

Ipilimumab v liečbe malígneho melanómu

MUDr. Róbert Godál

Národný onkologický ústav, Bratislava

Minulý rok boli zverejnené výsledky klinickej štúdie MDX010–20. Ide o multicentrickú randomizovanú klinickú štúdiu fázy 3, ktorá dokázala signifikantné zlepšenie celkového prežívania u pacientov s metastatickým malígnym melanómom liečených ipilimumabom. Po prvýkrát v histórii systémovej liečby metastatického melanómu bol dokázaný signifikantný efekt liečby na celkové prežívanie na podklade randomizovanej klinickej štúdie fázy 3. Ide o imunomodulačnú protilátku, ktorá blokuje imunosupresívny receptor CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4) na povrchu buniek imunitného systému.

Tento liek a táto štúdia predstavuje významný pokrok nielen v liečbe malígneho melanómu, ale predstavuje aj zásadný prelom v klinickom využití imunity v liečbe malígnych nádorových ochorení. Ide o nový druh imunoterapie, od ktorého sa očakáva pokrok porovnateľný s prínosom trastuzumabu v adjuvantnej liečbe karcinómu prsníka. V tejto oblasti bude liečba rakoviny založená na cieleňom zásahu do regulačných mechanizmov imunitného systému.

Kľúčové slová: ipilimumab, malígny melanóm.

Ipilimumab in the treatment of malignant melanoma

The results of clinical study MDX010-20 were published last year. This is a multi-center, randomized phase 3 clinical trial, which showed significant improvement in overall survival in patients with metastatic malignant melanoma treated with ipilimumab. For the first time in the history of the systemic treatment of metastatic melanoma a significant effect of treatment on overall survival was demonstrated on the basis of a randomized controlled phase 3 clinical trial. It is an immunomodulatory antibody that blocks the immunosuppressive receptor CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4) on the surface of immune cells. This drug and this study represent significant progress not only in the treatment of malignant melanoma but also represent a major breakthrough in clinical exploitation of immunity in the treatment of malignant tumors. This is a new type of immunotherapy that is expected to effect a progress comparable with contribution of trastuzumab in the adjuvant treatment of breast cancer. Regulatory mechanisms of the immune system will be targeted to treat cancer in this area.

Key words: ipilimumab, malignant melanoma.

Úvod do proti nádorovej imunológie

Napriek skutočnosti, že presný mechanizmus klinickej efektivity ipilimumabu nie je známy pre pochopenie teoretickej bázy, ktorá viedla k vývoju tejto protilátky, je nutné spomenúť zásadné objavy imunológie nádorových ochorení. (1)

Spontánne dlhodobé remisie u niektorých karcinómov ako napríklad pri renálnom karcinóme a malígnom melanóme, viedli ku vzniku hypotézy o existencii klinicky efektívnej protinádorovej imunity. Hypotézu o existencii odpovede imunitného systému, ktorá vedie k rozpoznaniu, úplnej deštrukcii a eliminácii rozvíjajúceho sa rakovinového ochorenia, po prvýkrát publikoval Paul Ehrlich v roku 1909. (2) Tento fenomén bol pomenovaný ako *cancer immunosurveillance* v sedemdesiatych rokoch. Pre nedostatok experimentálnych dôkazov sa táto oblasť dlhšie obdobie nerozvíjala. Posledné 2 desaťročia tím vedcov pod vedením Roberta D. Schreibera z Washington University v St. Louis na základe dôkazov s experimentmi na zvieratách dokázali teóriu o existencii *cancer immunosurveillance*, alebo schopnosti imunitného systému chrániť organizmus pred klinickým rozvojom rakoviny.

(3) Časť klinicky manifestovaných rakovinových ochorení podľa tejto teórie predstavujú rakovinové bunky, ktoré počas kancerogenézy prešli zmenami *cancer immunoediting*, ktoré narúšajú regulačné mechanizmy imunitného systému, a tým ho paralyzujú. Nasleduje únik nádoru *tumor escape* spod kontroly imunitného systému a jeho klinický rozvoj. (3) Klinický dôkaz tejto teórie v humánnej oblasti bol len nedávno dokázaný pri kolorektálnom karcinóme a následne bol publikovaný v roku 2005 v najprestížnejšom klinickom časopise *NEJM* a v roku 2006 v najprestížnejšom vedeckom časopise *Science*. (4, 5) Na súbore 415 pacientov bolo dokázané, že typ a intenzita protinádorovej imunitnej odpovede majú vysoko signifikantný prognostický význam. Prítomnosť Th1 typu T bunkovej imunitnej odpovedi in situ v tumore, ktorá bola dokázaná imunohistochemicky, súvisela s priaznivou prognózou (prežívanie bez relapsu, HR hazard ratio 2,379; $p < 0.0001$; celkové prežívanie HR = 1,98; $p = 1.2 \times 10^{-5}$) bez ohľadu na T štádium a postihnutie regionálnych lymfatických uzlín u lokalizovaných tumorov. (4, 5) Vyššie uvedené štúdie dokázali existenciu klinicky efektívnej protinádorovej imunitnej odpovede, a zároveň poukazujú na skutočnosť, že získaná

