

Támadás helyett önvédelem – Immunterápia tüdőrákban

MOLDVAY JUDIT¹, OSTOROS GYULA²

¹Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet, Tumorbiológiai Osztály – Semmelweis Egyetem, ²Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet, VIII. Tüdőbelsősztaály, Budapest

Levezézési cím:

Dr. Moldvay Judit, Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet,
1121 Budapest, Pihenő u. 1. Tel.: +36 30 253 8757, fax: +36 1 200 7060,
e-mail: drmoldvay@hotmail.com

Közlésre érkezett:

2015. december 16.

Elfogadva:

2016. január 6.

A tüdőrák világviszonylatban és hazánkban is a vezető daganatos halálok, így rendkívül fontos új terápiás stratégiák bevezetése. Az immunterápiás megközelítések közül az immunellenőrzőpont-gátlás tűnik a legígéretesebbnek. A közelmúltbeli vizsgálatok különösen laphámrákban igazoltak terápiás hatékonyságot, ami nagy előrelépésnek számít ennek a szövettani altípusnak a kezelésében. Az eddigi molekuláris célzott terápiákkal ellentétben a betegszelekció módszere még nem kidolgozott, habár egyes vizsgálatok a daganatsejtek PD-L1 immunhisztokémiai pozitívításának prediktív értékét jelzik a nem-kissejtes tüdőrákon belül elsősorban adenocarcinomában. Az immunterápia bevezetése a tüdőrákos betegek ellátásában kihívást jelent a klinikusok számára mind a terápiás hatékonyság radiológiai megítélését illetően, mind pedig az új típusú mellékhatásprofil vonatkozásában. Az eddigi vizsgálatok kedvező eredményei ugyanakkor igen reménykeltők ebben a még mindig nagy terápiás kihívást jelentő daganattípusban. Magyar Onkológia 60:28-33, 2016

Kulcsszavak: tüdőrák, immunterápia, PD-1-, PD-L1-, CTLA-4-gátlás

Lung cancer is the leading cause of cancer death worldwide and also in Hungary, therefore new therapeutic strategies are of great importance. Among immunotherapeutic approaches immune checkpoint inhibition appears to be the most promising. Recent studies have shown efficacy of immunotherapy, especially in squamous cell lung cancer, which is a big step forward in the treatment of this histological subtype. Unlike in the molecularly targeted therapies, the patient selection method has not yet been developed, although some studies indicate the predictive value of tumor cell PD-L1 immunopositivity, especially in lung adenocarcinoma. Introduction of immunotherapy carries challenge for clinicians regarding the radiological assessment of therapeutic efficiency as well as the management of side effects of new profile. The favorable results of recent studies, however, provide hope in this malignancy still presenting a major therapeutic challenge.

Moldvay J, Ostoros G. Self defense instead of offense – Immunotherapy in lung cancer. Hungarian Oncology 60:28-33, 2016

Keywords: lung cancer, immunotherapy, PD-1-, PD-L1-, CTLA-4 inhibition

Rövidítések:

EGFR-TKI: epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, **PD:** programmed death, **PD-L1:** PD-ligand-1, **CTLA-4:** cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, **NSCLC:** non-small cell lung cancer (nem-kissejtes tüdőrák), **PFS:** progression-free survival (progressziómentes túlélés), **irRC:** immune-related response criteria, **irPFS:** immune-related progression-free survival, **ORR:** objective response rate (objektív terápiás válaszarány)

BEVEZETÉS

Az ellenség legyőzéséhez nem elegendő a támadás, a védőbástyák kiépítésére és folyamatos erősítésére is szükség van. Az előrehaladott és/vagy metasztatikus tüdőrák gyógyszeres terápiájában az elmúlt évtizedekig a szőnyegbombázáshoz volt hasonlítható a citotoxikus kemoterápia alkalmazása, és bár az elmúlt években nagy előrelépésként éltük meg a molekuláris célzott terápiák nyílveszűit, ezekkel is csak csatát lehetett nyerni, míg a daganat ellen vívott háborúban továbbra is vesztesek maradtunk.

Az immunrendszer mozgósításának gondolata a daganat-ellenes küzdelem sikere érdekében nem új keletű. A korábbi immunterápiás megközelítések azonban tüdőrákban kevés sikert hoztak, aminek hátterében többek között a gazdaszervezet immunsuppresszív citokin expressziója és az antigénprezentáló sejtek csökkent MHC antigén expressziója is állhatott. Az új fejlesztésű szerek közül legígéretesebbnek az immunellenőrzőpont- (immune checkpoint) gátlók körébe tartozó anti-PD-1, anti-PD-L1 és anti-CTLA-4 antitest terápia tűnik, de intenzíven vizsgálják különféle vakcinák alkalmazását is. A CTLA-4-gátló ipilimumab melanoma malignumban már bizonyított, amikor közel 5000, előkezelt, áttétes betegben eredményezett 21%-os hároméves teljes túlélési arányt (1). A melanoma malignum kezelésében elért eredmények jogos optimizmussal töltik el az onkológiai társszakmák képviselőit és a gyógyulni vágyó betegeket egyaránt, különösen a még mindig csak kb. 15%-os ötéves teljes túlélési arányt mutató tüdőrákban szenvedőket.

