

# Az immunkezelés eredményességét javító lehetőségek, fókuszban a célzott terápiák

MARÁZ ANIKÓ<sup>1</sup>, VARGA LINDA<sup>1</sup>, KÜRONYA ZSÓFIA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Szegedi Tudományegyetem, Onkoterápiás Klinika, Szeged, <sup>2</sup>Országos Onkológiai Intézet, Urogenitális Tumorok és Klinikai Farmakológiai Osztály, Budapest

## Levelezési cím:

Dr. Maráz Anikó, Szegedi Tudományegyetem, Onkoterápiás Klinika, 6720 Szeged, Korányi fasor 12. Tel.: +36-62-545407, fax: +36-62-545922, e-mail: dr.aniko.maraz@gmail.com

## Közlésre érkezett:

2019. június 24.

## Elfogadva:

2019. augusztus 13.

Az immunterápia számos daganattípusban egyre sikeresebb kezelési lehetőség. Az immunellenőrzőpont-gátló antitestek klinikai hatékonyságának ellenére csak a betegek egy részénél tapasztalhatunk tartós előnyt, ami a tumorimmunitással kapcsolatos szélesebb körű ismereteket tesz szükségessé. Az immunitást a tumor és annak mikrokörnyezete, a beteg jellemzői, illetve a környezeti faktorok együttese befolyásolja, vezérelve a daganatellenes válasz erősségét és idejét. Az ún. forró tumorok esetén az immunterápiára adott válasz kedvezőbb lehet, gyakran hosszán, akár több éven át tarthat, míg a gyengébben immunogén, ún. hideg tumorok többnyire kevésbé reagálnak immunkezelésre. A hatékonyság javításában potenciálisan effektívek a kombinációs lehetőségek. Közleményünkben röviden összefoglaljuk a daganatellenes immunválasz T-sejt-aktivitási szakaszait, az immun-megkerülési mechanizmusokat, a helyreállítást célzó lehetőségeket, továbbá a napjainkban, szelektált tumortípusokban alkalmazott, klinikai hatékonyságot mutató terápiás társításokat. A kombinált immunterápia feltörekvő kezelési lehetőség, mely újszerű kihívásokat és lehetőségeket tartogat a modern onkológia számára. *Magy Onkol* 63:209-216, 2019

**Kulcsszavak:** immunterápia kombinációja, hideg tumorok, immunmegkerülési mechanizmusok, immunfenotípusok, gyulladásozó tumorok

*Immunotherapy is getting more and more successful therapeutic option in case of many cancer types. Despite the clinical effectiveness of checkpoint inhibitor antibodies, long-lasting advantages can only be seen in a part of the patients, which makes necessary to examine immunotherapy more thoroughly. Immunity is influenced by the tumor, its microenvironment, and patient's characteristic and environmental factors. These elements control the strength and duration of antitumor response. Immunotherapeutic response may be more significant and may even last for years in case of hot tumors, while in most of the cases immunotherapy is not so effective in poorly immunogenic cold tumors. Combined therapies potentially increase efficiency. In our article T-cell activation phases of antitumor immune response, possible defects, their consequences and the potentially effective therapeutic opportunities are summarized shortly. Combined immunotherapy is a novel, promising possibility for modern oncology.*

*Maráz A, Varga L, Küronya Z. Opportunities that improve the effectivity of immunotherapy, bringing targeted therapies into focus. *Magy Onkol* 63:209-216, 2019*

**Keywords:** combined immunotherapy, cold tumors, immune avoidance mechanisms, immune-phenotypes, inflammatory tumors

## BEVEZETÉS

Az immunterápia számos daganattípusban új, potenciálisan effektív terápiás lehetőséget jelent. A klinikumban jelenleg alkalmazott immunregulátor citotoxikus T-limfocita-asz-szociált antigén 4 (CTLA-4), programozott sejthalál 1 (PD-1) és PD-ligandum 1 (PD-L1) elleni antitestek azonban csak a betegek egy részénél mutatnak tartós hatást, mely a tumorimmunitással kapcsolatos szélesebb körű ismereteket tesz szükségessé.

A daganatok esetén az immunrendszer szerepe évtizedekig alulértékelt volt. A daganat tulajdonképpen – leegyszerűsítve – egy „genetikai” betegség, melyben a tumorsejtek növekedését a driver onkogéneket aktiváló vagy a szuppresszor géneket inaktiváló mutációk hozzák létre. Minél nagyobb a tumor mutációs terhelése (tumor mutation burden, TMB), mely lehetőséget teremt neoantigének kialakulására, annál nagyobb a valószínűsége, hogy az immunrendszer idegenként ismeri fel azokat és immunterápiára fokozott válasz jelentkezik [1–4].

Az immunitást a tumor és annak mikrokönyezete (infiltráló immunsejtek, szövettani altípus, tumorterhelés), a beteg jellemzői (immunkompetencia, mikrobiom, általános állapot, megelőző terápiák), illetve a környezeti faktorok is befolyásolják. E tényezők együttesen határozzák meg a daganatellenes válasz erősségét és idejét [1, 2]. A tumorok képesek hatékonyan elnyomni az immunválaszt azáltal, hogy az immunhomeosztázissal kapcsolatban álló negatív szabályozási útvonalakat (immunellenőrzési pontokat, „checkpointokat”) aktiválják.