T bunková protinádorová imunita zohráva významnú rolu v prevencii recidív, a tým v mortalite aj u klinicky manifestovaného kolorektálneho karcinómu po kuratívnej lokálnej liečbe. Imunitný systém kontroluje mikrometastatické ochorenie, a tým osud pacienta. (4, 5).

Predpokladá sa, že mechanizmus účinku chemoterapie je len sčasti podmienený pôsobením na samotný tumor. Narušenie imunosupresie, ktorú indukuje tumor, a následná protinádorová imunitná odpoveď, je jedným z možných mechanizmov účinku chemoterapie. Táto hypotéza však doposiaľ nebola dokázaná. (6)

Obe vetvy imunity vrodenná, ako aj získaná sú zapojené do protinádorovej imunity. (7) Obe majú schopnosť rozpoznať rakovinové bunky ako cudzie organizmy a eliminovať ich. Vrodenná imunita so svojimi efektorovými cytotoxickými NK bunkami (*Natural Killers*) rozpoznáva nádorové bunky na základe zníženej expresie HLA molekúl a zvýšenej expresie NK aktivačných ligandov na povrchu nádorových buniek. NK bunky zohrávajú významnú rolu v terapii akútnych leukémií po alogennej transplantácii hematopoetických kmeňových buniek, ako aj v terapeutickoefektívite rituximabu a trastuzumabu. (8, 9)

Onkológia (Bratisl.), 2011; roč. 6 (3): 169–171

Predpokladá sa, že získaná vetva imunity alebo T bunková imunita zohráva kľúčovú rolu v terapeutickom mechanizme účinku ipilimumabu. (1) Rakovinové bunky majú narušenú kvalitatívnu, ako aj kvantitatívnu syntézu proteínov. Časté DNA mutácie smerujú k syntéze pre organizmus nových proteínov, ktoré T lymfocyty rozpoznávajú ako nové a cudzie antigény. Syntetizované sú mnohé proteíny, ktoré sú za fyziologických podmienok exprimované len počas embryonálneho štádia, keď imunitný systém ešte nie je vyvinutý. Tieto embryonálne antigény sú T lymfocytmi vyvinutého organizmu rovnako vnímané ako cudzie. Podobne je to i v prípade, keď nádorové bunky exprimujú proteíny, ktoré sú syntetizované len v imunoprivilegovaných tkanivách ako sú testes, kde anatomické bariéry bránia dosahu T bunkovej imunity. Imunitný systém následne indukuje tvorbu antigén špecifických cytotoxických T lymfocytov, ktoré napádajú rakovinové bunky, ktoré tieto špecifické antigény syntetizujú. Narušením imunoregulačných mechanizmov cytotoxické T lymfocyty neodvrhnú kompletne nádorové bunky, ale vytvorí sa stav tolerancie.

CTLA-4 receptor sprostredkováva imunosupresívny signál na povrchu buniek imunitného systému. (10, 11) Receptor predstavuje súčasť kľúčovej kontrolnej dráhy, ktorá limituje intenzitu špecifickej T bunkovej imunitnej odpovede. Selektívnou blokádou CTLA-4 receptora Ipilimumabom dochádza k potlačeniu jeho imunosupresívnych vplyvov. Ipilimumab nakláňa rovnováhu imunitných regulačných mechanizmov od tolerancie smerom k aktívnemu odvrhnutiu nádoru. (12) Ipilimumab terapeuticky zasahuje do imunoregulačných mechanizmov s cieľom indukcie a zosilnenia imunitnej protinádorovej odpovede s klinickým efektom dlhodobej remisie. Boli publikované vedecké údaje, na základe ktorých sa predpokladá, že špecifické T lymfocyty proti „testikulárnemu“ antigénu NY-ESO-1 majú podiel na klinickej efektívnosti Ipilimumabu. (13) Vakcinácia týmto antigénom spolu s Ipilimumabom je predmetom klinickej štúdie.

