

# Imunoterapija – naujas žingsnis gydant plaučių vėžį

Eglė Paulauskaitė, Neringa Vagulienė

LSMU MA Pulmonologijos klinika

**Reikšminiai žodžiai:** plaučių vėžys, imunoterapija, citotoksinis T limfocitų antigenas T-4 (CTLA-4), programuotos ląstelių žūties baltymas (PD-1), programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas (PDL-1).

**Santrauka.** Plaučių vėžys ilgai buvo laikomas mažai imunogeniška piktybine liga, tačiau pastarųjų metų atlikti klinikiniai tyrimai atskleidė naujas imunoterapijos galimybes gydant plaučių vėžį. Iki šiol daugiausia ištirti ir turintys klinikinę reikšmę yra citotoksinis T limfocitų antigenas T-4 (CTLA-4) ir programuotos ląstelių žūties baltymas (PD-1). Klinikinių tyrimų duomenimis, nustatyta, kad PD-1/PD-L1 (programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas) inhibitoriai lemia ilgesnį bendrą išgyvenamumą lyginant su chemoterapija docetakseliu (skiriant jį antros eilės gydymui) ir teikia daug vilčių gydant nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį.

Pirmieji bandymai taikyti imunoterapiją vėžio gydymui buvo atlikti XIX a. pabaigoje, kai chirurgas Viljamas Kolei (*William Coley*) pastebėjo savaiminį sarkomos regresavimą pacientams, susirgusiems rože. Jis į tumorą suleisdavo gyvas arba inaktyvuotas *Streptococcus pyogenes* ir *Serratia marcescens* bakterijas pacientams, kuriems buvo diagnozuotas neoperabilus piktybinis navikas [1]. Tai turėjo padidinti organizmo pasipriešinimą ir sunaikinti navikines ląsteles. Nors Kolei bandymai kai kuriais atvejais sukeldavo pastebimą ir ilgalaikį atsaką, tuo metu buvo griežtai kritikuojami ir vertinami skeptiškai. Nepaisant to, Kolei darbas buvo pirmasis bandymas pajungti imuninę sistemą kovoje su vėžiu.

Mūsų organizmo imuninė sistema atlieka pirminę gynybines funkcijas, t. y. geba atpažinti ir sunaikinti navikiškai pakitusias ląsteles, taip užkirsdama kelią vėžiui vystytis ir augti. Gebėjimas išvengti imuninio organizmo atsako yra nepaprastai svarbus navikinio proceso vystymuisi ir progresavimui [2].

Sėkmingą pakitusių ląstelių likvidavimą lemia įgimtas ir įgytas imunitetas. Įgimto imuniteto mechanizmai pradeda veikti, kai NK ląstelės atpažįsta specifinius vėžio antigenus ir sunaikina piktybiškai pakitusias ląsteles [3]. Lizuotų vėžinių ląstelių fragmentai yra absorbuojami ir apdorojami makrofagų bei dendritinių ląstelių. Ag pristanti ląstelė pristato tumorą antigeną T limfocitams per specifinius T ląstelės receptorių. Aktyvuota T ląstelė atpažįsta tumorą antigenus ir atpalaiduoja citolizinius fermentus bei citokinus, kurie sutelkia kitus imuninės sistemos narius, ir proliferuoja. Idealiu atveju įvyksta tumorą destrukcija ir susiformuoja T ląstelių atmintis [4].

Vis dėlto ne visada imuninė sistema atpažįsta pakitusias transformuotas ląsteles, taip vėžinėms ląstelėms pavyksta išvengti sunaikinimo. Vienas iš mechanizmų yra imuninę sistemą blokuojančių molekulių pasireiškimas. Pastebėta, kad pacientams, sergantiems nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, yra padidėjęs reguliacinių T ląstelių kiekis, kurios gamina tumorą augimo faktorių B ir interleukiną 10 ir taip gali slopinti T ląstelių aktyvaciją, sukeldamos imuninės sistemos toleranciją [5]. Vėžio sukeltos imuninės sistemos slopinimo panaikinimas yra imunoterapijos tikslas.

