

Imunoterapia karcinómu pľúc

Doc. MUDr. Peter Beržinec, CSc.

Onkologické oddelenie, Špecializovaná nemocnica sv. Svorada Zobor, Nitra

Karcinóm pľúc patrí medzi nádorové ochorenia, ktoré sú najviac skúmané ako ciele rôznych foriem imunoterapie v onkológii. V súčasnosti sú tri hlavné kategórie imunoterapeutických liekov používaných pri karcinóme pľúc: monoklonové protilátky, terapeutické vakcíny a inhibítory kontrolných bodov imunity. V tomto prehľadovom článku sú uvedené základné informácie o mechanizme účinku, výsledky kľúčových klinických štúdií a informácie o nedávno iniciovaných štúdiách s imunoterapeutikami pri karcinóme pľúc. Nedávne schválenia prvých liekov zo skupiny imunoterapeutík potvrdzujú, že imunoterapia sa stáva novou liečebnou modalitou pri karcinóme pľúc.

Kľúčové slová: karcinóm pľúc, imunoterapia, monoklonové protilátky, vakcíny, inhibítory kontrolných bodov imunity

Immunotherapy for lung cancer

Lung cancer is among the tumours which are most studied as the targets of immune-based therapies in oncology. Currently, there are three main categories of immunotherapeutic drugs used for lung cancer - monoclonal antibodies, therapeutic vaccines, and immune checkpoint inhibitors. In this review, the basic information about the mechanism of action, results of the key clinical trials, and the information about the recently opened new trials with immunotherapies for lung cancer are discussed. Recent approvals of first drugs from the group of immunotherapies confirm that immunotherapy is becoming a new modality of lung cancer treatment.

Key words: lung cancer, immunotherapy, monoclonal antibodies, vaccines, immune checkpoint inhibitors

Onkológia (Bratisl.), 2016; roč. 11(4): 204–207

Úvod

Imunoterapia pri liečbe karcinómu pľúc, podobne ako pri viacerých iných nádorových ochoreniach, púta v súčasnosti mimoriadnu pozornosť. Karcinóm pľúc patrí medzi tie nádorové ochorenia, ktoré sú najviac skúmané ako ciele rôznych foriem imunoterapie. V priebehu posledných rokov, vďaka novým poznatkom o vzťahoch medzi imunitnými a nádorovými bunkami a o mechanizmoch, ktorými nádorová bunka uniká imunitnej kontrole, došlo k vývoju nových liekov, ktoré predstavujú nielen významnú nádej do budúcnosti, ale už v súčasnosti menia niektoré paradigmy liečby karcinómu pľúc, zvlášť pri NSCLC (nemalobunkovom karcinóme pľúc). Imunoterapia predstavuje široké spektrum liečebných možností, ktorých cieľom je v konečnom dôsledku navodiť deštrukciu nádorových buniek. Cieľom tohto článku je podať prehľad možností imunoterapie karcinómu pľúc, ktorým sa v súčasnosti venuje najväčšia pozornosť – ide o monoklonové protilátky (MAB) zamerané na nádorové antigény, protinádorové vakcíny a inhibítory imunitných kontrolných bodov.

Monoklonové protilátky zamerané na nádorové antigény

V súčasnosti sú v EÚ (podobne ako v USA a v ďalších štátoch) z tejto skupiny imunoterapeutík registrované pri NSCLC tri lieky: bevacizumab, ramucirumab a necitumumab. Rad ďalších je v klinickom výskume, medzi nimi v prebiehajúcich štúdiách F III (fázy III) alebo II/III: patritumab, cetuximab, rilotumumab (tabuľka 1).

Tabuľka 1. Monoklonové protilátky zamerané na nádorové antigény používané v klinickej praxi pri NSCLC alebo v aktuálnych štúdiách fázy III

| MAB | Typ | Hlavný cieľ/účinok | Schválenie EMA | Štúdie s náborom ClinicalTrials.gov ID |
|-------------|-------------------------|--------------------|--|--|
| Bevacizumab | Humanizovaná (93%) IgG1 | Inhibícia VEGF | ^a S chemo a následne v UT ^b S erlotinibom | NCT01107626 NCT02633189 |
| Ramucirumab | Humánna IgG1 | Inhibícia VEGF | S Dcx v 2. línii po CHT s PLT | NCT02411448 |
| Necitumumab | Humánna IgG1 | Inhibícia EGFR | ^c V 1. línii s CHT Gem/cisPI + UT | - |
| Patritumab | Humánna IgG1 | Inhibícia HER3 | - | NCT02134015 |
| Cetuximab | Chimérická IgG1 | Inhibícia EGFR | - | NCT02438722 |
| Rilotumumab | Humánna IgG2 | Inhibícia HGF | - | NCT02154490 |

Vysvetlivky: ^a pri lokálne pokročilom alebo metastatickom NSCLC bez prevahy skvamózneho zložky; ^b pri lokálne pokročilom alebo metastatickom NSCLC s EGFR mutáciami senzitivizujúcimi k liečbe erlotinibom; ^c pri lokálne pokročilom alebo metastatickom skvamóznom NSCLC.