IMMUNELLENŐRZŐPONT-GÁTLÁS TüdőRÁKBAN**CTLA-4-gátlás**

A CTLA-4-út vonal gátlása elősegíti a T-sejtek aktivációját, proliferációját és a tumorba történő infiltrációját. Az ipilimumab egy teljesen humán monoklonális antitest, amely specifikusan gátolja a CTLA-4-nek a ligandumaihoz (CD80/CD86) való kötődését. Hatásosságát NSCLC-ben randomizált, kettős-vak fázis II vizsgálatban tanulmányozták carboplatin-paclitaxellel együtt alkalmazva (2). A legjobb terápiás sorrend meghatározása érdekében kétféle adagolási rendet alkalmaztak: egyidejű ipilimumab-carboplatin-paclitaxel 4 alkalommal, majd 2 adag placebo-carboplatin-paclitaxel, illetve szakaszos

adagolás: 2 adag placebo-carboplatin-paclitaxel, majd 4 adag ipilimumab-carboplatin-paclitaxel. A kombinációs kezelést fenntartó terápia követte 12 hetente adagolt ipilimumab vagy placebo formájában a daganat progressziójáig. A tumorválasz az irRC (immune-related response criteria) és a módosított WHO-kritériumok (mWHO) alapján került meghatározásra, hogy figyelembe vegyék az immunreakció okozta radiológiai változásokat is. 204 kemonaiiv NSCLC-s beteget randomizáltak és 203-an részesültek kezelésben. Az irRC alapján a szakaszos adagolás javította a progressziómentes túlélést (irPFS) (hazard ratio [HR]: 0,72, P=0,05), a medián irPFS 5,7 hónap volt. A statisztikai kiértékelés alapján az egyidejű ipilimumabkezelés nem javította az irPFS-t (HR: 0,81, P=0,13, medián irPFS: 5,5 hónap). A kemoterápiás csoportban a medián irPFS 4,6 hónap volt. A mWHO kiértékelés hasonló eredményt adott: a szakaszos adagolás előnnyel járt (HR: 0,69, P=0,02), a medián PFS 5,1 hónap volt, ellentétben az egyidejű kezeléssel (HR: 0,88, P=0,25, medián PFS: 4,1 hónap). Kemoterápia alkalmazásakor a medián PFS 4,2 hónap volt. A medián teljes túlélés szakaszos adagolásnál 12,2 hónap, egyidejű adagolásnál 9,7 hónap, míg a csak kemoterápiát kapóknál 8,3 hónap volt. A laphámrákban szenvedők terápiás eredményei kedvezőbbek voltak a nem laphámrákos betegekhez képest (HR: 0,55 vs. 0,81). A grade 3-4 mellékhatások 20%-ban fordultak elő egyidejű adagolásnál, 15%-ban szakaszos adagolásnál és 6%-ban csak kemoterápia alkalmazásakor. Valamennyi csoportban megfigyelhető volt fáradékonyság, alopecia, hányinger, hányás és perifériás neuropathia. Bőrkiütés, viszketés és hasmenés az ipilimumabot kapóknál volt gyakoribb. A grade 3-4 immunológiai toxicitások közül a grade 3 bőrkiütés és hasmenés volt a leggyakoribb. Egy beteg epidermalis necrolysis okozta sokkban hunyt el.

PD-1-gátlás

A PD-1 egy sejtfelszíni receptor, amelynek két liganduma van, a PD-L1 (B7-H1) és a PD-L2 (B7-DC). A PD-1-et expresszálják a CD4⁺ és a CD8⁺ T-sejtek, a natural killer T-limfociták, a B-sejtek, az aktivált monociták és az aktivált dendritikus sejtek. A PD-L1 ligandum PD-1 receptorhoz kötődése a T-sejt gátlását és a T-sejt-válasz csökkenését eredményezi. Daganatos betegekben ez a tumor ellen irányuló T-sejt-aktiválódás kivédéséhez, következésképpen a daganat növekedéséhez vezethet. A receptor-ligandum kapcsolódás blokkolása tehát helyreállíthatja a tumorelles T-sejtes immunválaszt. A PD-1 és PD-L1 overexpresszióját nem-kissejtes tüdőrákokban is megfigyelték (3).