Pastaraisiais metais pastebėtas reikšmingas imunoterapijos poveikis prieš PD-1 (programuotos ląstelių žūties baltymą)/PD-L1 (programuotos ląstelių žūties baltymo ligandą) gydant nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį [6, 7]. Iki šiol daugiausia ištirti ir turintys klinikinę reikšmę yra CTLA-4 (citoloksinis T limfocitų antigenas T-4) ir PD-1 (programuotos ląstelių žūties baltymas).

## CTLA-4

Citoloksinės T ląstelės aktyvuojamos jungiantis T ląstelių receptoriui su MHC molekule ir aktyvuojamas signalinis kelias per CD28 ir B7. CTLA-4 baltymas yra aptinkamas T ląstelių paviršiuje ir veikia T ląstelių aktyvavimą konkuruodamas su CD28 [8].

## PD-1/PD-L1

PD-1 išreikštas ant aktyvuotų T ląstelių, B ląstelių, NK ląstelių paviršiaus [9]. PD-1 sąveika su vienu iš dviejų jo ligandų PD-L1 ir PD-L2 sukelia signalinio kelio ir efek-

torinių T ląstelių funkcijos sutrikimus. PD-L1 gali būti ap- tinkama ant daugelio įvairių ląstelių (pvz.: T ląstelių, epi- telinių ar endotelio ląstelių). PD-L1 gali būti nustatomas ir ant navikinių ląstelių, PD-L1 padidėjusi raiška siejama su blogesne nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio prognoze [10].

### CTLA-4 ANTAGONISTAI

2011 m. CTLA-4 antagonistas ipilumabas buvo patvir- tintas JAV maisto ir vaistų valdybos melanomai gydyti. Nors monoterapija ipilumabu nedavė reikšmingų rezul- tatų gydant nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį [11], nema- žai vilčių teikia CTLA-4 antagonistų skyrimas kartu su chemoterapija [12].

### PD-1 IR PD-L1 INHIBITORIAI

Nivolumabas yra žmogaus imunoglobulino G4 (IgG4) PD-1 inhibitorius [13]. Neseniai buvo atlikti du dide- lės apimties III fazės klinikiniai tyrimai CheckMate 017 ir CheckMate 057 [6, 7]. III fazės klinikiniame tyrime CheckMate 017 buvo tiriami sergantieji lokaliai išplitu- siu ar metastazavusiu plokščiųjų ląstelių plaučių vėžiu, kuriems liga progresavo po taikytos pirmos eilės chemo- terapijos platinos pagrindu. Į tyrimą buvo įtraukti 272 pa- cientai, kuriems buvo skiriama imunoterapija nivolumabu arba chemoterapija docetakseliu. Buvo įrodyta, jog skiriant nivolumabą reikšmingai prailgėjo bendras išgyvenamumas lyginant su docetakselio grupe (atitinkamai 9,2 mėn. ir 6,0 mėn.). Atsako dažnis buvo 20 proc., skiriant nivolu- mabą, ir 9 proc. skiriant docetakselį [6]. Šis tyrimas taip pat atskleidė, kad pacientams, gavusiems imunoterapiją, pasireiškė mažiau šalutinių reakcijų, lyginant su chemo- terapiją gavusiais pacientais. Netrukus pateikti ir kito III fazės klinikinio tyrimo CheckMate 057 duomenys, kurio tiriamieji sirgo lokaliai išplitusiu ar metastazavusiu ne- plokščiųjų ląstelių plaučių vėžiu, kuris progresavo skiriant chemoterapiją platinos pagrindu. Į tyrimą įtraukti 582 pa- cientai, vienai tiriamųjų grupei buvo skirtas nivolumabas, kitai – docetakselis. Buvo įrodyta, jog skiriant nivolumabą reikšmingai prailgėjo bendras išgyvenamumas lyginant su docetakselio grupe (atitinkamai 12,2 mėn. ir 9,4 mėn.) [7]. 2015 m. spalio mėn. nivolumabas buvo patvirtintas lokaliai išplitusio ar metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymui, progresuojant ligai po chemo- terapijos gydymo platinos pagrindu.

