

Imunoterapia pri karcinóme obličky

MUDr. Michal Chovanec, PhD.

II. onkologická klinika LF UK a NOÚ, Bratislava

Liečbu metastatického svetlobunkového karcinómu obličky je možné rozdeliť do niekoľkých fáz. Významnú úlohu v liečbe tohto ochorenia zohráva imunoterapia. Historicky bola do praxe zavedená liečba cytokínmi, interferónom alfa (IFN α) a interleukínom 2 (IL-2), ktorá priniesla prvé povzbudivé výsledky pri ochorení rezistentnom na chemoterapiu. Aj keď liečba cytokínmi zdanlivo upadla do zabudnutia, experti z centier so svetovým významom ju naďalej považujú za kľúčovú a jej prínos pre malú skupinu pacientov doteraz nebol prekonalý inými liekmi. Do stredu záujmu sa v súčasnosti dostáva nová forma modernej imunoterapie, ktorá má potenciál stimulovať imunitu pacienta a takto dosahovať protinádorový efekt. Údaje zo štúdie fázy III s liečbou nivolumabom, inhibítorom receptora programovanej smrti bunky 1 (PD-1), viedli k registrácii nivolumabu v USA aj Európe na liečbu po zlyhaní antiangiogénnej liečby. Naďalej prebiehajú skúšania s ďalšími inhibítormi imunitných „checkpointov“, ich kombináciami či kombináciami s cytokínmi a antiangiogénnymi liekmi. Táto skupina liekov priniesla zásadný posun v liečbe renálneho karcinómu, a preto je nutné ju etablovať v liečbe našich pacientov.

Kľúčové slová: karcinóm obličky, metastatické ochorenie, imunoterapia, cytokíny, imunitné „checkpointy“

Immune therapy of metastatic renal cell carcinoma

Treatment of metastatic renal cell carcinoma consists of several phases. Significant role in the management of renal cell cancer is played by immune therapy. Historical introduction of cytokines, such as interferon alpha (IFN α) and interleukin 2 (IL-2) led to first encouraging results in a chemotherapy resistant disease. Treatment with cytokines have seemingly gone forgotten, but major referral centres experts consider it's role as major and important, in spite it's benefit for small group of patients that have not been overcome by other agents. The center of interest currently arise for modern immune therapy with potential to stimulate patients immune system in order to provide antineoplastic effect. Data from a phase III trial with nivolumab, inhibitor of program death cell receptor 1 (PD-1) led to registration of nivolumab for treatment after failure of prior anti-angiogenic agent in USA and Europe. Another clinical trials evaluating inhibitors of immune "checkpoints", their combinations or combinations with cytokines and anti-angiogenic agents are underway. This group of drugs brings major advancement in treatment of metastatic clear cell renal cancer and it is vital to deliver them into practice for the benefit of our patients.

Key words: renal cell carcinoma, metastatic disease, immune therapy, cytokines, immune „checkpoints“

Onkológia (Bratisl.), 2016; roč. 11(4): 215–217

Úvod

Pohľad na liečbu svetlobunkového karcinómu obličky sa v priebehu posledných desaťročí zásadne zmenil. Ochorenie, ktoré bolo v metastatickom štádiu ešte pred rokom 1980 prakticky neliečiteľné, sme začali vnímať ako chorobu, ktorú vieme efektívne liečiť na viacerých úrovniach. Prvým úspechom predchádzali pokusy o radikálne chirurgické resekcie, rádioterapiu či cytostatickú liečbu s neuspokojivými výsledkami a prežívanie pacientov s diseminovaným ochorením bolo limitované na niekoľko mesiacov. Dnes považujeme renálny karcinóm za ochorenie citlivé na tzv. „biologickú liečbu“, pomocou ktorej je možné badať pozvoľný nárast 5-ročného prežívania v metastatickom štádiu.

Karcinóm obličky – ochorenie s imunitnou reguláciou?

Prvé pozorovania, ktoré upozornili na možný vzťah imunitnej regulácie v patogenéze renálneho karcinómu, pochádzajú z obdobia od začiatku do druhej polovice 20. storočia, keď bolo opísaných množstvo prípadov spontánnych remisíí malignít.