VEGF – vaskulárny endotelový rastový faktor; VEGFR2 – receptor 2 pre VEGF; EGFR – receptor epidermálneho rastového faktora; HER3 – receptor 3 ľudského epidermálneho rastového faktora; HGF – hepatocytový rastový faktor; EMA – Európska agentúra pre liečivá; CHT – chemoterapia; UT – udržiavacia terapia; Dcx – docetaxel; Gem – gemcitabín; PLT – platina; cisPI – cisplatina

Liečba chemoterapiou a bevacizumabom viedla k historickému pokroku pri lokálne pokročilom alebo metastatickom NSCLC – k prekonaniu mediánu OS (celkového prežitia) 12 mesiacov (1). Ďalší klinický vývoj bevacizumabu pri NSCLC je známy a efektívitu pridania bevacizumabu k chemoterapii, v zmysle predĺženia PFS (prežitie bez progresie ochorenia) a OS v porovnaní so samotnou chemoterapiou, potvrdili aj metaanalýzy (2). Ramucirumab v kombinácii s docetaxelom vstúpil do klinickej praxe v 2. línii liečby pri lokálne pokročilom alebo metastatickom NSCLC vďaka úspešnej štúdií F III REVEL. Kombinácia ramucirumabu s docetaxelom oproti samotnému docetaxelu zlepšila PFS a aj OS, a to bez ohľadu na histológiu (3). Necitumumab spolu

s chemoterapiou cisplatina + gemcitabín vs. cisplatina + gemcitabín, predĺžil v kľúčovej štúdií SQUIRE PFS aj OS v prvej línii liečby skvamózneho NSCLC (4). Cetuximab s chemoterapiou cisplatina a vinorelbín oproti samotnej chemoterapii predĺžil OS bez ohľadu na histológiu (5). Výsledok nebol regulačnými úradmi pokladaný za dostatočný, klinický výskum lieku však pokračuje (tabuľka 1). Okrem dvoch ďalších MAB uvedených v tabuľke 1 prebiehajú viaceré štúdie F I – II s novými liekmi vo forme MAB alebo s liekmi využívajúcimi MAB, nielen pri NSCLC, ale aj pri SCLC (malobunkový karcinóm pľúc) – napr. s demcizumabom alebo rovalpituzumabom, inhibítormi DLL3 (delta-like proteín 3), resp. DLL4 (delta-like proteín 4). Štúdiu s rovalpituzumabom zaradilo ASCO medzi

najvýznamnejšie práce v oblasti karcinómu pľúc prezentované na konferencii ASCO 2016 (6).