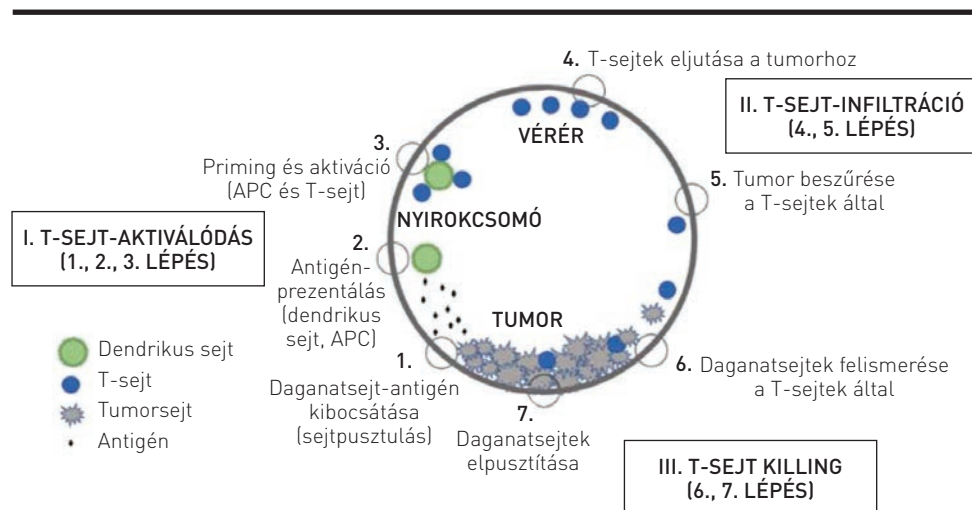
Napjainkban a daganatellenes terápia fókuszában két „checkpoint” fehérje áll, a CTLA-4 és a PD-1. E receptorokat gátló immunterápiákra adott válasz – ha kialakul – általában

tartós, több éven át vagy akár tovább is tarthat, és a legtöbb páciens esetén nem jár komoly toxicitással. A PD-L1/PD-1 és CTLA-4 immunellenőrzési pontok azonban nem kizárólagosan felelősek az immunválasz gátlásáért, egyéb szabályozók is léteznek és állnak kutatás alatt, továbbá az egyén immunprofilja is befolyásolhatja a kimenetelt. A különböző tényezők együttesen alkotják az egyensúlyt a tumorelles immunitás serkentése és gátlása között. Ez okozhatja, hogy hasonló típusú tumorral rendelkező személyek válaszadási aránya jelentősen eltérhet egymástól [4].

Az elérhető daganatellenes immunterápiák eredményessége potenciálisan javítható egyéb terápiás modalitásokkal és gyógyszerekkel történő együttes alkalmazással. Közleményünkben röviden összefoglalásra kerülnek a daganatellenes immunválasz T-sejt-aktivitási szakaszai, az azokhoz kapcsolódó hibalehetőségek, azok következményei, valamint a helyreállítást célzó, potenciálisan effektív terápiás kombinációk közül szelektáltan azok, melyekről magasabb evidenciájú eredmények állnak rendelkezésre, avagy korai adatok esetén a szerzők a jövőben perspektivikus kombinációs lehetőségnek gondolják.

## A DAGANATELLENES IMMUNVÁLASZ T-SEJT-AKTIVITÁSI SZAKASZAI (1. ábra)

A daganatellenes immunválasz kialakulása és lefolyása három fázisra osztható. I. tumorantigéneket felismerő T-sejtek aktiválódása: ez a szakasz tulajdonképpen a tumorelles immunválasz elindítása, melynek során (leegyszerűsítve) a daganatsejt-antigének kibocsátása (1. lépés), prezentálása jön létre (2. lépés), ennek következtében megkezdődik a priming és a tumorantigéneket felismerő citotoxikus T-sejtek aktivációja (3. lépés), valamint klonális felszaporodása, az immunválasz



1. ÁBRA. A daganatellenes immunválasz kialakulásának lépései. Chen és Mellman [5] alapján a szerzők által módosítva és szerkesztve (APC: antigénprezentáló sejt)

fokozása. E szakasz első lépése a tumor területén, további része a nyirokcsomókban zajlik. II. T-sejt-infiltráció: az aktív citotoxikus T-sejtek a véráramon keresztül eljutnak a tumoros szövetekig (4. lépés), ahol a tumort behalózó erekben átjutva beszűrnek (5. lépés). III. T-sejt „killing”: ez a szakasz a daganatszövetben történik, ahol a citotoxikus T-sejtek felismerik a daganatsejteket (6. lépés) és elpusztítják azokat (7. lépés) (1. ábra) (4, 5).

## IMMUNFENOTÍPUSOK

Elsődleges megközelítés alapján a tumorok különböző immunfenotípusai közötti különbség a daganatsejtek körül megfigyelhető citotoxikus T-sejtek mennyiségétől és a gyulladásos környezettől függ (4–6). A korai definíciók az immunogenitás tekintetében csupán hideg (cold) és forró (hot) tumorokat, későbbi közlemények ezek mellett megváltozott immunitású variáns is definiáltak. A legújabb publikációkban az utóbbi altípuson belül immunkizárt és immunosuppresszált fenotípust különböztetnek meg (6). A különböző fenotípusú daganatok immunkezelésekkel szembeni viselkedése is eltérő. A nem gyulladásos tumorok általában kevésbé reagálnak az immunterápiákra a rájuk jellemző fenotípusban rejlő tulajdonságaik miatt (4–6) (1. táblázat).

