

**Magdalena Zaborowska-Szmit**

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

# Immuno-Onkologia 2013 — implikacje kliniczne Symposium *European Society of Medical Oncology*

ESMO Symposium on Immuno-Oncology 2013 in Geneva

**Adres do korespondencji:**

Lek. Magdalena Zaborowska-Szmit  
Klinika Nowotworów Płuca  
i Klatki Piersiowej  
Centrum Onkologii — Instytut  
im. M. Skłodowskiej-Curie  
ul. W.K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa  
e-mail: m.zaborowska3@gmail.com

**STRESZCZENIE**

Artykuł stanowi sprawozdanie z ESMO *Symposium on Immuno-Oncology* 2013, które odbyło się w dniach 15–16 listopada 2013 roku w Genewie. Przedstawiono dane na temat skuteczności immunoterapii w niedrobnokomórkowym raku płuca oraz czerniaku. Omówiono problematykę i kryteria oceny odpowiedzi podczas przeciwnowotworowego leczenia wykorzystującego przeciwciała skierowane przeciwko receptorom CTLA-4, PD-1 lub przeciw ligandowi PDL-1. Zaprezentowano wartość predykcyjną wybranych biomarkerów.

**Słowa kluczowe:** immuno-onkologia, rak płuca, czerniak, biomarkery

**ABSTRACT**

The article is the report from the ESMO Symposium on Immuno-Oncology, which was held on November 15–16, 2013, in Geneva. The efficacy of immunotherapy in patients with non-small cell lung cancer or melanoma was presented. The famous international Experts discussed some possible criteria for evaluation of response during anticancer treatment using antibodies targeted against the CTLA-4 and PD-1 receptors as well as against programmed death-ligand (PDL-1). Predictive values of selected biomarkers were shown.

**Key words:** immuno-oncology, lung cancer, melanoma, biomarkers

Onkologia w Praktyce Klinicznej  
2014, tom 10, nr 2, 112–120  
Copyright © 2014 Via Medica  
ISSN 1734-3542  
www.opk.viamedica.pl

Onkol. Prak. Klin. 2014; 10, 2: 112–120

## Wprowadzenie

Tegoroczny Kongres Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO, *European Society of Medical Oncology*) — poświęcony zagadnieniom immunologii w onkologii — odbył się w Genewie (Szwajcaria) w dniach 15–16 listopada 2013 roku. W konferencji uczestniczyło około 300 osób, głównie z Europy oraz Azji i Ameryki Północnej. Podczas spotkania omawiano liczne tematy dotyczące znaczenia odpowiedzi immunologicznej w rozwoju chorób nowotworowych, zastosowania immunoterapii w postępowaniu przeciwnowotworowym (monoterapia i leczenie skojarzone z udziałem innych metod), monitorowania efektów

immunoterapii oraz postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.

W pierwszym dniu kongresu Sesja I była poświęcona roli układu immunologicznego oraz immunoterapii w onkologii. Omówiono szlak odpowiedzi układu odpornościowego przeciw nowotworom i mechanizmy oporności nowotworów na działanie mechanizmów odpowiedzi immunologicznej oraz potencjalne punkty uchwytu dla przyszłych metod immunoterapii mogących przełamać oporność ze strony nowotworu. Podczas Sesji II omówiono badania kliniczne w nowotworach typu I (rak nerki, rak gruczołu krokowego, czerniak), które były uważane za „immunowrażliwe”. Taka opinia wiązała się z faktem, że u chorych z rozpoznaniem wymie-

nionych nowotworów często stwierdzano w badaniach patomorfologicznych nacieki z limfocytów CD 8+ oraz obserwowano spontaniczne remisje choroby. Naturalne wydaje się podejmowanie badań nad nowymi metodami immunoterapii w wymienionych nowotworach. Sesję III poświęcono badaniom klinicznym nad immunoterapią w nowotworach typu II (rak płuca, rak jajnika, glejaki), które pierwotnie były uważane za odporne na immunoterapię. Wspomniana opinia opierała się na negatywnych wynikach pierwszych badań nad zastosowaniem szczepionek w omawianych nowotworach oraz niewystępowaniu spontanicznych remisji. Kolejne dwie sesje dotyczyły monitorowania i leczenia działań niepożądanych związanych z immunoterapią.