Najčastejšie opakujúce sa ochorenie v týchto zmienkach je karcinóm obličky (1, 2). Autori týchto pozorovaní vyslovili prvé špekulatívne názory, že za týmito udalosťami môžu byť faktory ako imunita, hormonálna regulácia, infekcia či operačná trauma (2). Presne dokumentované spontánne remisie metastatického ochorenia boli pozorované v 80. rokoch 20. storočia, keď Oliver et al. (3) publikovali prácu s opisom troch kompletných remisíí, dvoch parciálnych remisíí a štyroch dlhodobých stabilizácií v súbore 73 pacientov. Existujú aj zmienky o spontánnej regresii primárneho tumoru, ktoré sa najčastejšie spájali s vnútronádorovou hemorágiou (4) alebo embóliou do renálnej vény (5). Väčšina publikácií uvádza frekvenciu spontánnych remisíí na úrovni 1 % (6). Odstránenie primárneho nádoru viedlo k zisteniu, že u časti pacientov dochádza k dramatickým spontánnym remisíám, najmä pľúcnych metastáz (7). V čase, keď na diseminované ochorenie neexistovala efektívna liečba ani iný inovatívny prístup podporený údajmi z klinických skúšaní, tieto pozorovania viedli k prvým pokusom o imunoterapiu cytokínmi (8).

Liečba cytokínmi

Dôkazy, že imunitný systém zohráva úlohu v patogenéze karcinómu obličky, podnietili výskumné úsilie so snahou cielene ovplyvniť imunitu pacientov. Ukázalo sa, že aplikácia vysokodávkového rekombinantného proinflatórného cytokínu interleukínu 2 (IL-2) vyvolala selektívnu proliferáciu T-lymfocytov, ktoré ďalej zohrávali úlohu v prozápalovej reakcii hostiteľa. Rosenberg et al. (9) publikovali retrospektívne údaje pacientov liečených v 80. rokoch vysokodávkovým (HD) IL-2 v monoterapii alebo v kombinácii s lymfokínmi aktivovanými „natural killer“ (NK) bunkami. Pozorovali tu dramatické zmenšenia nádorovej choroby po monoterapii aj kombináčnej liečbe vrátane parciálnych a kompletných remisíí s trvaním od 6 do 22 mesiacov. Ako aktivátor imunitného systému s inhibíciou rastu nádorových buniek preukázal protinádorovú aktivitu aj imnuoregulačný a antiinflatórny cytokín interferón alfa (IFN α). Cochranova metaanalýza hodnotiaca údaje od 6117 pacientov liečených v 53 štúdiách potvrdila, že liečba IFN α (99 experimentálnych ramien)

navodila parciálnu alebo kompletnú remisiu u 12,9 % pacientov. Údaje z dvoch ramien, kde boli pacienti liečení placebom, ukázali 4,3 % odpovedí, u pacientov liečených inou liečbou ako cytokínovou bolo 2,5 % odpovedí. Analýza zodpovedala aj otázku prínosu cytoreduktívnej nefrektómie, ktorá predchádza liečbu interferónom. Pacienti po cytoreduktívnej liečbe pred liečbou IFN α žili v priemere o 4,8 mesiaca dlhšie ako pacienti liečení len IFN α (10). Francúzska randomizovaná štúdia publikovaná Negrier a spol. hodnotila liečbu HD IL-2, HD IFN α 2a a ich kombináciu. Počet objektívnych odpovedí v 10. týždni liečby dosiahol 7,5 %, 6,5 % a 18,6 % v jednotlivých skupinách. Medián celkového prežívania (OS) dosiahol 12 m, 13 m a 17 m ($p = 0,55$). Pacienti, ktorí profitovali z liečby najvýraznejšie, mali malú záťaž metastázami, nemali závažné viscerálne postihnutie a boli vo vynikajúcom klinickom stave. U pacientov liečených IFN α bol medián času do odpovede štyri mesiace, väčšina odpovedí bolo parciálnych a zriedka trvali dlhšie ako jeden rok (11). Ďalšie prospektívne údaje hodnotiace liečbu HD IL-2 u 453 pacientov s diseminovaným ochorením v rokoch 1989 – 2005 demonštrovali 15 % parciálnych a 7 % kompletných remisií s celkovým počtom objektívnych odpovedí na úrovni 20 %. Tridsaťtri percent pacientov malo stabilizáciu ochorenia s mediánom prežitia 38,6 mesiaca. Medián OS v skupine pacientov, ktorí dosiahli kompletnú remisiu, bol 10 a viac rokov (12). Podobné počty odpovedí na liečbu HD IL-2 preukázali aj ďalšie retrospektívne hodnotenia (13, 14). Najväčší benefit v dĺžke prežívania v retrospektívnom hodnotení z USA dosiahli pacienti s kompletnou remisiou ochorenia, kde 65 % z nich prežilo 20 a viac rokov (14).