### Hideg tumorok – nem gyulladásos fenotípus

Az „immunsivatag” fenotípusú daganatokban az immunválasz eredménytelenségét a T-sejt-aktiválódás zavara okozhatja, mely leginkább a daganatellenes immunciklus korai lépéseiben történt defektusok miatt alakulhat ki (4). Jellemzője a CD3<sup>+</sup> és CD8<sup>+</sup> T-sejtek hiánya a tumorparenchimában vagy -strómában. A T-sejtek termelődését akadályozó elkerülő mechanizmusok jöhetnek létre. A tumor elégtelen immunogenitása kialakulhat csökkent tumormutációs terhelés, antigénprezentáció hiánya vagy alacsony fő hisztokompatibilitási komplex (MHC) expresszió következtében is (4–9) (1. táblázat).

### Megváltozott immunogenitású daganatok

E daganatok két fő altípusra oszthatók, az immunkizárt és az immunosuppresszált fenotípusokra.

#### Immunkizárt fenotípus

A T-sejtek tumorba történő infiltrációjának zavara állhat a hátterében ennek a megváltozott immunogenitású, tumorszöveten belül nem gyulladásos fenotípusnak, melyet azonban a CD8<sup>+</sup> T-sejtek bőséges jelenléte jellemez a daganat perifériáján. Az immunciklus első lépései sikeresek, a kialakult elkerülő mechanizmusok azonban megakadályozzák az aktivált T-sejtek eljutását a tumorsejtekhez. A T-sejtek vándorlását megakadályozó mechanizmus következhet be pl. magas vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF) szint, hipoxia vagy angiogenezis-immunmoduláció miatt. Magában a tumorszövetben nem mutathatók ki immunsejtek, mivel a tumor körüli denz stróma is meggátolhatja a tumor immunsejtekkel történő beszűrését pl. tumorasszociált fibroblasztok által létrehozott extracelluláris mátrix miatt (4–9) (1. táblázat).

#### Immunosuppresszált fenotípus

Ezek a daganatok közepes Immunoscore-ral rendelkeznek, azaz a tumorszövetben limitált mennyiségben kimutathatók a CD3<sup>+</sup> és CD8<sup>+</sup> immunsejtek. Alacsony számuk létrejöhet elégtelen módon bekövetkező T-sejt-aktiváció esetén, ha a dendritikus sejtek és a T-sejtek közötti kostimuláció hiányzik, de kialakulhat a dendritikus sejtek csökkent érése, egyes tumoreredetű deaktivációs faktorok vagy immunosuppresszív sejtek aktiválódása miatt is (6).

#### Inflammatorikus/gyulladásos fenotípus

A T-sejtek általi pusztítás zavara állhat a gyulladásos fenotípus kialakulásának hátterében, mivel a tumorban bőséges CD3<sup>+</sup> és citotoxikus CD8<sup>+</sup> T-sejt található. Az immunciklus első lépései zavartalanul működnek, valószínűleg a már kialakult tumorelles immunválasz gátlása jön létre. A daganatsejtek T-sejtek általi felismerését és elpusztítását akadályozó lehetséges mechanizmusok közül károsodhat az immunsejtek tumorsejt-felismerő képessége, pl. az MHC-I protein downregulációja, hiánya vagy megváltozása miatt, vagy additív ellenőrzőpontok aktiválódása miatt, mint pl. az új terápiás célpontként is alkalmazható limfocitaaktivációs gén-3 (LAG-3) (4–7, 9, 10) (1. táblázat).

## AZ IMMUNTERÁPIÁK KOMBINÁLÁSÁNAK CÉLJA A TUMORELLENES IMMUNVÁLASZ HELYREÁLLÍTÁSA

A daganatellenes immunválasz fokozása kutatási irányt nyújt az újabb terápiák fejlesztéséhez. A kombinációk fő célja kedvezőbb környezetet teremteni és maximalizálni az immunrendszer potenciálját a daganat eliminálására. A különböző klinikai vizsgálatok során jelenleg még nem lehet egyértelműen definiálni a terápiás kombinációs partner megválasztását a fenti fenotípusok alapján, inkább jellemző, hogy az egyes daganattípusokban már effektívnek bizonyult kezelési fajtákkal alkalmazzák együtt az immunellenőrző-pont-gátló terápiát, többnyire hatékonyabb kimenetelt és tolerálható toxicitást eredményezve (1. táblázat).

#### Immun-immun kombináció

Talán az immunterápia tekintetében legkedvezőbb klinikai helyzet a gyulladásos fenotípusban észlelhető, mivel a meglévő immunitás gátolt, mely kedvezően helyreállítható akár checkpoint-inhibitor monoterápiákkal. A rendelkezésre álló készítmények alkalmasak lehetnek arra, hogy élénkítsék a T-sejteket, megszüntetve a negatív regulációt (8).

Az immun-immun kombináció alkalmazása több daganattípusban, fázis III-as vizsgálatokban mutatott már kedvező eredményességet a mono-immunterápiával, vagy az aranystandard lehetőségekkel szemben, mely miatt már két indikációban törzskönyvezésre került. Ezekről a tumortípusokról tudjuk, hogy magas mutációs aránnyal rendelkeznek, évtizedek óta tapasztalati tényekből ismert, hogy a primer daganat eltávolítása esetén akár spontán remisszióra képesek, kiemelten immunogének.