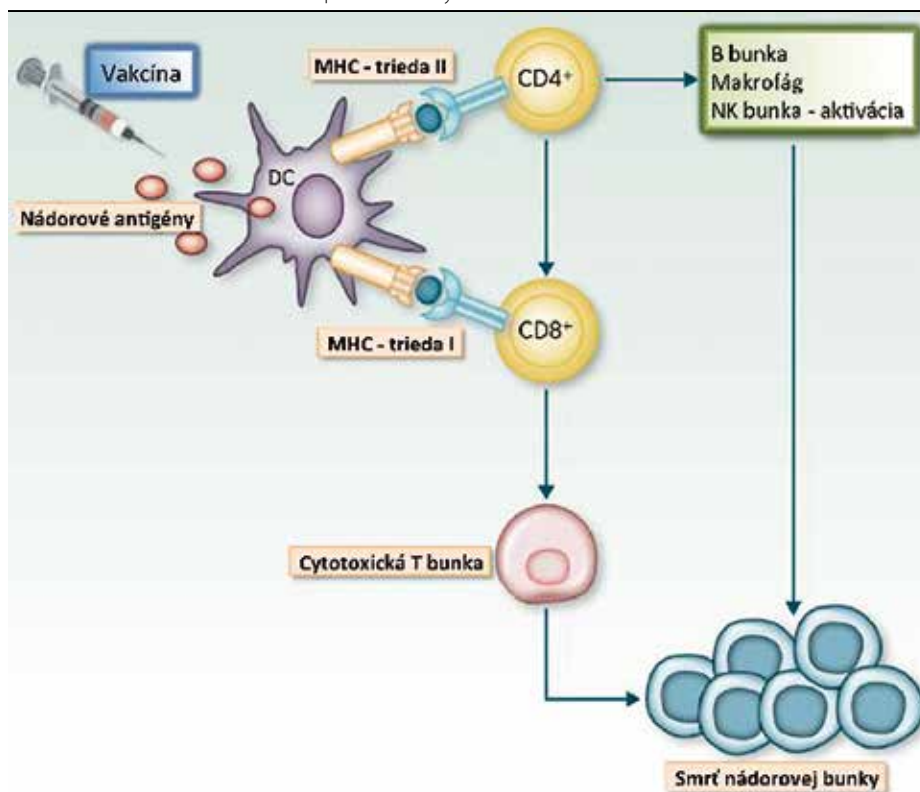
Protinádorové terapeutické vakcíny

Vývoj protinádorových vakcín vo všeobecnosti závisí od identifikovania vhodných antigénov, ktorých expresia sa líši v nádorovom tkanive a v normálnom tkanive. V ideálnom prípade by expresia takýchto s tumorom asociovaných antigénov (TAA) mala byť veľmi vysoká v nádorovom tkanive a žiadna v normálnom, a navyše by mala byť rovnaká vo všetkých oblastiach nádoru. Ideálne TAA pri karcinóme pľúc neexistujú, ale vyše 70 proteínov bolo identifikovaných ako TAA s expresiou v nádorovom a normálnom tkanive natoľko odlišnou, že im bola venovaná pozornosť vo výskume. Mechanizmus účinku protinádorových vakcín je na obrázku 1.

Proteínové a peptidové vakcíny zamerané na známe TAA prešli pri NSCLC až do štúdií F III. Vakcína zameraná na MAGE-A3 (s melanómom asociovaný antigén 3, v normálnych tkanivách prítomný iba v testes a placente) bola skúšaná v adjuvantnej liečbe v štúdií MAGRIT (MAGE-A3 as Adjuvant Non-Small Cell Lung Cancer Immunotherapy) (8). Žiaľ, nepredĺžila oproti placebo ani prežitie bez ochorenia (DFS) a ani OS (tabuľka 2). MUC-1 (mucín 1, glykozylovaný transmembránový proteín, prítomný v epitelových bunkách vrátane respiračného traktu, je pri NSCLC nadmerne exprimovaný a abnormálne glykolyzovaný, čím je imunologicky odlišný od MUC1 v normálnych bunkách. V dvoch štúdiách F III, pri lokálne pokročilom NSCLC po chemorádioterapii, bola skúmaná lipozómová vakcína L-BLP25 cieleňá na MUC-1. Pacienti pred liečbou vakcínou dostali (raz) cyklofosamid s cieľom redukovať aktivitu supresorových T lymfocytov. Zlepšiť PFS, OS sa v prvej (START) nepodarilo (tabuľka 2). Boli však naznačené lepšie výsledky pri simultánnej chemorádioterapii (9). Štúdia START 2 zameraná výlučne na túto skupinu pacientov bola ukončená po oznámení zlyhania japonskej štúdie F II s rovnakým dizajnom. Bunkové vakcíny sú druhou cestou použitou aj pri karcinóme pľúc. Ide o vakcíny vyvinuté na platforme inaktivovaných alebo usmrtených celých nádorových buniek. Teoreticky by tak mohla byť využitá expresia viacerých a aj neznámych TAA. Nádorové bunky môžu byť autológne (z pacientovho nádoru) alebo alogénne (z bunkových línií). V štúdií F III bol skúšaný belagenpumatucel-L.

Vakcína bola pripravená na platforme piatich iradiovaných a zmrazených alogénnych bunkových línií NSCLC. Cieľom bola inhibícia TGF (transformujúci rastový faktor) beta 2 - silného imunosupresora ovplyvňujúceho T, B a dendritické

Obrázok 1. Mechanizmus účinku protinádorových vakcín



Vakcíny zvyšujú T bunkami alebo B bunkami sprostredkovanú imunitnú odpoveď. Po injekčnom podaní komponenty vakcíny aktivujú dendritické bunky (DC, dendritic cell), ktoré následne migrujú do lokálnych lymfatických uzlín. V lymfatickej uzline aktivované DC prezentujú antigény naviazané na MHC (major histocompatibility complex, hlavný histokompatibilný komplex) T bunkám, ktoré sú následne aktivované, CD4+ T bunky produkujú cytokíny, ktoré podporujú maturáciu CD8+ T buniek. CD8+ T bunky nakoniec opúšťajú lymfatickú uzlinu a presúvajú sa do miest, kde sú prítomné bunky s cieľovým antigénom a spúšťajú protinádorovú odpoveď.