A PD-1 elleni humán, IgG4 monoklonális antitesttel (nivolumab) végzett fázis I vizsgálatba korábban platinabázisú kemoterápiával kezelt, 122 nem-kissejtes tüdőrákos (NSCLC) beteget vontak be (4). A betegek kéthetente részesültek 1, 3 vagy 10 mg/ttkg nivolumabkezelésben. A terápiás válasz 76 betegnél volt megítélhető, közülük 14-nél objektív válasz volt igazolható a RECIST 1.0 alapján. A válaszarány 1, 3 és 10 mg/ttkg dózisonál 6%, 32%, illetve 18% volt. Objektív válasz laphámrákban 33%-ban, míg nem-laphámrákban 12%-ban

volt tapasztalható. A tumorszövet PD-L1 protein expressziója korrelált a terápiás válasszal: negatív expresszió esetén nem észleltek effektivitást, míg pozitív expresszió esetén a betegek 36%-a mutatott objektív választ. A 31 terápiás választ mutató beteg közül 20-ban a hatás több mint 1 éven át tartott. A PD-1-ellenes antitest kedvező mellékhatásprofilot mutatott. Leggyakoribb mellékhatások voltak a fáradékonyság, étvágytalanság, hasmenés, émelygés, köhögés, dyspnoe, székrekedés, hányás, bőrkiütés, láz és fejfájás. Kezeléssel összefüggő grade 3-4 mellékhatás a betegek 14%-ában jelentkezett; leggyakrabban fáradékonyság, emelkedett AST-enzim-szint, valamint pneumonitis. 4 betegnél észleltek grade 1-2 pneumonitist és két beteg halt meg pneumonitisben. A mérsékelt fokú pneumonitis a gyógyszer megszakításával és/vagy kortikoszteroid adásával kezelhető volt. Jelenleg zajlanak a fázis II vizsgálatok NSCLC-ben 3 mg/ttkg nivolumabdózis alkalmazásával.

A CheckMate 017 fázis III vizsgálatban a nivolumab hatékonyságát vetették össze a másodvonalbeli standard kezelésnek tekinthető docetaxellel, megelőzően platinabázisú kemoterápiával kezelt, előrehaladott stádiumú tüdőlaphámrákban [5]. Összesen 272 beteget vontak be a vizsgálatba megközelítőleg azonos arányban. A betegek klinikai karaktere a két csoportban nem különbözött egymástól. Vizsgálták a leginkább tanulmányozott biomarker, a tumorsejtek PD-L1-expressziója és a terápiás hatékonyság összefüggését. Nézték a PD-L1-expressziót nem mutató, a $\geq 1\%$, a $\geq 5\%$ és a $\geq 10\%$ expressziós arányokat a terápiás hatékonyság függvényében. Az elsődleges végpont a teljes túlélés volt, amely egyértelműen teljesült. A nivolumabcsoportban a teljes túlélés másfélszeres volt a docetaxelcsoporthoz viszonyítva. A terápia megkezdésétől számítva egy év múlva a nivolumabbal kezelték közül a betegek 42%-a élt, míg a docetaxelcsoportban csupán 24%. A 18 hónapos teljes túlélési arány 28% volt a docetaxelcsoport 13%-ához képest. A progressziómentes túlélés is szignifikánsan magasabb volt az immunterápiában részesülő betegek esetében mind az egyéves, mint pedig a másfél éves analízisek alapján. A progressziómentes túlélés és a teljes túlélés tekintetében a nivolumab előnye a PD-L1-expressziótól függetlenül konzisztens volt [6]. Ebben a vizsgálatban részletes életminőség-felmérést végeztek vizuális analóg skála alkalmazásával. A nivolumabot kapó betegek körében a betegek életminősége szignifikánsan jobb volt, összevetve a docetaxelt kapókkal. A betegkövetés során szintén megfigyelhető volt a jobb életminőség a hat tünetre vonatkozó, tüdőrák-specifikus kérdőívek eredményei alapján a nivolumabkezelésben részesültek javára [7].

A nivolumabmal kapcsolatos másik randomizált fázis III vizsgálat (CheckMate 057) felépítése hasonló volt a fent említett vizsgálathoz [8]. Itt azonban nem-laphámsejtes tüdőrákban vizsgálták a nivolumab hatékonyságát docetaxellel összevetve másodvonalban. Ebbe a vizsgálatba 582 beteget vontak be, fele-fele arányban. Míg a laphámsejtes vizsgálatban a betegek döntő többsége dohányos volt, addig ebben a vizsgálatban a betegeknek mintegy 20%-a sohasem dohányzott,

az EGFR-mutáns betegek aránya pedig 15%-nak bizonyult. Hasonlóan a CheckMate 017 vizsgálathoz, szintén elemezték a PD-L1 proteinexpresszió és a terápiás hatékonyság közti összefüggést. A nivolumabcsoportban az egyéves túlélési arány 51% volt, szemben a docetaxelcsoportban megfigyelt 39%-kal. Elemezvén a teljes túlélési adatokat és a betegjellemzőket, feltűnő volt, hogy a sohasem dohányzók körében és az EGFR-mutáns betegek esetében a nivolumab és a docetaxel hatékonysága nem különbözött egymástól. Rendkívül érdekes, hogy a medián progressziómentes túlélés magasabb volt a docetaxelcsoportban a nivolumabmal összevetve (4,2 vs. 2,3 hónap). Az egyéves progressziómentes túlélés aránya esetén azonban fordított helyzet volt látható, a betegek duplája nem progrediált a nivolumabcsoportban, szemben a docetaxelcsoporttal. Kiemelendő, hogy azon betegeknek, akiknek daganata a PD-L1-et nem vagy kevéssé expresszálta, nem volt különbség a hatékonyság tekintetében a két csoport között. A PD-L1-et magasan expresszáló ($\geq 10\%$) csoportjában ugyanakkor a teljes túlélés több mint duplája volt a nivolumabmal kezeltéknél, szemben a docetaxelterápiában részesültekkel.