**1. TÁBLÁZAT.** Immunfenotípusok jellemzői, kialakulásuk, potenciális helyreállításuk PD-1/PD-L1 gátló készítmények kombinációival

Immunfenotípusok	Immunsivatag	Megváltozott immunogenitászú típus		Gyulladásos típus
		Immunkizárt	Immunszuppresszált	
Jellemzői	Nem beszűrt tumor Kevés vagy hiányzó CD8 <sup>+</sup> T-sejt-infiltráció	Nem inflammált tumor, CD8 <sup>+</sup> T-sejtek csak a periférián	Nem inflammált tumor	Intratumorális CD8 <sup>+</sup> T-sejtek gazdag infiltrációja
Immunrendszer megkerülésének potenciális mechanizmusai	A tumor elégtelen immunogenitása (pl. csökkent tumormutációs terhelés, alacsony MHC-I-expresszió vagy -downreguláció) Dendritikus sejtek csökkent érése	T-sejt-vándorlást megakadályozó (pl. magas VEGF-szint) T-sejt-infiltrációt akadályozó eltérés a környező stróma okozta kizáródás miatt (pl. tumorasszociált fibroblasztok által létrehozott mátrix)	Elégtelen T-sejt-aktiváció (pl. dendritikus sejtek és T-sejtek közti kostimuláció hiánya) Tumoreredetű deaktivációs faktorok vagy immunszuppresszív sejtek aktiválódása	Immensejtek csökkent felismerőképessége (pl. MHC protein hiánya vagy downregulációja) Citotoxikus T-sejt-válasz csökkenése (pl. immunellenőrző pontok)
Javítás célja	Antigéntermelődést generálni, kibocsátást fokozni	T-sejtek toborzása a tumorba, stromális barrier megszüntetése	Megszüntetni a negatív regulációt	Élénkíteni a T-sejteket, megszüntetni a negatív regulációt
Példák a helyreállítást célzó lehetséges terápiás kombinációkra	<b>PD-1/PD-L1 gátló melletti sejtpusztító terápia</b> Sugárterápia Kemoterápia Elektro-kemoterápia Vakcináció Célzott terápiák	<b>PD-1/PD-L1 gátló + VEGFi/VEGFRi</b>	<b>PD-1/PD-L1 gátló + pl. mTORi, IFN, IL-2</b>	<b>Immun-immun kombináció</b> Pl. PD-1/PD-L1 + CTLA-4 gátlók

CTLA-4: citotoxikus T-limfocita-asszociált antigén 4, IFN: interferon, IL-2: interleukin-2, MHC: fő hisztokompatibilitási komplex, mTORi: mammalian target of rapamycin receptor gátló, PD-1: programozott sejthalál 1, PD-L1: programozott sejthalál ligandum 1, VEGF: vaszkuláris endoteliális növekedési faktor, VEGFi: VEGF-gátló, VEGFRi: VEGF-receptor-gátló

A melanómát az egyik leginkább immunogén daganatnak gondoljuk, kezelése úttörőnek számít az immunterápiák terén. A nivolumab (NIVO) (PD-1-gátló) ipilimumabbal (IPI) (CTLA-4-gátló) kombinációban elsőként előrehaladott (nem reszekabilis vagy metasztatikus) melanómában szenvedő felnőttek kezelésére került Európában befogadásra, IPI-monoterápiával szemben, a fázis III-as CheckMate 067-es vizsgálatban kezelt 1296 beteg progressziómentes túlélésben (PFS), teljes tumorválaszban (ORR) és teljes túlélésben (OS) észlelt kedvezőbb eredményei alapján. A NIVO-monoterápiához képest az IPI-NIVO kombináció PFS- és OS-előnye alacsony PD-L1-expressziót mutató tumoros betegeknél igazolódott. Négyéves követési idő utáni túlélési eredmények alapján a bevont betegek 53%-a él a kombinációs karon [11, 12].

Előrehaladott vagy áttétes világossejtes veserákok (RCC) első vonalbeli kezelésében 1390 betegnél a CheckMate 214 vizsgálatban elemezve, a szunitinibbel szemben az International Metastatic RCC Consortium (IMDC) score alapján közepes és rossz prognózisú eseteknél az elsődleges végpontoknak kitűzött OS és ORR szignifikánsan kedvezőbbnek, míg a PFS numerikusan előnyösebbnek bizonyult az immunkombinációs karon, mely miatt az Európai Gyógyszerügyi Hatóság által törzskönyvezésre került ebben az indikációban is [11, 13].

Nem kissejtes tüdőrák (NSCLC) első vonalbeli kezelésében is az IPI-NIVO immunterápiás kombináció hatékonysá-

gát elemezték platinabázisú kombinált kemoterápiával (KT) szemben a CheckMate 227-es vizsgálatban. Magas TMB esetén a kombináció hatékony volt, míg alacsony mutációs ráta mellett a hatékonyság nem volt bizonyított. A korai túlélési adatok is alátámasztották az IPI-NIVO kedvező eredményeit a kemoterápiával szemben, továbbá a betegek által jelzett életminőségi eredmények is konzekvensen előnyösebbek voltak az immunkombinációs karon. Az FDA további elemzéseket kért a TMB és PD-L1 kapcsán, mivel a PD-L1-pozitivitás is pozitív biomarkernek tűnt ebben a vizsgálatban [14, 15].

### Immunterápia és célzott kezelések kombinációi

#### Immun-VEGF/VEGFR-I kombináció

A kizárt immunitású tumorok esetén az immunmechanizmus T-sejt-képző funkcióinak megfelelő működése ellenére a kóros környező érhálózat és következményes gátló T-sejt-vándorlás, vagy a tumor körüli denz stróma miatt gátlódik a daganat immunsejtekkel történő beszűrése. Logikus lehetőség az immunterápiák VEGF- vagy VEGF-receptor- (VEGFR) gátlóval történő kombinálása a kóros vaszkulátúra és neoangiogenesis helyreállítását és ezáltal a T-sejt-beáramlást elősegítve [4, 5].