Klinické skúsenosti s Ipilimumabom v liečbe metastatického malígneho melanómu

Súčasný stav systémovej liečby metastatického malígneho melanómu

Incidencia metastatického malígneho melanómu stúpa rýchlejšie ako ostatné onkologické ochorenia. Incidencia ochorenia stúpila v USA od roku 1950 až 2001 o 690 %. Melanóm je v poradí šieste najčastejšie malígne nádorové ochorenie. Významne postihuje mladšie vekové skupiny a predstavuje druhé najčastejšie rakovinové ochorenie v 3. decénii u žien. Pri včasnom záchytení len asi 12 – 15 % pacientov recidivuje ako metastatické ochorenie. Terapeutické ovplyvnenie tohto štádia predstavuje výzvu pre onkológiu. Nebol dokázaný vplyv na celkové prežívanie štandardnej prvej línie chemoterapie DTIC, alebo IL-2, ktoré sú schválené v USA ako aj fotemustinu, ktorý je ako 3. alternatíva schválený v EU. Neexistuje žiadna liečba s preukázateľným efektom na celkové prežívanie na základe kontrolovanej randomizovanej fázy 3 klinickej štúdie. Imunoterapiou na podklade vysoko dávkovanej liečby Interleukínom 2 je možné docieľiť dlhodobé remisie u veľmi malého podielu 5 – 8 % pacientov s metastatickým ochorením. (14) Liečba je však výrazne toxická a vyžaduje intenzívnu hemodynamickú podpornú liečbu na jednotkách intenzívnej starostlivosti. Nie je schválená žiadna štandardná systémová liečba v 2. línii.

Rozvoj teoretickej imunológie nádorových ochorení viedol k vytvoreniu klinickej imunomodulačnej protilátky ipilimumab (MDX-010; Medarex, Princeton, NJ). Ide o plne humanizovanú monoklonovú protilátku, ktorá bola vzápätí testovaná v klinických štúdiách. (15) Na základe fáz I a II boli stanovené dávky 10 mg a 3 mg/kg hmotnosti každé 3 týždne ako akceptovateľné vzhľadom k toxickému profilu. Dávku limitovali imunitné toxické reakcie. Tieto dávky boli zavedené do klinických štúdií fáz 3 v monoterapii, alebo v kombinácii s vakcínami a cytostatikami. Optimálna dávka bude ešte bližšie určená a leží niekde medzi týmito dvoma hodnotami. Toxicita liečby ipilimumabom je podstatne nižšia ako doterajšie imunoterapie na báze IL-2 a interferonu alfa. Nežiaduce vedľajšie účinky súvisia s navodením autoimunitných reakcií. Výskyt imunitných nežiaducich vedľajších účinkov gr. 3 a gr. 4 je pomerne veľmi nízky, a to asi len u 10 až 15 % pacientov. Všetky nežiaduce vedľajšie účinky sa objavili počas indukčnej alebo reindukčnej fázy liečby. K najčastejším vedľajším nežiaducim účinkom patria kožná toxicita a gastrointestinálna toxicita prejavujúca sa hnačkou. Hnačka rôznej závažnosti sa vyskytuje asi u 30 % pacientov. Hnačka gr. 3 a gr. 4 vyžaduje trvalé ukončenie liečby a promptnú liečbu kortikosteroidmi. Liečba kortikosteroidmi je účinná a vo väčšine prípadov vedie k úplnému ústupu kolitídy do 2 týždňov. Len výnimočne bola nutná iná, imunosupresívna liečba. Príčinou hnačiek býva autoimúnná enterokolitída. K málo častým, avšak rovnako život ohrozujúcim komplikáciám patria endokrinné autoimúnné zápalové komplikácie všetkých žliaz s vnútorným vylučovaním vrátane endokrinného pankreasu, ktoré môžu

Klinický vývoj Ipilimumabu a toxicita liečby

viest' k trvalej hypofunkcii. Včasné rozpoznanie a substitučná liečba sú kritické. Toxické úmrtia sa vyskytujú len asi u 1 až 2 % pacientov. Sú zväčša spojené s perforáciou a septickými komplikáciami pri autoimúnnnej enterokolitíde. (15, 16, 17, 18)

viest' k trvalej hypofunkcii. Včasné rozpoznanie a substitučná liečba sú kritické. Toxické úmrtia sa vyskytujú len asi u 1 až 2 % pacientov. Sú zväčša spojené s perforáciou a septickými komplikáciami pri autoimúnnnej enterokolitíde. (15, 16, 17, 18)

