medzi rádioterapiou a imunoterapiou, ktoré takisto vyzerajú sľubne, majú synergický efekt na lokálne aj vzdialené ochorenie. Detailnejšie pochopenie mechanizmov, ktorými imunitný systém spôsobuje regresiu nádoru, vývoj nových liekov, ktoré podporujú tumor-špecifickú imunitu a blokujú nádorové imunosupresívne mechanizmy, dáva nádej na nové a efektívnejšie kombinácie imunoterapie.

## Literatúra

1. Lakota J, Žuffa M. Protinádorová imunita. *Onkologia (Bratisl.)*. 2015;10(2):111–115.
2. Langer CJ. Emerging immunotherapies in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). The role of immune checkpoint inhibitors. *Am J Clin Oncol*. 2015;38:422–430.
3. Lynch TJ, Bondarenko I, Luft A. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage III/IV non-small-cell lung cancer: Results from a rando-

mized, double-blind, multicenter phase II study. *J Clin Oncol*. 2012;30:2046–2054.

4. Gettinger N, Horn L, Gandhi L. Overall survival and long-term safety of nivolumab (anti-programmed death 1 antibody, BMS-936558, ONO-4538) in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(18):2004–12.
5. 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(2):123–35.
6. Reckamp R, Spigel DR, Rizvi N. Phase 3 randomized trial (CheckMate 017) of nivolumab vs docetaxel in advanced squamous (SQ) cell non-small cell lung cancer (NSCLC). WCLC, 2015 O02.02.
7. 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(17):1627–39.
8. Štúdia Checkmate 012. [online]. Dostupné na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01454102> stav z 20.11.2015.
9. Rizvi NA, Hui R, Garon EB. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372:2018–28.
10. Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A. A phase II trial of pembrolizumab for untreated brain metastases from non-small cell lung cancer. WCLC 2015, O31.07.
11. Helyssey C, Champiat S, Soria J. Immune checkpoint inhibitors in advanced nonsmall cell lung cancer. *Current Opinion in Oncology*. 2015;27(2):108–117.
12. Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and immune-related response in solid tumors. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(31):3541–3543.
13. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: Immune-related response criteria. *Clin Cancer Res*. 2009;15(23):2009.

## MUDr. Mária Černá, CSc.

Slovenská zdravotnícka univerzita  
Klinika pneumológie, ftizeológie  
a funkčnej diagnostiky  
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava  
[cerna@ru.unb.sk](mailto:cerna@ru.unb.sk)