A VEGF gátolja a dendritikus sejtek érését, a bevacizumab ezt a szuppressziót szüntetheti meg, mely által lehetővé teszi a hatékony T-sejt-választ a priming és aktiváció során [5, 16–18]. A PD-1- vagy PD-L1-gátlók képesek a tumorelles

immunitás helyreállítására a T-sejtek hatásán keresztül, továbbá növelik a bevacizumab VEGF-mediált immunmodulátor hatását is [7, 9, 19, 20]. A bevacizumab elősegítheti a tumor mikrokozonyzatának újraprogramozását [5, 16, 21].

E kombinációkat főként tüdő- és vesekéreg-daganatok esetén vizsgálták, mely tumorokról tudjuk, hogy dúsan eresztek, s az érképződésgátlók immunterápia nélkül is eredményesek.

#### **Atezolizumab-bevacizumab kombináció**

Az IMpower 150-es vizsgálatban 1202 NSCLC-s beteg első vonalbeli kezelésében karboplatin-paklitaxel (CP) kemoterápia mellé az egyik karon bevacizumab (BCP-kar), a másikon atezolizumab (PD-L1-gátló) – bevacizumab (ABCP-kar), a harmadikon csak atezolizumab (ACP-kar) hozzáadásának összehasonlítása történt. A négyes kombináció (ABCP) nagyon hatékonyan bizonyult, a halálozási rizikó 22%-os csökkenését eredményezte, 19,2 hónapos teljes túlélést a BCP-kar 14,7 hónapos eredményéhez képest. EGFR és ALK driver mutációt/transzlokációt hordozó daganatok esetén és májmetasztázisok esetén is kiemelkedő terápiás hatékonyság mutatkozott a standard kemoterápiához képest [22].

Elemzésre került előrehaladott vagy áttétes RCC esetén is az atezolizumab-bevacizumab kombináció a standard szunitinibbel (multi-tirozinkináz-inhibitor [TKI], elsősorban VEGFR-gátló) szemben az IMmotion 151 vizsgálatban, de a kombináció kedvezőbb PFS-értéke [11,2 vs. 7,7 hónap,  $p=0,0217$ ] és jobb toxicitási eredményei ellenére a teljes túlélésben nem mutatkozott előny a vizsgálati készítmények javára [23].

Atezolizumab-bevacizumab kombináció eredményességét elemzik korai vizsgálatban előrehaladott hepatocelluláris karcinómában is, kedvező toxicitás mellett. A hatékonysági végpontok még nem kerültek ismertetésre [24].

#### **Pembrolizumab-axitinib kombináció**

Az FDA 2019 márciusában engedélyezte RCC első vonalbeli kezelésére a pembrolizumab + axitinib (második generációs TKI, szelektív VEGFR1-3 gátló) kombinációt a KEYNOTE 426-os fázis III-as, multicentrikus, randomizált vizsgálat alapján. Az elemzésben 861, előrehaladott RCC-s beteg elsővonalbeli kezelése során pembrolizumab (PD-1-gátló) iv. adása mellett  $2 \times 5$  mg *per os* axitinib kombináció történt a vizsgálati karon, a kontrollkaron 50 mg szunitinib 4/2 sémában. A vizsgálat elsődleges végpontjaként meghatározott PFS kedvezőbb volt a kombinációs karon, 15,1 vs. 11,1 hónap. A kombinációs kar betegeinek egyéves túlélése 90% volt szemben a szunitinibkar 78%-ával [25].

#### **Avelumab-axitinib kombináció**

Az avelumab (PD-L1-gátló) és axitinib kombinációja 886 előrehaladott, ugyancsak RCC-s betegnél mutatott kedvezőbb PFS-t szunitinibhez képest a teljes betegcsoportban, valamint jobb ORR-t a PD-L1-pozitív esetekben, mely miatt a kombináció az FDA által befogadásra került idén májusban [26, 27].

#### **Lenvatinib-pembrolizumab kombináció**

A lenvatinibmolekula multikinázgátló hatásából a VEGF 1, 2, 3 inhibitor szerepe az immunkizárt fenotípus helyreállítását segítheti, míg az FGFR 1, 2, 3, 4, PDGFR-alfa, c-kit és RET protoonkogént gátló hatásai más immunhibák javításában, antigénprezentáció elősegítésében lehetnek effektívek [4–6, 28]. Ib/II-es fázisú vizsgálatban igazolták, hogy a lenvatinib és pembrolizumab kombinációja tumorelles aktivitást mutat előrehaladott uroteliális daganatos betegeknél, 25% ORR-t és 5,4 hónapos medián PFS-t igazoltak. A kezelt betegek felénél grade 3 vagy 4 fokú toxicitás jelentkezett. Az idei amerikai onkológuskongresszuson ismertetett eredmények ígéretesek, fázis III-as vizsgálat várható [29].

#### **Kombináció MEK-inhibitorral**

A MEK-gátló önmagában képes intratumorális T-sejt-akkumulációt és MHC-I-upregulációt okozni, továbbá szinergikus hatású az anti-PD-L1 készítményekkel a tartós tumorregresszió kialakításában, fokozhatja az antigénprezentációt és elősegíti a T-sejt-priming-ot [30]. A kobimetinib + atezolizumab optimális kombinációnak tűnt előrehaladott tumoros betegek kezelésében a BRAF- és KRAS-státuszról függetlenül fázis I/II vizsgálatban [31]. Kolorektális daganatban a biztató korai fázisú eredmények ellenére, fázis III-as vizsgálatban az atezolizumab + kobimetinib kombináció nem mutatott előnyt regorafenibbel szemben, előkezelt betegcsoporton [32].