Egy másik PD-1-gátló, a pembrolizumab (2 mg/ttkg, illetve 10 mg/ttkg háromhetente) hatékonyságát és toxicitási profilját vizsgálták előrehaladott stádiumú NSCLC-ben másod- és többvonalban. A vizsgálat elsődleges végpontjai a teljes túlélés és a biztonságosság voltak. A pembrolizumab jó toxicitási profillal és jelentős antitumor-aktivitással bírt (ORR: 15,4% a teljes betegpopulációban, 30,4% a PD-L1-et erősen expresszáló [$>50\%$] csoportban). Nem volt kimutatható hatékonysági különbség a 2 mg/ttkg vagy a 10 mg/ttkg háromhetenkénti alkalmazása során. Ennek alapján a rendelkezésre álló adatok a pembrolizumab 2 mg/ttkg háromhetenkénti alkalmazását támogatják [9].

PD-L1-gátlás

Hasonlóan az anti-PD-1 antitestekhez, az anti-PD-L1 monoklonális antitestek is a PD-1 receptor és liganduma, a PD-L1 közti interakciót blokkolják. A BMS-936559 fázis I vizsgálatában humán, PD-L1-specifikus IgG4 monoklonális antitestet adagoltak kéthetente 207 daganatos betegnek, köztük 75 olyan NSCLC-s betegnek, akik már legalább egy kemoterápiás kezelést kaptak és azt követően betegségük progrediált [10]. A vizsgálat dóziseszkálációs fázisában 0,3, 1, 3 és 10 mg/ttkg dózist alkalmaztak. A terápiás válasz 49 betegnél volt értékelhető, ebből 5 volt objektív válasz (1/13 laphámrák esetén [RR: 8%] és 4/36 nem-laphámráknál [RR: 11%]). További 6 betegnél (12%) stabil betegség volt igazolható 6 hónapnál. Valamennyi dózisszint jól tolerálható volt, a leggyakoribb mellékhatások a fáradékonyság, arthralgia, bőrkiütés, émelygés, bőrviszketés, fejfájás és hasmenés voltak. Grade 3-4 mellékhatás 19/207 esetben (9%) volt megfigyelhető. Immunmediált mellékhatások a betegek 39%-ában (81/207) voltak észlelhetők; leggyakrabban bőrkiütés, hypothyreosis, hepatitis, valamint egy-egy esetben sarcoidosis, endophthalmitis, diabetes mellitus és myasthenia gravis.

A mellékhatások a kezelés elhagyását követően és/vagy kortikoszteroid adására megszűntek.

Az immunterápia prediktív markereinek keresését célzó vizsgálatok során, egy másik anti-PD-L1 antitest, az MPDL-3280A (atezolizumab) alkalmazásakor NSCLC-ben a PD-L1 fehérje expressziója jelezte a gyógyszer hatásosságát (11). PD-L1 immunhisztokémiai pozitívitas esetén a RECIST v1.1 alapján meghatározott objektív terápiás válaszarány 100% volt (4/4), szemben a PD-L1-negatív tumorokkal, ahol 15% volt (4/26).

Nagy betegszámú fázis II vizsgálatban az atezolizumab hatékonyságát docetaxellel vetették össze másod- és harmadvonalban nem-kissejtes tüdőrák esetén. Tanulmányozták – 0-1-2-3 intenzitási szintet meghatározva – a tumorsejtek (TC) és a daganatot körülvevő és infiltráló immunsejtek (IC) PD-L1-expressziójának arányát. Egyértelmű kvantitatív összefüggést találtak mind az IC-, mind a TC-szint és a terápiás hatékonyság között. A 2-3-as intenzitású pozitív értékek esetén az atezolizumabmal kezelteknél a teljes túlélés a duplája volt a docetaxelcsoporthoz képest. A TC és IC zéró intenzitás esetén nem volt hatékonysági különbség a két csoport között. E vizsgálat meggyőzően mutatta ki a PD-L1-expresszió prediktív szerepét az atezolizumab alkalmazásakor (12).

A PD-1- és a PD-L1-gátló vegyületek közül tüdőrákban a leginkább vizsgáltak a nivolumab, a pembrolizumab, az atezolizumab, a durvalumab és az avelumab. E vegyületekkel egyéb daganattípusokban is folynak reményteli klinikai vizsgálatok, illetőleg rendelkezünk hatékonyságot mutató eredményekkel. Többek között ilyen a melanoma malignum, a veserák, a húgyhólyagdaganat, a thymoma és a mesothelioma malignum. Számos különböző fázisú vizsgálat folyik előrehaladott stádiumú, nem-laphámsejtes, laphámsejtes és kissejtes tüdőrákban is. Vizsgálatok folynak emellett lokálisan kiterjedt betegség esetén is, például radiokemoterápia után fenntartó kezelésben, illetőleg adjuváns terápia indikációjában.