IFN α a IL-2 boli na základe týchto údajov začiatkom 90. rokov 20. storočia registrované pre liečbu metastatického karcinómu obličky. Liečba IL-2 priniesla presvedčivejšie údaje pre úzku skupinu pacientov, no pre extrémnu toxicitu (tzv. syndróm úniku cytokínov spojený so šokovým stavom) a potrebu intenzívnej resuscitačnej starostlivosti sa v Európe zásadne neujala. Európske pracoviská viac preferovali liečbu IFN α , ktorú pre väčšinu pacientov postupne nahradili inhibitory tyrozínkináz a mTOR (mammalian target of rapamycin). Liečba cytokínmi nepriniesla zásadné ovplyvnenie celkového prežívania v celej populácii pacientov, no jediní vo veľmi dobrom klinickom stave, s malým počtom metastáz, v relatívne mladom veku a po nefrektómii môžu z prvolíniovej liečby cytokínmi zásadne benefitovať. Zdá sa, že IFN α v porovnaní s IL-2 prináša menší počet odpovedí s krátkym

trvaním do jedného roka, avšak za cenu nižšej toxicity. Liečba vysokodávkovaným IL-2 pre malú skupinu pacientov prináša kuratívny výsledok, keďže trvanie odpovedí dosahuje aj viac ako 10 – 20 rokov (15). Viaceré centrá v USA a niektoré centrá v Európe liečbu vysokodávkovaným IL-2 neopustili, nutnosťou je však aplikovať ju na pracovisku s veľmi dobrou skúsenosťou, kde sa ukazuje táto liečba napriek svojej akútnej toxicite relatívne bezpečnou. V očiach expertov z veľkých svetových centier ostáva liečba IL-2 dôležitou a naďalej má hlavnú úlohu v liečbe metastatického svetlobunkového karcinómu (16) a je škoda, že sa v našich podmienkach neujala.

Liečba inhibítormi imunitných „checkpointov“

V posledných rokoch sa začali objavovať údaje, ktoré predznačili ďalšiu z etáp liečby metastatického ochorenia. Po období antiangiogénnej liečby a zatlačení cytokínovej imunoterapie do úzadia boli publikované údaje o výnimočnej aktivite inhibitorov regulačných bodov imunitného systému, tzv. imunitných „checkpointov“. Ukázalo sa, že inhibícia koinhibičnej molekuly CTLA4 a dráhy receptora programovanej smrti bunky (PD-1) a jeho ligandu (PD-L1) pomocou monoklonálnych protilátok prináša aktiváciu imunitného systému pacienta s významnou protinádorovou potenciou pri spektre rôznych malignít. Presná imunobiológia za týmito dráhami doteraz nie je celkom objasnená. Zistilo sa, že ide o dynamické znaky a aj u pacientov s nevelkou alebo žiadnou expresiou týchto znakov môže dôjsť k liečebnému efektu.

Efektivitu nivolumabu, anti PD-1 monoklonálnej protilátky, demonštrovala veľká randomizovaná štúdia fázy III na 821 pacientoch. Pri porovnaní oproti everolimu došlo k predĺženiu OS z 19,6 na 25 mesiacov v prospech nivolumabu (HR 0,73, 95 % CI 0,57 – 0,93). Pozoruhodné je, že napriek predĺženiu OS nedošlo k štatisticky významnému predĺženiu PFS, ktorý dosiahol 4,6 m pre nivolumab a 4,4 m pre everolimus ($p = 0,11$). Možným vysvetlením je dosiahnutie objektívnej odpovede po úvodnej pseudoprogrese ochorenia u časti pacientov. Celkový počet objektívnych odpovedí (ORR) bol 25 % vs. 5 % v prospech nivolumabu, takmer všetky odpovede (99 %) boli parciálne (17). Tieto údaje viedli k registrácii nivolumabu v USA aj v Európe do druhej línie liečby po zlyhaní antiangiogénnej liečby. Z pozorovaní v štúdiách fáz I a II bolo zrejmé, že minimálne jedna tretina pacientov prežila pri 4-ročnom sledovaní. Dlhodobu prežívajúci boli aj pacienti, ktorí mali stabilizáciu alebo