Pembrolizumabas yra monokloninis IgG4 antikūnas prieš PD-1. Pembrolizumabo saugumas ir efektyvumas buvo įvertintas KEYNOTE-001 I fazės tyrime [14]. Tir- ti 495 pacientai, kuriems nustatytas nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, neatsižvelgiant į tai, ar anksčiau buvo tai- kytas gydymas, ar ne. Pacientams buvo skiriamas pembro- lizumabas 2 mg/kg arba 10 mg/kg dozėmis kas 3 savaites arba 10 mg/kg kas 2 savaites. Nustatyta, kad dozė, skyrimo intervalas ar histologinis tipas neturi įtakos vaisto efekty- vumui. Tuo metu, kai buvo paskelbti rezultatai, 84,4 proc. gavusių gydymą pacientų neturėjo jokių ligos progresavi- mo požymių (vidutiniškai 12,5 mėn.).

Neseniai buvo atliktas tarptautinis II/III fazės klini- kinis tyrimas KEYNOTE-010, siekiant įvertinti pembro- lizumabo efektyvumą gydant nesmulkiųjų ląstelių plau- čių vėžį pacientams, kuriems liga progresavo po taikyto chemoterapijos gydymo. Visiems tyrime dalyvavusiems pacientams buvo nustatyta PD-L1 raiška navikinėse ląstelėse (pasireiškimas bent 1 proc.). Į tyrimą įtrauk- ti 1034 pacientai, kuriems skirtas pembrolizumabas 2 mg/kg arba 10 mg/kg dozėmis, arba docetakselis 75 mg/m<sup>2</sup> kas 3 savaites. Abiejose pembrolizumabą ga- vusių pacientų grupėse nustatyta reikšmingai ilgesnė bendro išgyvenamumo trukmė palyginti su docetak- selio grupe. Vidutinė bendro išgyvenamumo trukmė buvo 10,4 mėn. gavusiems pembrolizumabą 2 mg/kg, 12,7 mėn. – gavusiems pembrolizumabą 10 mg/kg ir 8,5 mėn. – gavusiems docetakselį. Nepaisant to, laikas be ligos progresavimo tarp grupių reikšmingai nesiskyrė [15].

Visi šie klinikiniai tyrimai (CheckMate057, CheckMa- te017 ir KEYNOTE-010) įrodė imunoterapijos veiksmingumą gydant lokaliai išplitusį ar metastazavusį nesmul- kiųjų ląstelių plaučių vėžį, blokuojant PD-1 (kai jau buvo taikytas ankstesnis plaučių vėžio gydymas).

Atezolizumabas yra monokloninis IgG1 antikūnas prieš PD-L1. II fazės klinikinis tyrimas POLAR, kuria- me dalyvavo 287 sergantieji nesmulkiųjų ląstelių plau- čių vėžiu, kuriems liga progresavo po taikyto gydymo chemoterapija ir navikiniame audinyje nustatyta PD-L1 raiška. Šio tyrimo rezultatai parodė, kad pacientų, ku- riems skirtas gydymas atezolizumabu, reikšmingai il- gesnis bendras išgyvenamumas, palyginti su pacientais, kuriems skirtas gydymas docetakseliu (12,6 mėn. vs. 9,7 mėn.) [16].

Nepaisant PD-1/PD-L1 inhibitorių aktyvumo, tik ~20 proc. pacientų, sergančių nesmulkiųjų ląstelių plau- čių vėžiu, nustatytas atsakas į gydymą imunoterapija, o tai tik patvirtina prognozės biožymenų svarbą. PD-1 raiška buvo siejama su didesne atsako į PD-1/PD-L1 inhi- bitorius tikimybe (23–83 proc.), tačiau buvo nustatytas imunoterapijos poveikis ir tiems pacientams, kuriems PD-L1 nebuvo rastas (9–20 proc.) [7, 14, 17, 18].