Kombinált kezelések

A citotoxikus kemoterápia és az immunellenőrzőpont-gátló kezelések kombinálása elsővonalbeli kezelésben szinergista hatással kecsegtet. Tüdőrákban előrehaladott vizsgálatok folynak a citotoxikus kemoterápia és CTLA-4-gátló immunterápia együttes adásával. A nagy betegszámú, fázis III vizsgálatok laphámsejtes carcinómában és kissejtes carcinómában is folyamatban vannak. A betegbevonás lezárult, eredmények 2016-ban várhatók.

Egy fázis I/B vizsgálat az atezolizumabkezelés hatékonyságát vizsgálta első vonalban, platinabázisú kemoterápiával együtt alkalmazva előrehaladott stádiumú NSCLC esetén. A kemoterápiás kombinációk a paclitaxel/carboplatin, a nab-paclitaxel/carboplatin és a pemetrexed/carboplatin voltak. Az elsődleges eredmények magas terápiás választ (ORR: 63%) jeleztek, ami előrevetíti a kombinációs kezelés hatékonyságát (13).

Egy másik fázis I/II vizsgálat a nivolumab-monoterápia és a nivolumab+ipilimumab kombináció hatékonyságát és tolerálhatóságát elemezte. A hatékonysági adatok ebben a vizsgálatban

is igen reménykeltőek. Az ORR 13% és 39% között mozgott, a medián PFS 4,9–10,6 hónapnak mutatkozott. A toxicitási profil is elfogadhatónak bizonyult (14).

A fent említett CTLA-4-gátló és PD-1-gátló kezelések mellett új, izgalmas, korai fázisú vizsgálatokban elemzik a CTLA-4-gátló, PD-1-gátló és PD-L1-gátló terápiák együttes alkalmazása esetén megfigyelhető terápiás hatékonyságot (15, 16).

Immunterápia kissejtes tüdőrákban

Az elmúlt két évtizedben a kissejtes tüdőrák kezelésében vajmi kevés előrelépés mutatkozott. A pembrolizumab hatékonyságát extenzív stádiumú, zömében már megelőző citotoxikus kemoterápiában részesült kissejtes tüdőrák esetén vizsgálták. A terápiás válasz ebben a vizsgálatban is reménykeltő (ORR: 29,2%). Nem volt összefüggés a magasabb PD-L1-expresszió és a terápiás válaszarány között. Emellett számos folyamatban lévő klinikai vizsgálat elemzi az immunellenőrzőpont-gátlók hatékonyságát kissejtes tüdőrákban is (17).

BETEGSZELEKCIÓ

A TüdőRÁK IMMUNTERÁPIÁJÁBAN

Az immunterápia dohányzással való összefüggésének vizsgálatok a nivolumab és az atezolizumab magasabb terápiás válaszarányt mutatott dohányosokban/exdohányosokban, mint nem dohányzóknál (18, 19). Ennek hátterében állhat a dohányosok daganatában megfigyelhető magasabb mutációs arány. Rizvi és munkatársai kimutatták, hogy a pembrolizumab hatásossága (objektív terápiás válaszarány és progressziómentes túlélés) kedvezőbb az olyan betegeknek, akik daganatában magas az aminosavcserével járó mutációk aránya (20).

Korábban már kimutatták, hogy az EGFR-mutáns betegeknek a PD-L1-expresszió magasabb, mint EGFR vad típusú betegek esetén. Azon betegeknek, akik daganata szenzitizáló EGFR-mutációt hordozott és megelőzően EGFR-TKI-kezelésben részesültek, a kezelés hatására a PD-L1-expressziós szint lecsökkent. Az immunellenőrzőpont-gátló kezelésre adott terápiás válasz alacsonyabbnak bizonyult ezeknél a betegeknek, összevetve azokkal, akik megelőző EGFR-TKI-kezelésben nem részesültek. Felvetődik tehát a kérdés, hogy az EGFR-mutációra pozitív daganatban szenvedők eleve kevésbé reagálnak-e az immunterápiára, vagy pedig a korábbi molekuláris célzott terápia miatt válik-e a daganat az immunkezelésre kevésbé érzékeny (21)?