progresiu ochorenia ako najlepšiu odpoveď na nivolumab (18). Na liečbu imunoterapiou inhibítormi „checkpointov“ boli vypracované kritériá na hodnotenie imunitnej odpovede, keďže podľa štúdie CheckMate 025 bola liečba nivolumabom odporúčaná aj u pacientov, ktorí podľa hodnotenia RECIST dosiahli progresiu. Len ďalšie potvrdenie progresie viedlo k ukončeniu liečby. Toxicita grade 3-4 bola pozorovaná u 19 % pacientov, ale toxicitou akéhokoľvek stupňa trpelo 79 % pacientov liečených nivolumabom. Najčastejšie reportovaný nežiaduci účinok bola únava, nauzea a pruritus (17), no klinické skúsenosti potvrdzujú častý výskyt autoimunitných zápalov ako pneumonitída, tyroiditída, nefritída, hypofyzitída a pod. Prvé informácie o liečbe kombináciou dvoch inhibitorov imunitných „checkpointov“, nivolumabom a ipilimumabom (anti CTLA4) boli dokumentované v štúdii fázy I (19). U 44 liečených pacientov boli použité dve dávkovacie schémy. Objektívne odpovede boli zaznamenané u 45 % pacientov, medián trvania odpovede bolo 31 týždňov v prvom ramene, v druhom dávkovacom ramene medián v čase publikovania nebol dosiahnutý. Vysoká efektivita tu však bola sprevádzaná aj vysokou toxicitou, ktorá bola v stupni 3-4 pozorovaná u 43 % pacientov (najčastejšie elevácia lipázy, ALT, hnačka, kolitída, elevácia amylázy). V súčasnosti poznáme aj pilotné výsledky liečby anti PD-L1 (atezolizumab) zo skúšania fázy I na 70 pacientoch. Počet parciálnych odpovedí dosiahol 15 %, medián trvania odpovede bol 17 mesiacov. V sledovaní po jednom a dvoch rokoch prežilo 81 a 58 % pacientov (20). Prebiehajú aj klinické štúdie hodnotiace ďalšie inhibítory imunitných „checkpointov“ (napr. pembrolizumab) v monoterapii aj v kombináciách s IFN α či s antiangiogénnou liečbou, no výstupy z nich zatiaľ neboli publikované.

Moderná imunoterapia sa veľmi jednoznačne etablovala do liečby metastatického karcinómu obličky po zlyhaní predchádzajúcej antiangiogénnej liečby. Nateraz neexistujú dôkazy, že by takáto liečba nemala byť efektívna aj po predchádzajúcej cytokínovej liečbe. S jej aplikáciou sa však spája spektrum nežiaducich účinkov, ktoré súvisia s aktiváciou imunitného systému a vymykajú sa nežiaducim účinkom liečiv, s ktorými sme mali doteraz pri protinádorovej liečbe skúsenosti. Ich manažment si preto vyžaduje pozorný prístup klinikov.

Záver

Napriek tomu, že v blízkej minulosti došlo v liečbe metastatického karcinómu obličky k rozmachu antiangiogénnej liečby, je