W drugim dniu kongresu podczas Sesji I omówiono implikacje kliniczne związane z immunoterapią — zagadnienia oceny odpowiedzi na leczenie, monitorowania układu odpornościowego w trakcie terapii i roli biomarkerów w codziennej praktyce klinicznej. Kolejna sesja zatytułowana „Obiecujące strategie terapeutyczne” była poświęcona kwestii nowatorskiego podejścia do szczepionek molekularnych i stosowania limfocytów T, czyli tzw. TILs (*tumor infiltrating lymphocytes*) oraz CARs (*chimeric antigen receptor-engineering lymphocytes*). Dokonano też porównania metod leczenia skierowanych przeciw receptorom PD-1 (*programmed death type 1*) i CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4*). Ostatnia sesja konferencji dotyczyła metod skojarzonego postępowania (immunoterapia w skojarzeniu z radioterapią, chemioterapią, leczeniem chirurgicznym oraz łączenie różnych metod immunoterapii).

Poniższe opracowanie jest poświęcone przede wszystkim informacjom na temat raka płuca, czerniaka oraz ocenie odpowiedzi na leczenie i biomarkerom.

## Niedrobnokomórkowy rak płuca

Badacze z Uniwersyteckiego Szpitala w Leuven przedstawili zagadnienia dotyczące badań klinicznych ze szczepionkami w skojarzeniu z chemioterapią u chorych na wczesnego (stadium operacyjności) oraz miejscowo zaawansowanego i uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). W pierwszej kolejności omówiono wyniki badania II fazy z randomizacją oraz kontrolowanego placebo z podwójnie ślełą próbą, w którym stosowano szczepionkę skierowaną przeciw antygenowi MAGE-A3. Prawidłowe komórki organizmu nie wykazują ekspresji białka MAGE-A3 w odróżnieniu od komórek NDRP, co stwierdza się u około 35% chorych na gruczolakoraki płuca i wiąże się z krótszym przeżyciem. Celem powyższego badania była ocena aktywności klinicznej, odpowiedzi immunologicznej i bezpieczeństwa stosowania rekombinowanego białka MAGE-A3 w skojarzeniu z immunostymulantem. Do

badania włączono pacjentów z rozpoznaniem NDRP w stadium IB-II, po doszczętnej resekcji chirurgicznej, w dobrym stanie ogólnym i z ekspresją białka MAGE-A3 na komórkach nowotworowych. Losowo przydzielono 122 chorych do ramienia, w którym podawano szczepionkę (9 dawek w ciągu 27 miesięcy), oraz 60 osób do grupy placebo. Głównym celem badania było określenie wpływu szczepionki na czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby (DFI, *disease-free interval*). Po 44 miesiącach obserwacji nawrót choroby zaobserwowano u 35% chorych z ramienia MAGE-A3 oraz u 43% chorych z ramienia placebo, ale różnice nie były znamienne dla czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby i przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*). Analiza przeprowadzona po średnio 70-miesięcznej obserwacji wykazała podobne wyniki. Wszyscy chorzy otrzymujący aktywny lek charakteryzowali się odpowiednią humoralną, ale nie stwierdzono korelacji z klinicznymi odpowiedziami na leczenie. W trakcie obserwacji nie zanotowano istotnej klinicznie toksyczności. Badacze stwierdzili, że wyniki uzyskane w badaniu z niewielką liczbą uczestników świadczą o potencjalnej wartości pooperacyjnej immunizacji szczepionką. Nie osiągnięto założonego celu, co stanowi przesłankę dla poszukiwania markera odpowiedzi. W 2013 roku ukazała się praca Ulloa-Montoya i wsp. [1], w której próbowano określić predykcyjną sygnaturę genetyczną dla odpowiedzi na immunoterapię z udziałem omawianej szczepionki u chorych na zaawansowane czerniaki, a następnie oceniano możliwość wykorzystania jej u chorych na inne nowotwory (m.in. NDRP we wczesnym stadium choroby). Wartość markerów określano na podstawie analizy wyników dwóch badań II fazy z rekombinantem antygeny MAGE-A3 w połączeniu z immunostymulantem (AS15 lub AS02B) w przypadku czerniaków oraz NDRP, a mRNA z materiału biopsyjnego oceniano przy użyciu metody analizy mikromacierzy oraz — ilościowo — za pomocą łańcuchowej reakcji polimerazy. Uzyskane wyniki użyto do identyfikacji i krzyżowej walidacji sygnatur genetycznych, które następnie nałożono na informacje z NDRP. U chorych z czerniakiem zidentyfikowano 84 geny (głównie związane z układem immunologicznym, włączając ścieżkę sygnałową dla interferonu gamma i specyficznych chemokin), których ekspresja potencjalnie wiązała się z korzyścią kliniczną. Efekt zależał od rodzaju immunostymulantu dodanego do MAGE A3 i był silniejszy dla AS15 (HR dla OS: 0,37; 95% CI 0,13–1,05; p = 0,06) i słabszy dla AS02B (HR dla OS: 0,84; 95% CI 0,36–1,97; p = 0,70). Wartość predykcyjną tej samej sygnatury genetycznej następnie oceniono u chorych na operacyjne NDRP, którzy otrzymywali MAGE-A3 w skojarzeniu z AS02B. Pacjenci poddani leczeniu, u których wspomniana sygnatura genetyczna była obecna, osiągnęli lepsze wyniki w zakresie DFI niż osoby otrzymujące placebo (HR 0,42; 95% CI 0,17–1,03;