Obrázok z článku Valsamo K. Anagnostou and Julie R. Brahmer. Cancer Immunotherapy: A Future Paradigm Shift in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. Clin Cancer Res; 21(5), 2015.(7). So súhlasom American Association for Cancer Research.

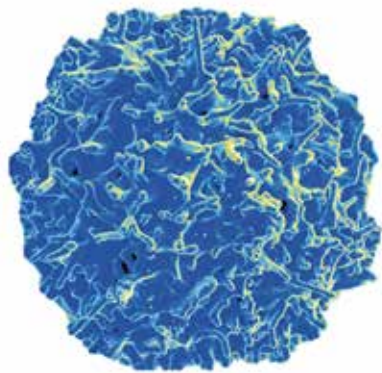
Tabuľka 2. Vakcíny pri karcinóme pľúc

| | MAGE-A3 | L-BLP25 | Belagenpumatucel-L | rHU-EGF | TG4010 |
|-----------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|
| Trieda | Proteín | MUC1 peptid v lipozóme | Alogénne NSCLC bunky | Proteín | MUC1 peptid + IL-2, vírusový vektor |
| Nasadenie | Po resekcii | Po RT | Pokročilý CA | Pokročilý CA | Pokročilý CA |
| CFA | Nie | Áno | Nie | Áno | Nie |
| Fáza II | RCT/placebo Úspešná | RCT/BSC Úspešná | Otvorená Úspešná | RCT/BSC Úspešná | RCT/BSC Úspešná |
| Fáza III (cit.) | Neúspešná N = 2270 (8) | Neúspešná N = 1513 (9) | Neúspešná N = 530 (10) | Publikovaná N = 381 (11) | Prebieha N = 1000 (12) |

Vysvetlivky: CA – karcinóm, RCT – randomizovaná klinická štúdia, BSC – najlepšia podporná liečba

bunky. V štúdií F III však vakcína po štandardnej chemoterapii nepredĺžila OS pri lokálne pokročilom alebo metastatickom NSCLC (10). Pozornosť aktuálne pútajú dve antigén špecifické vakcíny. Prvou je CIMAvax-EGF – kubánska anti-EGF vakcína používaná na základe štúdií F I – II už dlhší čas v niektorých krajinách. Výsledky menšej kubánskej štúdie F III boli nedávno publikované (11), klinický výskum, ktorý by mohol viesť k registrácii v USA a EÚ, prebieha. Publikované údaje naznačujú zlepšenie mediánu OS pri metastatickom NSCLC asi o štyri mesiace oproti placebo, pričom asi 20 % pacientov preživa dlhodobo. Druhou nádej-

nou vakcínou je TG4010. Patrí medzi genetické vakcíny. Je suspenziou rekombinovaného modifikovaného vakcinového vírusu Ankara (MVA), ktorý kóduje TAA MUC1 a interleukín 2. V úvodnej časti štúdie F IIB/III (TIME) u pacientov s neliečeným štádiom IV NSCLC, pridanie vakcíny k štandardnej kombinovanej chemoterapii predĺžilo PFS v mediáne z 5,1 na 5,9 mes., F III aktuálne prebieha (12). Zaujímavou je aj antiidiotypová vakcína racotumomab (myšia MAB, napodobňujúca TAA NeuGcGM3 gangliozid, nevyskytujúci sa v normálnej ľudskej cytoplazmatickej membráne, ale prítomný pri nádoroch vrátane NSCLC). Po vakciná-

Obrázok 2. Obraz T lymfocytu z elektrónového mikroskopu

Poznámka: Obrázok z [www stránok US National Cancer Institute \(Free reproduction and reuse\)](http://www.cancer.gov/research/areas/treatment/immunotherapy-using-immune-system). (<http://www.cancer.gov/research/areas/treatment/immunotherapy-using-immune-system>). Na jednom T lymfocyte je približne 10^5 receptorov (16).

ci vytvorené IgM a IgG protilátky proti nádorovým bunkám s expresiou NeGcGM3 vedú v konečnom dôsledku k regresii nádoru (13). Vakcína vyvinutá na Kube v spolupráci s Argentínou, bola použitá ako udržiavacia liečba po chemoterapii a v oboch krajinách je registrovaná. Pohľad na vývoji vakcín na Kube je v nedávno publikovanom článku. Jeho názov hovorí za všetko: Cuba has a lung cancer vaccine and America wants it (14).