Habár nincsenek egyértelmű klinikai jellemzők, amelyek az immunterápia prediktív markereként szolgálhatnának, vannak olyan jegyek, amelyek relatív kontraindikációt jelenthetnek. Ilyen például, ha a beteg autoimmun megbetegedésben is szenved. Mivel az immunellenőrzőpont-gátlók fontos szerepet játszanak a szervezet immun-homeosztázisának fenntartásában, féltő, hogy e fehérjék gátlása az autoimmun megbetegedés exacerbációját vonja maga után (22–24). Mindemellett, a tüdőrák immunterápiájával kapcsolatos klinikai

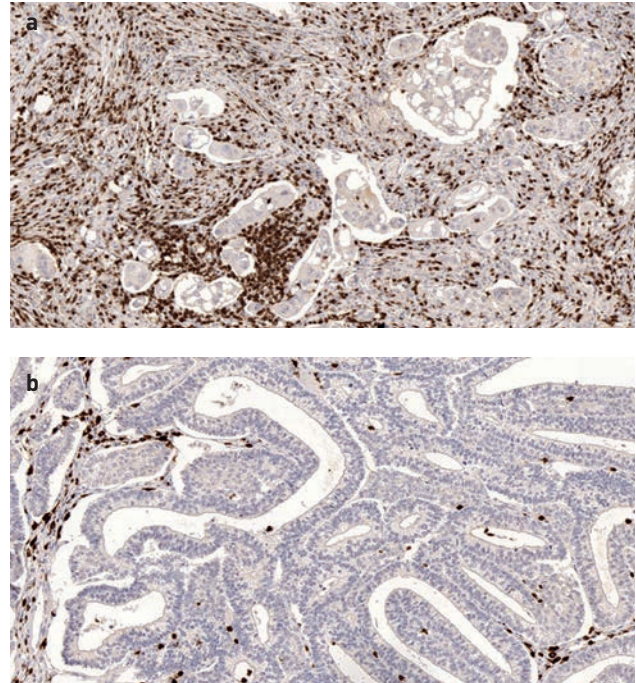
vizsgálatokban kizárási kritériumként szerepelt az autoimmun megbetegedés, így e betegpopulációra vonatkozóan nem rendelkezünk megfelelő tapasztalattal a gyógyszer adhatóságát illetően. Éppen ezért jelenleg az immunellenőrzőpont-gátlók alkalmazása nem javasolt autoimmun betegségben szenvedő tüdőrákos betegekben.

Immunterápiában részesülő tüdőrákos betegek kezelése során felmerülhet a kérdés, hogy hogyan kezeljük az immunmediált toxikus mellékhatásokat? Vizsgálatok folynak az ilyen mellékhatások ellátásában döntő szerephez jutó kortikoszteroidokkal kapcsolatban, azonban úgy tűnik, hogy a kortikoszteroidok alkalmazása nem befolyásolja az immunterápia hatásosságát [25].

Tekintettel az immunterápia költséges voltára, nagy hangsúlyt kapnak a betegszelektiót célzó biomarkerek. A PD-L1 fehérje expressziója kimutatható egyes daganatokban, valamint a daganatot infiltráló T-limfocitákban és más immunsejtekben [26, 27]. Egyes vizsgálatok, így pl. a KEYNOTE-001 vizsgálat, összefüggést találtak a tumorsejtek erős PD-L1-expressziója ($\geq 50\%$) és a magasabb ORR, hosszabb PFS és OS között pembrolizumabbal kezelt NSCLC-s betegekben [28]. Habár a KEYNOTE-001 és más vizsgálatok is ígéretesnek ítélték meg a PD-L1-expresszió, mint biomarker alkalmazását, számos kérdés vár még megválaszolásra a klinikai gyakorlatba történő bevezetésig. A tüdőrák ismert heterogén tumor, így egy kicsiny biopsziás minta PD-L1-expressziója nem reprezentálja kellőképpen az egész daganatot [29, 30]. A PD-L1-expresszió ráadásul dinamikusan változhat, így különbség lehet egy primer tumor és annak metasztázisa között, emellett nem kellően ismert a PD-L1-expresszió esetleges változása kemoterápia hatására [17]. További fontos kérdés a tumorinfiltráló limfociták PD-1- és PD-L1-expressziójának jelentősége, és végül, de nem utolsósorban az immunhisztokémiai vizsgálatra legalkalmasabb antitest kiválasztása és az immunreakciók kiértékeléséhez elengedhetetlen cut-off érték meghatározása [31]. Az alapvető probléma jelenleg az eltérő immunhisztokémiai technológiák és protokollok használata az egyes gyógyszerek esetében, ami eleve összehasonlíthatatlanná teszi ezen eredményeket. Mindezek alapján elengedhetetlennek tűnik regionális és nemzetközi validációs vizsgálatok sürgős szervezése, mielőtt e gyógyszerek a napi rutin betegellátásban is alkalmazásra kerülnek.