#### **Immunkombináció MEK- és BRAF-inhibitorral**

Melanóma kezelésében a BRAF/MEK targetterápiák hatással vannak a tumor mikrokozonyzatára és javíthatják a PD-1/PD-L1 gátlók eredményességét. Fázis Ib vizsgálatban az atezolizumab + vemurafenib (BRAF-gátló), vagy kobimetinib (MEK-gátló) + vemurafenib biztonságosságát és tumorelles aktivitását értékelték BRAF<sup>V600</sup>-mutáns áttétes melanómás betegeken. Tripla kombinációjuk 28 napos periódus után kobimetinib + vemurafenib terápiával folytatva tolerálható toxicitással járt, szemben a korábban lefolytatott, ipilimumabmal történt kombinációs vizsgálatok jelentős toxicitásával. Biomarkeradatok alapján a kobimetinib + vemurafenib kombináció hatására növekedett a CD4<sup>+</sup> T-helper sejtek száma. Az ORR 71,8%, a tumorválasz medián időtartama 17,4 hónap volt [33]. További fázis I-II-es vizsgálatok vannak folyamatban durvalumab, nivolumab (TRIDENT) és pembrolizumab (KEYNOTE 022) immunterápia, valamint MEK+BRAF gátló kombinációkkal, valamint fázis III-as TRILOGY IMspire 150 vizsgálat atezolizumabmal [34].

#### **Immunkombináció PARP-inhibitorral (PARPi)**

A PARP-gátlás többszörös mechanizmussal fokozhatja az immunfelügyeletet, javíthatja az immunválaszt a PD-1/PD-L1 gátlókkal kezelt tumorok esetén. A PARPi-k aktiválják a T-sejteket az interferongén-stimuláló jelátviteli úton keresztül, visszaállítják a tumor immunológiai tulajdonságait, növelve az

infiltráló limfociták számát. A PARPi-k szerepet játszhatnak a dendritikus sejtek érésében, azok citokinexpresszió-függő funkciójának kialakításában is, továbbá gátolják a PARP aktivitását a DNS egyszálú és kettős hibáinak javításában, ezáltal sejthalált és fokozott antigénprezentációt idéznek elő, immunterápiával kombinálva potenciálisan szinergikus hatásúak [35, 36].

A TOPACIO study lokálisan előrehaladott vagy áttétes, tripla-negatív emlőtumoros (TNBC) kohorszában niraparib + pembrolizumab kezelés hatását, annak biomarker-analízisét végezték. Számos immunjelátviteli út járt klinikai haszonnal a kombinált PARP-gátló és PD-1-gátló hatására, de kiemelten profitáltak a BRCA-pozitív betegek [37, 38].

A PARP-gátlók nemcsak a BRCA-géncsalád, hanem más DNS damage repair (DDR) génhibák esetén is effektivitást mutatnak, ahogyan nem kissejtes tüdőrákok ERCC1-hibája esetén. Immunterápia és PARPi kombinált alkalmazásának korai, de biztató eredményeit publikálták ebben az indikációban, tolerálható toxicitás mellett [38].

#### ***Immunterápia kombinációja epidermális növekedési faktor receptor (EGFR) gátlókkal***

Az immun-mikrokörnyezet és a PD-L1-expresszió is módosul EGFR-gátlás hatására EGFR-mutáns NSCLC-ben. Csaknem mindegyik EGFR-gátló szerepel partnerként NSCLC és fej-nyaki tumorok korai fázisú immunkombinációs vizsgálataiban.

Az afatinib multi-EGFR-gátló tirozinkináz-inhibitor. Pembrolizumabbal való kombinációját értékelték IIIB/IV-es stádiumú tüdőlaphámrákok (SCC) másodvonalas kezelésében a LUX-Lung 10/KEYNOTE 497 studyban, valamint recidiváló fej-nyaki laphámrákok ugyancsak másodvonalas kezelésében. A kombinált kezelés tolerálható volt és kedvező antitumorális hatást mutatott [39]. Folyamatban vannak további fázis I-II-es vizsgálatok ozimertinib, afatinib, erlotinib és gefitinib kombinálásával csaknem minden immunterápiás készítménnyel [40].

#### **Immunterápia és egyéb kombinációk**

Az „immunsivatag” hideg tumorok esetén a daganatban nem mutatható ki aktív immunitás. A szöveti képen alig észlelhető, vagy hiányzik a CD3<sup>+</sup> és CD8<sup>+</sup> T-sejt-infiltráció. E tumorok antigéntermelése és prezentálása többnyire csekély, az immunellenőrzőpont-gátló terápiák önmagukban gyakorlatilag hatástalanok. A kombinációs kezelési stratégia során más terápiák vagy modalitások hatására azonban tumorantigéneket lehet generálni, hogy a daganat az immunterápia tekintetében „hidegből forróvá” váljon. Az antigéntermelődést serkentő módszerek mindazok, melyek valamilyen direkt módon tumorsejthalált hoznak létre, mint a sugárterápia, a kemoterápia (immunterápiával való kombinálásukkal további két közlemény foglalkozik részletesen), a célzott terápiák, valamint a vakcinák is. E kombinációkkal számtalan korai klinikai vizsgálat és publikáció áll rendelkezésre,

melyek ismertetése meghaladja a jelen közlemény kereteit. Mégis a fő kezelési irányok bemutatása céljából ismertetésre kerülnek a perspektivikusnak gondolt példák.