Ipilimumab zlepšuje celkové prežívanie u pacientov s pokročilým melanómom

Prvá ukončená klinická štúdia fázy 3, ktorá skúmala efektívnosť a toxicitu liečby ipilimumabom bola MDX010–20. (16) Pacienti s malígnym melanómom v iresekalibilnom III. a IV. štádiu, boli zaradení do troch ramien v pomere 1:1:3 so samotným ipilimumabom v dávke 3 mg/kg (n = 137), so samotnou vakcínou gp100 (n = 136) a v kombinácii ipilimumab 3 mg/kg a gp100 (n = 403). Liečba bola aplikovaná každé 3 týždne celkovo 4 x v rámci indukcie. Kontrolné rameno predstavovali pacienti liečení vakcínou gp100 peptidom. Kvôli vakcínke boli zaradení len HLA-A*0201 pozitívni pacienti.

Išlo o 2. líniu systémovej liečby. Všetci pacienti dostali predchádzajúcu systémovú liečbu v 1. línii a asi 22 % z nich dostalo liečbu vysoko dávkovaným interleukínom 2. V ramene so samotným ipilimumabom, ako aj v ramene s kombináciou s vakcínou bolo dosiahnuté štatisticky významné zlepšenie celkového prežívania. Medián celkového prežívania pacientov bol štatisticky významne predĺžený v ramenách so samotným ipilimumabom na 10,1 mesiaca (HR 0,66; p = 0,003) a v kombinovanom ramene o 10 mesiacov (HR 0,68; p = 0,001) oproti kontrolnému ramenu s mediánom 6,4 mesiaca. Nebol žiadny rozdiel v celkovom prežívaní medzi oboma ramenami s ipilimumabom (HR 1,04). Dvojročné prežívanie bolo 23,5% na ramene so samotným ipilimumabom.

Niektorí pacienti, ktorí progredovali po dosiahnutí predchádzajúcej *disease control* (DC) boli opätovne reindukovaní. DC bola definovaná ako dosiahnutie objektívnej odpovede (kompletnej CR alebo parciálnej PR remisie) spolu s prípadmi s dosiahnutím stabilizácie ochorenia (SD) v trvaní minimálne 3 mesiacov po 12 týždňoch. 75 % pacientov, ktorým bola podaná reindukcia opätovne, dosiahlo DC a 61,9 % z nich prežilo dlhšie ako 2 roky.

Pozoruhodná je klinická efektívnosť ipilimumabu pri postihnutí CNS. Pozorované boli odpovede a stabilizácie asi u 10 až 17 % pacientov, ktoré trvali dlhšie ako 6 mesiacov. (1, 16)

Nutnosť vytvoriť nové kritériá posudzovania klinickej odpovede pri liečbe ipilimumabom

Objavil sa aj nový fenomén v liečbe ipilimumabom. Objektívne odpovede sú pozorované

len asi u 10 % pacientov. Zdá sa, že klasické kritériá posudzovania klinickej odpovede nezohľadňujú všetky prípady spojené s klinickým benefitom liečby. Je to podmienené najmä neskorým nástupom účinku, ktorému môže predchádzať progresia ochorenia vrátane progresie s objavením sa nových lézií. Stabilizácie ochorenia docielené po prechodnej progresii sú trvalé a spojené s predĺženým prežívaním.

Na základe doterajších skúseností je nutné predchádzať predčasnému ukončeniu liečby. Liečba by mala trvať aspoň 12 týždňov. Klinický benefit dosiahnutý stabilizáciou je porovnateľný s benefitom dosiahnutým objektívnou odpoveďou. (1, 16)

Perspektívy liečby malígneho melanómu a iných malígnych nádorov ipilimumabom

Čakáme výsledky klinických štúdií fázy III CA184–024 DTIC plus ipilimumab vs. DTIC plus placebo v 1. línii liečby. V tejto štúdii je aplikovaná vyššia dávka ipilimumabu 10 mg/kg. Štúdia poskytnie aj informácie týkajúce sa toxicity a efektivity vyššej dávky 10 mg/kg v porovnaní s nižšou dávkou 3 mg/kg štúdie MDX010–20.

Rovnako so záujmom sú očakávané výsledky klinickej štúdie fázy III CA184–029, ktorá skúma vplyv Ipilimumabu na bezrelapsové a celkové prežívanie v adjuvancii v III. štádiu.