A TERÁPIÁS HATÉKONYSÁG LEMÉRÉSE A TÜDŐRÁK IMMUNTERÁPIÁJÁBAN

Az immunterápia eredményességének megítéléséhez szemléletváltás szükséges. Már az EGFR-TKI-kezelések során megismerkedhettünk a pseudoprogresszió fogalmával, ami leginkább a csontáttétek vonatkozásában jelentkezett [32]. Az immunterápia alkalmazásakor azonban már a primer tumor esetében is számíthatunk erre a jelenségre. Terápiás hatékonyság esetén a daganat méretbeli csökkenését megelőzheti egy átmeneti növekedés, aminek hátterében a T-limfociták citotoxikus aktivitását megelőzi e sejtek klonális expanziója

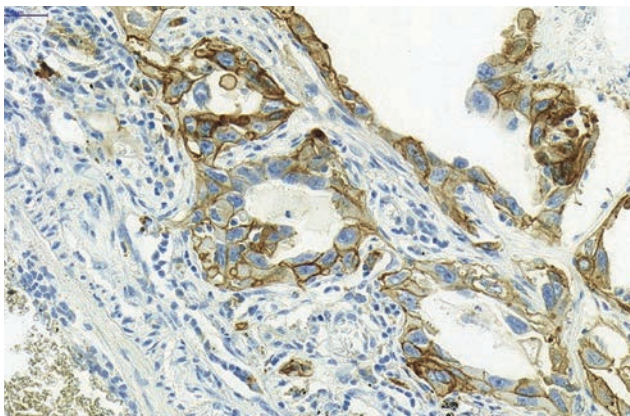


1. ÁBRA. CD3-pozitív limfoid sejtek tüdő-adenocarcinómában ($\times 200$). a) Számos CD3-pozitív limfoid sejt a strómában és a daganatsejtek között, b) kevés CD3-pozitív limfoid sejt a daganat strómájában

és a daganatba történő infiltrációja [33, 34]. A terápiás hatékonyság RECIST (response evaluation criteria in solid tumors) kritériumok alapján történő értékelését 2000-ben vezették be a citotoxikus daganatellenes kezelések megítélésének standardizálása céljából [35]. Az immunterápia esetében a RECIST nem alkalmas a terápiás válasz megítélésére, mivel pseudoprogresszió felléptekor valódi progressziót diagnosztizálva a kezelés megszakítását indikálná. Mindezek miatt 2009-ben létrehozták az irRC-t a szolid tumorok immunterápiás válaszána megítélésére [36]. Az irRC több ponton is különbözik a RECIST-től. Az új léziók például nem feltétlenül jelentenek betegségprogressziót, hanem az új, mérhető elváltozásokat inkább a tumortömeg kiszámításánál veszik figyelembe, míg az új, nem mérhető elváltozások csak a komplett remissziót (irCR) zárják ki. Az immunterápia során felállított parciális remisszió (irPR) diagnózis a tumortömeg csökkenését jelzi, semmint a valamennyi jelzett lézióban bekövetkező méretcsökkenést. Rendkívül fontos továbbá, hogy a progresszív betegség (irPD) kimondásához nem elegendő az adott radiológiai státusz értékelése, hanem a vizsgálatot 4 héttel később meg kell ismételni a pseudoprogresszió kizárhatósága érdekében.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az onkológiai immunterápiában az immunterápia megjelenése alapvető szemléletbeli változást hozott. Az eddigi gyógyszeres kezelések döntően a daganatsejtek elpusztítását célozták, még a kifi-nomult módon ható, EGFR-gátló molekuláris célzott terápiák



2. ÁBRA. PD-L1-pozitív tüdő-adenocarcinoma (×400) [Dr. Reiniger Lilla anyagából]

IRODALOM

- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 363:711–723, 2010
- Lynch TJ, Bondarenko I, Luft A, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage III/IV non-small cell lung cancer. Results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 30:2046–2054, 2012
- 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* 28:682–688, 2011
- Topalian SL, Hodi SF, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 366:2443–2454, 2012
- Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 373:123–135, 2015
- Reckamp K, Spigel DR, Rizvi N, et al. Phase 3, global, randomized trial (CheckMate 017) of nivolumab vs docetaxel in advanced squamous (SQ) cell non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 10(Suppl 2):S174, 2015
- Gralla RJ, Coon CH, Taylor T, et al. Evaluation of disease-related symptoms in patients with advanced squamous non-small cell lung cancer treated with nivolumab or docetaxel. *J Thorac Oncol* 10(Suppl 2):S233, 2015
- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 373:1627–1639, 2015
- Flotten O, Garon E, Arkenan HE, et al. Pembrolizumab 2 mg/kg Q3W for previously treated, PD-L1-positive advanced NSCLC. *J Thorac Oncol* 10(Suppl 2):S270, 2015
- Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 366:2455–2465, 2012
- Spigel DR, Gettinger SN, Horn L, et al. Clinical activity, safety, and biomarkers of MPDL3280A, an engineered PD-L1 antibody in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 31(Suppl): abstr 8008, 2013
- Spira AI, Park K, Mazieres J, et al. Efficacy, safety and predictive biomarker results from a randomized phase II study comparing MPDL3280A vs docetaxel in 2L/3L NSCLC (POPLAR). *J Clin Oncol* 33(Suppl): abstr 8010, 2015
- Camidge R, Lin SV, Powderly J, et al. Atezolizumab (MPDL3280A) combined with platinum-based chemotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC): a phase Ib safety and efficacy update. *J Thorac Oncol* 10(Suppl 2):S176, 2015
- Rizvi NA, Gettinger SN, Goldman J, et al. Safety and efficacy of first-line nivolumab (anti-programmed death-1 [PD-1]) and ipilimumab in non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 10(Suppl 2):S176, 2015
- Bagley SJ, Bauml JM, Langer CJ. PD-1/PD-L1 immune checkpoint blockade in non-small cell lung cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 13:676–683, 2015
- Callahan MK, Wolchok JD. At the bedside: CTLA-4- and PD-1-blocking antibodies in cancer immunotherapy. *J Leukoc Biol* 94:41–53, 2013
- Ott PA, Elez E, Hired S, et al. Pembrolizumab for extensive stage SCLC: efficacy and relationship with PD-L1 expression. *J Thorac Oncol* 10(Suppl 2):S193, 2015
- Hellmann MD, Creelan BC, Woo K, et al. Smoking history and response to nivolumab in patients with advanced NSCLCs. *Ann Oncol* 25(Suppl 4): abstr 1229PD, 2014