#### ***Immunterápia kombinációja sugárterápiával***

A sugárkezelés eredményeként szinergikus hatás jön létre a besugárzott céltérfogatban, valamint ún. abszopális hatás a céltérfogaton kívüli területen, mely elősegíti az immunterápia hatásának javítását [41, 42].

#### ***Immunterápia kombinációja kemoterápiával***

A kemoterápia indukálta immunogén sejtpusztulás ugyancsak kiválthatja a tumorantigének kibocsátását immunsivatag tumorok esetén is [5, 7, 8].

#### ***Vakcinációval fokozható a PD-1/PD-L1 gátlók hatása a „cold” prosztatatarákban***

A prosztatatarákos betegek többségénél hiányoznak a tumor mikrokörnyezetéből az immunsejtek. Immunterápia csak módosított mikrokörnyezet esetén lehet eredményes. Prostataszpecifikus vakcinák (pl. PROSTVAC, ADXS-PSA) hatására a beadást követően a periférián aktiválódnak az immunsejtek, melyek a prosztatatumor mikrokörnyezetébe áramlanak. Az aktív immunsejtekből kiáramló IFN hatására az egyébként „cold” prosztatatarák környezetében PD-L1-expresszió indukálódik. A vakcináció növeli a tumorinfiltráló citotoxikus T-limfociták számát is, következményesen PD-1-blokkolóra fokozódik a tumorválasz. A vakcina és nivolumab vagy pembrolizumab kombinációja során a korai eredmények igen biztatóak [43, 44].

#### ***Elektroporáció és elektro-kemoterápia kombinálása immunterápiával***

Elektro-kemoterápia (ECT) egyszeri gyógyszeradás, eredményességének feltétele a sejtek köré megfelelő koncentrációban juttatott készítmény (kemoterápiás szer), mely lokális elektromos impulzusok jelenlétében fejt ki intenzív tumorölő hatását. A készítmény direkt intratumorálisan is alkalmazható, míg az intravénásan beadott citosztatikum (pl. bleomicin vagy ciszplatin) kb. 8 perc alatt jut el a tumorhoz. A kezelés ismételt, minimum 1 hét különbséggel. 2006-ban bizonyították az ECT biztonságosságát és hatásosságát. Jelenleg az impulzusok leadására könnyen hozzáférhető régiókban fekvő tumoroknál alkalmazzák rutinszerűen (bőr, fej-nyak, emlő) [45, 46].

Mivel az elektro-kemoterápia jelentős sejthalált okoz, a kezelt lézióból intenzív tumorasszociált antigén kibocsátást generál, ezáltal az immunterápiával szinergikus hatású. Különös jelentőségű ez a hatás előrehaladott vagy áttétes melanóma immunkezelésében, mely kombinációs eredmények kisebb betegcsoportokon klinikailag is megerősítésre kerültek. Az ECT mellett alkalmazott ipilimumab kedvezőbb ORR-t és PFS-t eredményezett, mint az egyedüli immunterápia [47, 48].

Az ismertett mechanizmusok és klinikai vizsgálatok bizonyítják, hogy egyes klinikai kutatások eredményei már túlszárnyalták a vonatkozó jelen ismereteink egyszerű értelmezését, mely miatt szükségessé vált a tudományos és klinikai adatok együttes áttekintése és kombinálása oly módon, amely nemcsak az alapvető celluláris mechanizmusok megértését vagy az ismert célpontok szerepének azonosítását segíti, hanem a jövőbeli eredmények áttekint-

hetőségét és a személyre szabott terápiás döntéshozatalt is támogatja.

Összefoglalva elmondható, hogy az immunterápia kombinált alkalmazása a precíziós orvoslás egy új lehetséges iránya, egyben újszerű kihívásokat és lehetőségeket tartogat az onkológusok számára. A kombinált immunterápia olyan fel-tőrekvő kezelési lehetőség, mely kimozdíthatja a daganatot az immunrendszerrel szemben kialakított láthatatlansága alól.