Inhibítory imunitných kontrolných bodov

Zatiaľ čo vakcíny stimulujú špecifickú imunitnú odpoveď proti nádorovým antigénom, inhibítory imunitných kontrolných bodov by teoreticky mali odstrániť „brzdu“ v T bunkami sprostredkovanej imunitnej odpovedi. Aktuálne dostupné lieky s týmto mechanizmom sú monoklonové protilátky cieleňé na antigén A4 cytotoxických T lymfocytov (CTLA-4, cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4) a signálnu dráhu proteínu 1 programovanej bunkovej smrti (PD-1/PD-L1, programmed cell death protein 1/PD-ligand 1). Nedávno bol v Onkológii publikovaný článok, ktorý okrem iného opísal mechanizmy účinku aktuálnych inhibítorov kontrolných bodov imunity (15). Na obrázku 2 je pohľad na T lymfocyt z elektrónového mikroskopu.

Fascinujúci údaj o počte receptorov na jednej T bunke naznačuje komplikovanosť problematiky v laboratórnom výskume (16). Pre prax sú však rozhodujúce výsledky z klinického výskumu. V štúdiách F III boli úspešne overené iba dva inhibítory PD-1: nivolumab a pembrolizumab. V EÚ sú registrované k liečbe lokálne pokročilého alebo metastatického NSCLC po predchádzajúcej chemoterapii, pembrolizumab špecificky pri nádoroch s expresiou PD-L1. Pacienti s EGFR alebo

Tabuľka 3. Publikované výsledky klinických štúdií fázy III s inhibítormi PD-1/CTLA-4 pri lokálne pokročilom alebo metastatickom karcinóme pľúc

| Štúdia (histológia) (citácia) | Liečba RR (%) | PFS medián (mes.) | OS medián (mes.) | PFS - HR (95 % CI) | OS - HR (95 % CI) | OS 18 mes. (%) |
|---------------------------------|--|-------------------|---------------------|--|--|-------------------|
| CheckMate 017 (SQLC) (17) | Nivo: 20** Dcx: 9 | 3,5 2,8 | 9,2 6,0 | 0,59*** (0,44 - 0,79) | 0,62*** (0,47-0,81) | 28 13 |
| CheckMate 057 (Non-SQLC) (18) | Nivo: 19** Dcx: 12 | 2,3 4,2 | 12,2 9,4 | 0,92 (0,77 - 1,11) | 0,73** (0,59 - 0,89) | 39 23 |
| KEYNOTE 010 (NSCLC) (19) | A. Pembro 2 mg: 18*** B. Pembro 10 mg: 18*** C. Dcx: 9 | 3,9 4,0 4,0 | 10,4 12,7 8,5 | A:C 0,88 (0,74 - 1,05) B:C 0,79** (0,66 - 0,94) | A:C 0,71*** (0,58-0,88) B:C 0,61*** (0,49 - 0,75) | 45# 35# 20# |
| KEYNOTE 010 E PD-L1 ≥ 50 % (20) | A. Pembro 2 mg: 30*** B. Pembro 10 mg: 29*** C. Dcx: 8 | 5,0 5,2 4,1 | 14,9 17,3 8,2 | A:C 0,59*** (0,44 - 0,78) B:C 0,59*** (0,45 - 0,78) | A:C 0,54*** (0,38 - 0,77) B:C 0,50*** (0,36 - 0,70) | 42# 52# 27# |
| NCT01450761 (SCLC) (20) | Ipilimumab/EP: 62 Placebo/EP: 62 | 4,6 4,4 | 11,0 10,9 | 0,85* (0,75 - 0,97) | 0,94 (0,81 to 1,09) | 40# 40# |

Poznámka: do KEYNOTE 010 boli zaradení iba pacienti aspoň s 1 % pozitívitou PD-L1 v bunkách nádoru. Nivo – nivolumab, Dcx – docetaxel, SQLC – skvamózny NSCLC, non-SQLC – neskvamózny NSCLC, E – expresia, Pembro 2 – pembrolizumab 2 mg/kg hmotnosti, Pembro 19 – pembrolizumab 10 mg/kg hmotnosti, E/P – etopozid/platina, SCLC – malobunkový karcinóm, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, #OS 12 mes.