Taip pat buvo tirti ir kiti prognozės biožymenys, kaip antai tabako poveikis, kuris buvo siejamas su didesne atsako į imunoterapiją prieš PD-1/PD-L1 tikimybe. Imu- noterapijos poveikis rūkantiems pacientams pasireiškė nuo 27 proc. iki 42 proc., tuo tarpu nerūkantiems pacien- tams nustatytas atsakas buvo tik nuo 0 proc. iki 10 proc. [18, 19, 20]. Tai tik įrodo, jog reikalingi tolesni tyrimai tiriant prognozės biožymenis, galimą jų tarpusavio sąvei- ką ir reikšmę imunoterapijos klinikiniam poveikiui.

### IMUNOTERAPIJOS NEPAGEIDAUJAMOS REAKCIJOS

Kitaip nei chemoterapijos sukeltas toksinis poveikis, ski- riant gydymą imunoterapija, nepageidaujamos reakcijos yra autoimuninės kilmės. Nepageidaujamos reakcijos daž- niau pasireiškia skiriant gydymą CTLA-4 antagonistais nei anti-PD-1 ir anti- PD-L1 preparatais. Atlikta analizė

parodė, kad skiriant ipilimumabą melanomai gydyti apie du trečdalius pacientų patyrė su imunine sistema susijusias nepageidaujamas reakcijas, kurių dauguma buvo 1 ir 2 sunkumo laipsnio. Dažniausiai pasitaikę buvo gastrointestinalinės sistemos ir odos nepageidaujamos reakcijos, taip pat kepenų fermentų padidėjimas, neurologinės ir endokrininės sistemos sutrikimai, kaip antai hipotirozizmas, hipertirozizmas, antinksčių nepakankamumas. Nustatyta, kad odos pakitimai pasireiškia per pirmąsias 2–3 gydymo savaites, gastrointestinaliniai – po 6–7 savaičių, o endokrininės sistemos pakitimai – maždaug 9-ą gydymo savaitę [21], tačiau toksinis poveikis gali atsirasti ir vėliau, net baigus gydymą imunoterapija [22]. Imunoterapijos prieš PD-1 ir PD-L1 sukeltas šalutinis poveikis yra mažesnis. Dažniausiai pranešama apie su imunine sistema susijusius odos pakitimus (bėrimus), gastrointestinalines nepageidaujamas reakcijas (viduriavimą, kolitą), kurios dažniausiai pasitaikė 1 ar 2 sunkumo laipsnio [23, 24, 25]. Toksinis poveikis endokrinei sistemai gali būti kliniškai nepastebimas, todėl rekomenduojama gydymo metu stebėti skydliaukės funkciją. Pneumonitas, nors ir retas, bet itin keliantis nerimą sergantiesiems plaučių vėžiu ir gydomiems imunoterapija, toksinis poveikis yra daugiau susijęs su anti-PD-1 nei anti-PD-L1 terapija [26]. Dauguma nedidelio laipsnio toksinių poveikių, susijusių su imunine sistema, gali būti nesunkiai pašalinami ir ne nutraukiant gydymo. Pasireiškus 3–4 laipsnio šalutiniams reiškiniams, imunoterapiją dažniausiai rekomenduojama nutraukti, taip pat skirti dideles intraveninių steroidų dozes [27].

Nors imunoterapija yra naujas žingsnis gydant plaučių vėžį, vis dar tebėra daugybė neatsakytų klausimų ir iššūkių, kuriuos reikia įveikti. Dabar vis dar vyksta nemažai klinikinių tyrimų, ieškoma naujų imunoterapijos skyrimo galimybių, efektyvesnių derinių ir mažiau šalutinių poveikių sukeliančių gydymo būdų.

#### IMMUNOTHERAPY- NEW STEP IN THE TREATMENT OF LUNG CANCER

EGLĖ PAULAUSKAITĖ, NERINGA VAGULIENĖ  
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY ACADEMY OF MEDICINE LUHS

**Keywords:** lung cancer, immunotherapy, cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4), programmed cell death protein-1 (PD-1), programmed cell death ligand -1 (PD-L1).