nepopierateľné, že miesto imunoterapie pri tejto diagnóze ostáva neochvejným. V našich podmienkach došlo po príchode kinázových a mTOR inhibítorov k ústupu od použitia cytokínov, tieto však naďalej ostávajú jedinými liekmi, ktoré u selektovaných pacientov s diseminovanou chorobou priniesli trvalé kompletne remisie. Ide najmä o HD IL-2, ktorého použitie pre svoju akútnu toxicitu väčšinu klinikov odradilo. Zdá sa však, že takáto toxicita je v centre so skúsenosťami s podávaním IL-2 manažovateľná. Miesto HD IFN α je naďalej v prvej línii liečby akceptovateľné u mladých pacientov v dobrom výkonnostnom stave, s malou záťažou metastázami a po nefrektómii. Moderná imunoterapia inhibíciou imunitných „checkpointov“ je napriek úvodným nadšeným ohlasom len ďalším krokom v liečbe pokročilého ochorenia, ale vyliečenie pacientov pravdepodobne neprinesie. Mnoho nových informácií o efektivite tejto liečby a jej toxicite prinesú dlhodobé sledovania. S mechanizmom účinku tejto liečby doteraz klinici nemali skúsenosti a ukazuje sa, že jej efektivita a toxicita môžu byť nepredvídateľné. Význam inhibície imunitných regulačných bodov je však nepopierateľný a je možné očakávať, že vďaka významnej efektivite sa bude posúvať do prvej línie liečby.

Literatúra

1. Cole WH, Everson TC. Spontaneous regression of cancer: preliminary report. *Ann Surg.* 1956;144(3):366–383.
2. Challis GB, Stam HJ. The spontaneous regression of cancer. A review of cases from 1900 to 1987. *Acta Oncol.* 1990;29(5):545–550.
3. Oliver RT, Nethersell AB, Bottomley JM. Unexplained spontaneous regression and alpha-interferon as treatment for metastatic renal carcinoma. *Br J Urol.* 1989;63(2):128–131.
4. Edwards MJ, et al. Spontaneous regression of primary and metastatic renal cell carcinoma. *J Urol.* 1996;155(4):1385.
5. Kobayashi K, et al. Spontaneous regression of primary renal cell carcinoma with inferior vena caval tumor thrombus. *J Urol.* 2002;167(1):242–243.
6. de Riese W, et al. Metastatic renal cell carcinoma (RCC): spontaneous regression, long-term survival and late recurrence. *Int Urol Nephrol.* 1991;23(1):13–25.
7. Vogelzang NJ, Priest ER, Borden L. Spontaneous regression of histologically proved pulmonary metastases from renal cell carcinoma: a case with 5-year followup. *J Urol.* 1992;148(4):1247–1248.
8. Heicappell R, Ackermann R. Rationale for immunotherapy of renal cell carcinoma. *Urol Res.* 1990;18(6):357–372.
9. Rosenberg SA, et al. A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine-activated killer cells and interleukin-2 or high-dose interleukin-2 alone. *N Engl J Med.* 1987;316(15):889–897.
10. Coppin C, et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(1):CD001425.
11. Negrier S, et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *Groupe Francais d'Immunotherapie. N Engl J Med.* 1998;338(18):1272–1278.
12. Belldegrun AS, et al. Cancer-specific survival outcomes among patients treated during the cytokine era of kidney cancer (1989–2005): a benchmark for emerging targeted cancer therapies. *Cancer.* 2008;113(9):2457–2463.
13. Fyfe G, et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol.* 1995;13(3):688–696.
14. Klapper JA, et al. High-dose interleukin-2 for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a retrospective analysis of response and survival in patients treated in the surgery branch at the National Cancer Institute between 1986 and 2006. *Cancer.* 2008;113(2):293–301.
15. Fyfe GA, et al. Long-term response data for 255 patients with metastatic renal cell carcinoma treated with high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol.* 1996;14(8):2410–2411.
16. Dutcher JP. Recent developments in the treatment of renal cell carcinoma. *Ther Adv Urol.* 2013;5(6):338–353.
17. Motzer RJ, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015;373(19):1803–1813.
18. McDermott DF, et al. Long-term overall survival (OS) with nivolumab in previously treated patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC) from phase I and II studies. ASCO Meeting Abstracts. 2016; 34(15_suppl):4507.
19. Hammers HJ, et al. Phase I study of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). ASCO Meeting Abstracts. 2014; 32(15_suppl):4504.
20. McDermott DF, et al. Atezolizumab, an Anti-Programmed Death-Ligand 1 Antibody, in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Long-Term Safety, Clinical Activity, and Immune Correlates From a Phase Ia Study. *Journal of Clinical Oncology.* 2016;34(8):833–842.

MUDr. Michal Chovanec, PhD.

II. onkologická klinika LF UK a NOÚ

Klenová 1, 833 10 Bratislava

michal.chovanec@nou.sk