ALK nádorovými mutáciami by takisto mali dostať schválenú liečbu pre tieto mutácie pred podaním pembrolizumabu alebo nivolumabu. Aktuálne publikovaná štúdia F III (NCT01450761) s použitím ipilimumabu pridaného v experimentálnom ramene k prvólíniovej liečbe extenzívneho SCLC platina a etopozid zlyhala – prídanie ipilimumabu k štandardnej liečbe a následne v monoterapii nepredĺžilo OS (tabuľka 3).

Nivolumab ukázal v dvoch štúdiách F III podobnú odpoveď na liečbu v 2. línii pokročilého skvamózneho (CheckMate 017) a aj neskvamózneho (CheckMate 057) NSCLC, RR = 20 %, resp. 19 %, a podobný výsledok aj v OS: HR = 0,62 (95 % CI: 0,47 – 0,81), resp. HR = 0,73 (0,59 – 0,89) (17, 18). Pri skvamóznom karcinóme predĺžil aj PFS, pri neskvamóznom nie. Tu bolo PFS rovnaké, iba číselne v prospech nivolumabu (HR = 0,92, 95 % CI = 0,77 – 1,11). Čas do odpovede na liečbu bol v mediáne 2,1 mes. pri nivolumabe vs. 2,61 mes. pri docetaxele (18). V CheckMate 017 expresia (E) PD-L1 v nádorových bunkách nemala prediktívny význam. V CheckMate 057 boli RR a OS zlepšené vo vopred plánovaných podskupinách E PD-L1: ≥ 1 %, ≥ 5 %, ≥ 10 % a aj pri neplánovanej PD-L1 ≥ 50 %. EMA ani FDA nevyžadujú určenie E PD-L1 pred začatím liečby nivolumabom. Pri neskvamóznom NSCLC je však odporúčané zväžiť stanovenie PD-L1. Dôvodom je aj skutočnosť, že v CheckMate 057 počas prvých troch mesiacov zomrelo v ramene s nivolumabom 59/292, 20,2 % a v ramene s docetaxelom 44/290, 15,2 % pacientov. Pacienti s horšími prognostickými faktormi a/alebo agresívnym ochorením v kombinácii s nízkou alebo žiadnou expresiou PD-L1

tak môžu byť počas prvých troch mesiacov v väčšom riziku smrti. Hlavným cieľom dvoch štúdií s nivolumabom bolo OS. Na konferencii ASCO 2016 boli zverejnené aktualizované údaje o prežití dvoch rokov (21). V ramene s nivolumabom vs. s docetaxelom bolo PFS 2 roky v CheckMate 017 16 % vs. 0, v CheckMate 057 12 % vs. 1 %. OS 2 roky v CheckMate 017 bolo 23 % vs. 15 % v prospech nivolumabu. OS 2 roky v podskupinách pacientov v CheckMate 057 je v tabuľke 4.

Výrobca nivolumabu oznámil 5. 8. 2016 v tlačovej správe prekvapujúci negatívny výsledok štúdie F III CheckMate 026. Nivolumab oproti chemoterapii v 1. línii liečby pokročilého NSCLC s PD-L1 ≥ 5 % nedocielil zlepšenie PFS. Údaje zo štúdie budú zverejnené po ich kompletnom spracovaní a posúdení (22).

V štúdiu KEYNOTE 010 boli pacienti s prítomnosťou PD-L1 vo viac ako v 1 % nádorových buniek zaradení do jedného z troch ramien – pembrolizumab 2 mg/kg, pembrolizumab 10 mg/kg alebo docetaxel 75 mg/m², s podaním 1-krát/3 týždne, v pomere 1 : 1 : 1 (19). Primárne cieľové body boli OS a PFS v celkovej populácii a v populácii s PD-L1 ≥ 50 % nádorových buniek. Výsledky sú zhrnuté v tabuľke 4 – potvrdzujú pembrolizumab 2 mg/kg (výsledky podobné 10 mg/kg) ako novú liečebnú možnosť u pacientov s predtým liečeným a PD-L1 pozitívnym pokročilým NSCLC. Zlepšenie OS bolo docielené v každej analyzovanej podskupine (pohlavie, vek, histologický typ NSCLC, atď.), okrem pacientov s mutáciami EGFR. Výsledky KEYNOTE 010 navyše potvrdzujú význam nádorovej expresie PD-L1 pre výber pacientov, ktorí môžu mať z liečby najväčší