esetében is. Immunoterápia során elsődlegesen nem a daganatot célozzuk, hanem a daganat körül megjelenő immunsejteket, valamint a gazdaszervezet immunapparátusát (1. ábra).

Az elmúlt években átütő sikert lehetett elérni a tüdőrákos betegek egy szűk csoportjánál az EGFR-TKI-kezelések alkalmazásával. Ezek a sikerek főként a nem dohányos, adenocarcinomás betegeket érintették. Az immunoterápia egy másik és szélesebb betegkörnek nyújthat reményt, mivel elsősorban dohányosokban és laphámrákban szenvedőknél tapasztaltak kedvező terápiás választ.

A közeljövő feladata lesz a prediktív markerek meghatározása és a rutin klinikai gyakorlatba történő bevezetése, mivel ez nemcsak az eredményesebb terápia elérése céljából való betegszelekcióban játszik kulcsszerepet, hanem további cél az – amúgy igen drága – immunoterápia kedvező költséghatékonyságának elérése is (2. ábra).

- Horn L, Herbst RS, Spigel D, et al. An analysis of the relationship of clinical activity to baseline EGFR status, PD-L1 expression and prior treatment history in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) following PD-L1 blockade with MPDL3280A (anti-PDL1). *J Thorac Oncol* 8(Suppl 2): abstr M018.01, 2013
- Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* 348:124–128, 2015
- Garon EG, Wolf B, Lisberg A, et al. Prior TKI in EGFR mutant patients associates with lack of response to anti PD-1 treatment. *J Thorac Oncol* 10(Suppl 2):S269, 2015
- Postow MA. Managing immune checkpoint-blocking antibody side effects. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 35:76–83, 2015
- Wang HB, Shi FD, Li H, et al. Anti-CTLA-4 antibody treatment triggers determinant spreading and enhances murine myasthenia gravis. *J Immunol* 166:6430–6436, 2001
- Luhder F, Hoglund P, Allison JP, et al. Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4 (CTLA-4) regulates the unfolding of autoimmune diabetes. *J Exp Med* 187:427–432, 1998
- Leigh N, Gandhi L, Matthew D, et al. Pembrolizumab for NSCLC: immune-mediated adverse events and corticosteroid use. *J Thorac Oncol* 10(Suppl 2):S233, 2015
- Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J Clin Oncol* 33:1974–1982, 2015
- Yamazaki T, Akiba H, Iwai H, et al. Expression of programmed death 1 ligands by murine T cells and APC. *J Immunol* 169:5538–5545, 2002
- Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al; for the KEYNOTE-001 Investigators. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 372:2018–2028, 2015
- Callea M, Albiges L, Gupta M, et al. Differential expression of PD-L1 between primary and metastatic sites in clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Immunol Res* 3:1158–1164, 2015
- McLaughlin J, Schalper KA, Carvajal-Hausdorf DE, et al. Programmed death ligand-1 (PD-L1) heterogeneity in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Cancer Res* 75(15 suppl): abstr 1310, 2015
- Mahoney KM, Atkins MB. Prognostic and predictive markers for the new immunotherapies. *Oncology (Williston Park)* 28(Suppl 3):39–48, 2014
- Moldvay J, Bogos K. Progresszió megítélése tüdőrákban EGFR-TKI terápia során. http://www.otszonline.hu/cikk_print/progresszio_megitelese_tudorakban_egfr_tki_terapia_soran
- Hamid O, Urba WJ, Yellin M, et al. Kinetics of response to ipilimumab (MDX-010) in patients with stage III/IV melanoma. *J Clin Oncol* 25(18S): abstr 8525, 2007
- Hodi FS, Butler M, Oble DA, et al. Immunologic and clinical effects of antibody blockade of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 in previously vaccinated cancer patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 105:3005–3010, 2008
- Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organisation for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 92:205–216, 2000
- Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 15:7412–7420, 2009