Ipilimumab bol zaradený do klinického skúšania pri metastatickom nemalobunkovom karcinóme pľúc a pri hormón-refraktérnom karcinóme prostaty. (18)

Záver

Ipilimumab predstavuje veľmi perspektívny liek v liečbe malígneho melanómu. Takmer 40 % pacien-

tov s metastatickým maligným melanómom profituje z liečby dosiahnutím trvalých remisíí. V porovnaní s vysoko dávkovanou liečbou Interleukínom 2 je táto liečba podstatne menej toxická. Na rozdiel od IL-2 aj stabilizácie a parciálne remisie ochorenia prinášajú zmysluplný klinický benefit. Asi u 10 % pacientov dochádza ku klinickej odpovedi, ktorej predchádza progresia ochorenia. Nástup klinického účinku sa u väčšiny pacientov dosahuje po 12 týždňoch.

Tumor immune escape alebo schopnosť tumoru uniknúť efektívnej protinádorovej imunite podmienená zväčša imunosupresívnymi regulačnými mechanizmami. Ipilimumab je jednou z terapeutických možností ako túto imunosupresiu ovplyvniť. Neexistuje vedecký dôkaz existencie rezistencie rakovinových buniek na hlavné „cytostatikum“ imunitného systému, ktoré predstavuje cytotoxická perforin závislá dráha. (19, 20) Preto imunoterapia v onkológii je považovaná za perspektívnu a výskum mechanizmov *tumor immune escape* za zmysluplný.

Literatúra:

1. Weber J. Immune checkpoint proteins: a new therapeutic paradigm for cancer – preclinical background: CTLA-4 and PD-1 blockade. *Semin Oncol.*; 2010; 37(5): 430-9. Review.
2. Ehrlich P. Über den jetzigen Stand der Karzinomforschung. (1909) *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 5, 273-290.
3. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity.*; 2004; 21(2): 137-48. Review.
4. Pagès F, Berger A, Camus M et al. Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. *N Engl J Med.*; 2005; 353(25): 2654-66.
5. 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): 1960-4.
6. Zitvogel L, Kepp O, Kroemer G. Immune parameters affecting the efficacy of chemotherapeutic regimens. *Nat Rev Clin Oncol.*; 2011; 8(3): 151-60.

7. Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD et al. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol.*; 2011; 23; 29: 235-71.
8. Clynes RA, Towers TL, Presta LG et al. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nat Med.*; 2000; 6: 443–46.
9. Cartron G, Dacheux L, Salles G et al. Therapeutic activity of humanized anti-CD20 monoclonal antibody and polymorphism in IgG Fc receptor FcγRIIIa gene. *Blood.*; 2002; 99: 754–58.
10. Brunet JF, Denizot F, Luciani MF et al. A new member of the immunoglobulin superfamily—CTLA-4. *Nature.*; 1987; 328: 267–270.
11. Walunas TL, Lenschow DJ, Bakker CY et al. CTLA-4 can function as a negative regulator of T cell activation. *Immunity.*; 1994; 1: 405–13.
12. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science.*; 1996; 271: 1734–6.
13. Yuan J, Gnjatic S, Li H et al. CTLA-4 blockade enhances polyfunctional NY-ESO-1 specific T cell responses in metastatic melanoma patients with clinical benefit. *Proc Natl Acad Sci U S A.*; 2008; 105: 20410-20415.
14. Rosenberg SA, Yang JC, Topalian SL et al. Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose interleukin 2. *JAMA.*; 1994; 271: 907.
15. Wolchok JD, Neyns B, Linette G et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol.*; 2010; 11: 155-64.
16. Hodi FS, O'Day S, McDermott D et al. Ipilimumab immunotherapy alone or in combination with a peptide vaccine for pretreated, metastatic melanoma. *N Engl J Med.*; 2010; 363: 711-23.
17. Boasberg P, Hamid O, O'Day S. Ipilimumab: unleashing the power of the immune system through CTLA-4 blockade. *Semin Oncol.*; 2010; 37(5): 440-9. Review.
18. Hoos A, Ibrahim R, Korman A et al. Development of ipilimumab: contribution to a new paradigm for cancer immunotherapy. *Semin Oncol.*; 2010; 37(5): 533-46. Review.
19. Godal R, Keilholz U, Uharek L et al. Lymphomas are sensitive to perforin-dependent cytotoxic pathways despite expression of PI-9 and overexpression of bcl-2. *Blood.*; 2006 Apr 15; 107(8): 3205-11.
20. Scheibenbogen C, Godal R, Thiel E. Is there any evidence supporting a critical role of ectopic PI-9 expression in tumor immune escape? *Blood.*; 2006 Jun 15; 107(12): 4975-4975.

MUDr. Róbert Godál

Národný onkologický ústav
Klenová 1, 833 10 Bratislava
robert.godal@gmx.net