Tabuľka 4. Celkové prežitie (OS) dvoch rokov v štúdiu CheckMate 057

| Skupina pacientov (N s nivolumabom vs. s docetaxelom) | Nivolumab (% s OS 2 roky) | Docetaxel (% s OS 2 roky) | HR (95 % CI) |
|--|------------------------------|------------------------------|--------------------|
| Celá skupina (292 vs. 290) | 29 | 16 | 0,75 (0,63 – 0,91) |
| PD-L1 < 1 % (108 vs. 101) | 25 | 18 | 0,91 (0,67 – 1,22) |
| ≥ 1 % (123 vs. 123) | 37 | 17 | 0,62 (0,47 – 0,83) |
| ≥ 5 % (95 vs. 86) | 44 | 14 | 0,48 (0,34 – 0,68) |
| ≥ 10 % (86 vs. 79) | 45 | 13 | 0,43 (0,30 – 0,62) |

Poznámka: podľa údajov Borghaei H, Brahmer J, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in patients with advanced NSCLC: CheckMate 017/057 2-year update and exploratory cytokine profile analyses. ASCO 2016, abstract and poster presentation.

<http://meetinglibrary.asco.org/content/123468?format=posterimg&poster=1>

úžitok. Aktuálne, na ASCO 2016, bol prezentovaný dôležitý poznatok o trvaní liečby v štúdiu – zdá sa, že kritická dĺžka je 18 týždňov (23). Kratšia liečba nevedie k zlepšeniu OS pembrolizumabom, dlhšia môže viesť k zlepšeniu OS aj napriek zistenej progresii ochorenia. Aktuálne bola publikovaná informácia výrobcu lieku o úspechu ďalšej štúdie fázy III – KEYNOTE 024, pembrolizumab vs. kombinovaná chemoterapia v 1. línii liečby pacientov s pokročilým, PD-L1 vysokopozitívnym (E PD-L1 ≥ 50 %) NSCLC (24). Podrobné výsledky by mali byť publikované na konferencii ESMO 2016. Pre prax je zaujímavá toxicita inhibítorov PD-1. Najčastejšie toxicity nivolumabu v dvoch štúdiách F III boli mierne: únavnosť (16 %), anorexia (10 – 11 %), nauzea (9 – 12 %), asténia (10 %), hnačka (8 %) a podobne v štúdiu F III s pembrolizumabom (pri dávke 2 mg/kg): anorexia (14 %), únavnosť (14 %), nauzea (1 %), raš (9 %), hnačka (7 %). Nežiaduce účinky liečby sú menej časté s inhibítormi PD-1 než s docetaxelom, závažné (stupeň 3 – 4) sa vyskytli pri nivolumabe vs. docetaxe v CheckMate 017 v 5 % vs. 18 %, v CheckMate 057 v 7 % vs. 55 % a v KEYNOTE 010 (stupeň 3 – 5) v 13 % s pembrolizumabom 2 mg/kg vs. 35 % pri docetaxe. Ďalšie s imunitou súvisiace nežiaduce účinky (immune-related adverse events irAEs) zahŕňajú endokrinopatie (najčastejšie hypo/hypertyreoidizmus), pľúcnu toxicitu, hepatotoxicitu, neurotoxicitu, nefrotoxicitu a ďalšie. V štúdiách F III sa jednotlivé nežiaduce účinky vyskytli zriedkavo (≤ 1 %), výnimkou sú tyreopatie – do 8 %, ale závažné, stupňa 3 – 5 sa nevyskytli vôbec, a pneumonitídy, ktoré sa vyskytujú do 5 %, pričom závažné sú v 1 % – 4 % (17, 18, 19). V súčasnosti je v pokročilom klinickom výskume, t. j. vo vyše 30 štúdiách F III, niekoľko ďalších liekov zameraných na inhibíciu PD-1, PD-L1, CTLA4, na ich kombinácie pri rôznych histologických typoch karcinómu pľúc a pri rôznych štádiách ochorenia. Ich podrobný prehľad bol publikovaný v nedávnom suplemente časopisu *Onkológia* (25). Okrem klinických štúdií F III prebieha rad štúdií F I – II. Na scénu navyše vstupujú ďalšie farmaceutické firmy z Ázie, Európy, USA. Vysoká konkurencia by mala pomôcť aj vyššej dostupnosti týchto inovatívnych liekov globálne.

Záver

Imunoterapia predstavuje dnes už etablovanú a rýchlo sa rozvíjajúcu modalitu liečby pri karcinóme pľúc. Najväčšiu pozornosť pútajú výsledky, ktoré dosahujú inhibítory kontrolných bodov imunity. U časti pacientov menia lokálne pokročilý alebo metastatický karcinóm pľúc na chronické ochorenie.