## IRODALOM

- Junttila MR, de Sauvage F. Influence of tumour micro-environment heterogeneity on therapeutic response. *Nature* 501:346–354, 2013
- Topalian SL, Taube JM, Anders RA, et al. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 16:275–287, 2016
- Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 500:415–421, 2013
- Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature* 541:321–330, 2017
- Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity* 39:1–10, 2013
- Galon J, Bruni D. Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies. *Nat Rev Drug Discov* 18:197–218, 2019
- Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature* 515:563–567, 2014
- Hegde PS, Karanikas V, Evers S. The where, the when, and the how of immune monitoring for cancer immunotherapies in the era of checkpoint inhibition. *Clin Cancer Res* 22:1865–1874, 2016
- Kim JM, Chen DS. Immune escape to PD-L1/PD-1 blockade: seven steps to success (or failure). *Ann Oncol* 27:1492–1504, 2016
- Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature* 515:568–571, 2014
- Opdivo – Alkalmazási előírás: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo>
- Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (Check-Mate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 19:1480–1492, 2018
- Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 378:1277–1290, 2018
- Hellmann MD, Ciuleanu T, Pluzanski A, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N Engl J Med* 378:2093–2104, 2018
- Reck M, Schenker M, Lee KH, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy as first-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with high tumour mutational burden: patient-reported outcomes results from the randomised, open-label, phase III CheckMate 227 trial. *Eur J Cancer* 116:137–147, 2019
- Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, et al. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 3:391–400, 2004
- Gabrilovich D, Ishida T, Oyama T, et al. Vascular endothelial growth factor inhibits the development of dendritic cells and dramatically affects the differentiation of multiple hematopoietic lineages in vivo. *Blood* 92:4150–4166, 1998
- Villadangos JA, Schnorrer P. Intrinsic and cooperative antigen-presenting functions of dendritic-cell subsets in vivo. *Nat Rev Immunol* 7:543–555, 2007
- Motz GT, Santoro SP, Wang LP, et al. Tumor endothelium FasL establishes a selective immune barrier promoting tolerance in tumors. *Nat Med* 20:607–615, 2014
- Chen DS, Hurwitz H. Combinations of bevacizumab with cancer immunotherapy. *Cancer J* 24:193–204, 2018
- Gabrilovich DJ, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat Rev Immunol* 9:162–174, 2009
- Reck M, Mok TSK, Nisio M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 7:387–401, 2019
- Rini BI, Powles T, Atkins MB, et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion151): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 393:2404–2415, 2019
- Lee K, Hsu C, Lee MS, et al. Atezolizumab + bevacizumab in hepatocellular carcinoma (HCC): safety and clinical activity results from a Phase Ib study. *Ann Oncol* 29[Suppl 9]:ix46–ix66, 2018
- Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 380:1116–1127, 2019
- Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 380:1103–1115, 2019
- <https://www.prnewswire.com/news-releases/fda-approves-baven-cio-avelumab-plus-inlyta-axitinib-combination-for-patients-with-advanced-renal-cell-carcinoma-300850348.html>
- [http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Lenvatinib\\_monograph.pdf](http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Lenvatinib_monograph.pdf)
- <https://www.ascp.org/issues/april-10-2019/lenvatinibplus-pembrolizumab-in-advanced-urothelial-cancer/>
- Ebert PJR, Cheung J, Yang Y, et al. MAP kinase inhibition promotes T cell and anti-tumor activity in combination with PD-L1 checkpoint blockade. *Immunity* 44:609–621, 2016
- Hellmann MD, Kim TW, Lee CB, et al. Phase Ib study of atezolizumab combined with cobimetinib in patients with solid tumors. *Ann Oncol* 2019, doi: 10.1093/annonc/mdz113
- Eng C, Kim TW, Bendell J, et al. Atezolizumab with or without cobimetinib versus regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (IMblaze370): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 20:849–861, 2019
- Sullivan RJ, Hamid O, Gonzalez R, et al. Atezolizumab plus cobimetinib and vemurafenib in BRAF-mutated melanoma patients. *Nat Med* 25:929–935, 2019
- Pelster MS, Amaria RN. Combined targeted therapy and immunotherapy in melanoma: a review of the impact on the tumor microenvironment and outcomes of early clinical trials. *Ther Adv Med Oncol* 2019, doi: 10.1177/1758835919830826
- Do K, Chen AP. Molecular pathways: targeting PARP in cancer treatment. *Clin Cancer Res* 19:977–984, 2013
- Cesaire M, Thariat J, Candeias SM, et al. Combining PARP inhibition, radiation, and immunotherapy: a possible strategy to improve the treatment of cancer? *Int J Mol Sci* 19:3793, 2018
- Vinayak S, Tolaney SM, Schwartzberg LS, et al. TOPACIO/Keynote-162: Niraparib + pembrolizumab in patients (pts) with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC), a phase 2 trial. *J Clin Oncol* 36(15 suppl):1011, 2018
- Chabanon RM, Muirhead G, Krastev DB, et al. PARP inhibition enhances tumor cell-intrinsic immunity in ERCC1-deficient non-small cell lung cancer. *J Clin Invest* 129:1211–1228, 2019

39. Levy B, Paz-Ares L, Bennouna J, et al. Afatinib with pembrolizumab for treatment of patients with locally advanced/metastatic squamous cell carcinoma of the lung: the LUX-Lung 10/KEYNOTE 497 study protocol. *Clin Lung Cancer* 20:e407–e412, 2019
40. Liang H, Liu X, Wang X. Immunotherapy combined with epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer treatment. *Onco Targets Ther* 11:6189–6198, 2018
41. Campbell AM, Decker RH. Mini-review of conventional and hypofractionated radiation therapy combined with immunotherapy for non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 6:220–229, 2017
42. Wu L, de Perrot M. Radio-immunotherapy and chemo-immunotherapy as a novel treatment paradigm in malignant pleural mesothelioma. *Transl Lung Cancer Res* 6:325–334, 2017
43. Madan RA, Bilusic M, Strauss J, et al. Combination of a therapeutic cancer vaccine and immune checkpoint inhibitors in prostate cancer. *J Clin Oncol* 36(15 suppl):5084, 2018
44. Stein MN, Fong L, Tutrone RF, et al. KEYNOTE-046: ADXS-PSA plus pembrolizumab (pembro) in metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 36(15 suppl):5019, 2018
45. Miklavcic D, Mall B, Kos B, et al. Electrochemotherapy: from the drawing board into medical practice. *Biomed Eng* 13:29, 2014
46. Kis EG, Baltás E, Ocsai H, et al. Electrochemotherapy in the treatment of locally advanced or recurrent eyelid-periocular basal cell carcinomas. *Sci Rep* 9:4285, 2019
47. Heppt MV, Elgentler TK, Kahler KC, et al. Immune checkpoint blockade with concurrent electrochemotherapy in advanced melanoma: a retrospective multicenter analysis. *Cancer Immunol Immunother* 65:951–959, 2016
48. Theurich S, Rotschild SI, Hoffmann M, et al. Local tumor treatment in combination with systemic ipilimumab immunotherapy prolongs overall survival in patients with advanced malignant melanoma. *Cancer Immunol Res* 4:744–754, 2016