**Summary.** Lung cancer was long considered a poorly immunogenic malignancy. However, recent clinical studies revealed new possibilities of immunotherapy in the treatment of lung cancer. Until now, the best characterized and therapeutically relevant have been cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) and programmed cell death protein (PD-1). In several randomized studies, PD-1 / PD-L1 (programmed cell death protein ligand) inhibitors have improved in overall survival compared with docetaxel (delivered in the second-line setting) and shows promising results in the treatment of non-small-cell lung cancer.

#### LITERATŪRA

- Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature* 2011; 480: 480-489.
- Dranoff G. Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2004;4 (1):11–22.
- Diefenbach A, Raulet DH. The innate immune response to tumors and its role in the induction of T-cell immunity. *Immunol Rev* 2002;188:9–21.
- Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD et al. New insights into cancer immunoediting and its three component phases—elimination, equilibrium and escape. *Curr Opin Immunol* 2014;27:16–25.
- Finn OJ. Cancer immunology. *The New England journal of medicine* 2008;358(25):2704–2715. D
- Brahmer J, Reckamp KL, Baas P et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:123-135.
- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced non squamous-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1627-1639.
- Lesokhin AM, Callahan MK, Postow MA et al. On being less tolerant: enhanced cancer immunosurveillance enabled by targeting checkpoints and agonists of T cell activation. *Sci Trans Med* 2015;7(280):280-281.
- Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol* 2008;26:677–704.
- Mu CY, Huang JA, Chen Y et al. High expression of PD-L1 in lung cancer may contribute to poor prognosis and tumor cells immune escape through suppressing tumor infiltrating dendritic cells maturation. *Med Oncol* 2011;28(3):682-688.
- Zatloukal P, Heo D, Park K et al. Randomized phase II clinical trial comparing tremelimumab (CP-675,206) with best supportive care (BSC) following first-line platinum based therapy in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2009;27(suppl 15):8071a.
- Lynch TJ, Bondarenko I, Luft A et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer: Results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2012;30:2046-2054.
- Wang C, Thudium KB, Han M et al. In vitro characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab, BMS-936558, and in vivo toxicology in non human primates. *Cancer Immunol Res* 2014;2:846-856.
- Garon EB, Rizvi NA, Hui R et al. Ipilimumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372:2018-2028.
- 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;387:1540-1550.
- Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POLAR): A multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1837-1846.
- Antonia S, Ou S, Khleif S et al. Clinical activity and safety of MEDI4736, an antiprogrammed cell death-ligand 1 (PD-L1) antibody, in patients with non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2014;25(suppl4):426-470.
- Garon E, Gandhi L, Rizvi N et al. Antitumor activity of pembrolizumab (Pembro; MK3475) and correlation with programmed death ligand (PD-L1) expression in a pooled analysis of patients (pts) with advanced non-small-cell lung carcinoma (NSCLC). *Ann Oncol* 2014;25:1-41.
- Gettinger SN, Horn L, Gandhi L et al. 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;33:2004-2012.
- Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature* 2014;515:563-567.
- Weber JS, Kahler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol: Official J Am Soc Clin Oncol* 2012;30 (21):2691–2697.
- Di Giacomo AM, Biagioli M, Maio M. The emerging toxicity profiles of anti-CTLA-4 antibodies across clinical indications. *Semin Oncol* 2010;37(5):499–507.
- Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *The New England journal of medicine* 2012;366(26):2455–2465.
- Rizvi NA, Mazieres J, Planchard D et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *The Lancet Oncology* 2015;16 (3):257-265.
- Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *New England J Med* 2012;366(26):2443–2454.
- Johnson DB, Rieth MJ, Horn L. Immune checkpoint inhibitors in NSCLC. *Curr Treat Options Oncol* 2014;15(4):658–669.
- Howell M, Lee R, Bowyer S et al. Optimal management of immune-related toxicities associated with checkpoint inhibitors in lung cancer. *Lung Cancer* 2015;88(2):117–123.