Literatúra

- Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(24):2542–2550.
- Soria JC, Mauguen A, Reck M, et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2013;24(1):20–30.
- Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384(9944):665–673.
- Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. Thatcher N, Hirsch FR, Luft AV, et al. Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(7):763–774.
- Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet*. 2009;373(9674):1525–1531.
- Rudin CM, Pietanza MC, Bauer MT, et al. Safety and efficacy of single-agent rovalpituzumab tesirine (SC16LD6.5), a delta-like protein 3 (DLL3)-targeted antibody-drug conjugate (ADC) in recurrent or refractory small cell lung cancer (SCLC). *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr LBA8505).
- Anagnostou VK, Brahmer JR. Cancer immunotherapy: a future paradigm shift in the treatment of non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2015;21(5):976–984.
- Vansteenkiste JF, Cho BC, Vanakesa T, et al. Efficacy of the MAGE-A3 cancer immunotherapeutic as adjuvant therapy in patients with resected MAGE-A3-positive non-small-cell lung cancer (MAGRIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):822–835.
- Butts C, Socinski MA, Mitchell PL, 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 Oncol*. 2014;15(1):59–68.
- Giaccone G, Bazhenova LA, Nemunaitis J, et al. A phase III study of belagenpumatucel-L, an allogeneic tumour cell vaccine, as maintenance therapy for non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer*. 2015;51(16):2321–2329.

- Rodríguez PC, Poppa X, Martínez O, et al. A Phase III Clinical Trial of the Epidermal Growth Factor Vaccine CIMAvax-EGF as Switch Maintenance Therapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Clin Cancer Res*. 2016;22(15):3782–3790.
- Quoix E, Lena H, Losonczy G, et al. TG4010 immunotherapy and first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer (TIME): results from the phase 2b part of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(2):212–223.
- Alfonso S, Valdés-Zayas A, Santiesteban ER, et al. A randomised, multicenter, placebo-controlled clinical trial of ractumomab-alum vaccine as switch maintenance therapy in advanced non-small cell lung cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2014;20(14):3660–3671.
- Patel V. Cuba has a lung cancer vaccine - and America wants it. <http://www.wired.com/2015/05/cimavax-roswell-park-cancer-institute>. Citované 27/07/2016.
- Černá M. Inhibítory imunitných kontrolných bodov v systémovej liečbe nemalobunkového karcinómu pľúc. *Onkológia (Bratisl.)*. 2015;10(6):358–362.
- Schodin BA, Tsomides TJ, Kranz DM. Correlation between the number of T cell receptors required for T cell activation and TCR-ligand affinity. *Immunity*. 1996;5(2):137–146.
- 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):123–135.
- 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):1627–1639.
- 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.
- Reck M, Luft A, Szczesna A, et al. Phase III Randomized Trial of Ipilimumab Plus Etoposide and Platinum Versus Placebo Plus Etoposide and Platinum in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2016 Jul 25. pii: JCO676601. [Epub ahead of print].
- Borghaei H, Brahmer J, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in patients with advanced NSCLC: CheckMate 017/057 2-year update and exploratory cytokine profile analyses. ASCO 2016, abstract and poster presentation. Dostupné na: <<http://meetinglibrary.asco.org/content/163741-176>>. Citované 31.7.2016.
- Bristol-Myers Squibb Announces Top-Line Results from CheckMate-026, a Phase 3 Study of Opdivo (nivolumab) in Treatment-Naïve Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Dostupné na: <<http://news.bms.com/press-release/bristolmyers/bristol-myers-squibb-announces-top-line-results-checkmate-026-phase-3-stu>>. Citované 8.8.2016.
- Garon EB, Herbst RS, Kim D-W, et al. Pembrolizumab vs docetaxel for previously treated advanced NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) 1%–49%: Results from KEYNOTE-010. ASCO 2016, abstract and poster presentation. Dostupné na: <<http://meetinglibrary.asco.org/content/170351-176>>. Citované 31.7.2016.
- Merck's KEYTRUDA® (pembrolizumab) Demonstrates Superior Progression-Free and Overall Survival Compared to Chemotherapy as First-Line Treatment in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Published on Merck Newsroom Home. Dostupné na: <<http://www.mercknewsroom.com>> on 6/16/16>. Citované 3.8.2016.
- Beržinec P. Imunoterapia pri karcinóme pľúc. *Onkológia (Bratisl.)*. 2015;10(4,suppl.):48–50.

Doc. MUDr. Peter Beržinec, CSc.

Onkologické oddelenie
Špecializovaná nemocnica
sv. Svorada Zobor
Kláštorská 134, 949 88 Nitra
berzinec@snzobor.sk