$p = 0,06$ ), podczas gdy u chorych bez obecności sygnatury nie zaobserwowano takiej różnicy (HR 1,17; 95% CI 0,59–2,31;  $p = 0,65$ ).

Na podstawie wyników badania II fazy z MAGE A3 we wczesnym operacyjnym raku płuca zaprojektowano badanie MAGRIT. Jest to wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo z podwójnie ślepią próbą, badanie III fazy, w którym uczestniczą chorzy z rozpoznaniem NDRP we wczesnym stadium po leczeniu operacyjnym i z obecną ekspresją MAGE-A3 w komórkach nowotworu. W badaniu tym — w przeciwieństwie do badania II fazy — uwzględniono możliwość (w razie wskazań) włączenia do niego chorych po uzupełniającej chemioterapii (4 cykle). Głównym celem MAGRIT jest ocena czasu przeżycia wolnego od choroby (DFS, *disease-free survival*), a ponadto walidacja markera odpowiedzi na terapię. Do badania włączono 2270 chorych (2:1 — odpowiednio do ramienia z MAGE-A3 oraz placebo; zarówno w grupie chorych po chemioterapii uzupełniającej, jak i bezpośrednio po leczeniu operacyjnym). Rekrutację do badania zakończono w grudniu 2011 roku. Wykładowca podkreślił, że wszyscy z nadzieją czekają na wyniki tych badań.

Kolejnym tematem prezentacji było zastosowanie szczepionki w miejscowo zaawansowanym raku płuca po skojarzonej radiochemioterapii (RCTH). Przedstawiono wyniki badania START, które po raz pierwszy omawiano podczas spotkania Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) w maju 2013 roku. Badanie START miało charakter doświadczenia III fazy, w którym oceniono skuteczność tecemotydu (lek składający się z tandemowo powtarzającego się peptydu MUC1 i adiuwantu, którym jest monofosforan lipidowy). Białko MUC1 wykazuje nadekspresję w wielu nowotworach, a wysokie stężenie koreluje ze złym rokowaniem. Lek był podawany podskórnie w dawce 1000  $\mu\text{g}$  (8 dawek cotygodniowych, a następnie co 6 tygodni do progresji choroby). Immunoterapia była poprzedzona podaniem pojedynczej dawki cyklofosfamid (300  $\text{mg}/\text{m}^2$  powierzchni ciała) w celu kondycjonowania układu odpornościowego. Badaniem objęto chorych na NDRP w III stadium zaawansowania z kontrolą choroby po RCTH sekwencyjnej lub jednoczasowej, po wykluczeniu w badaniach obrazowych zmian w ośrodkowym układzie nerwowym i bez współwystępowania chorób układu odpornościowego. Do badania włączono 1320 pacjentów w stosunku 2:1 — odpowiednio 880 chorych do ramienia, w którym stosowano tecemotyd i najlepsze postępowanie wspomagające, a 440 osób do ramienia z placebo i najlepszym postępowaniem wspomagającym. Głównym celem badania była ocena skuteczności w zakresie OS. Ponadto określano bezpieczeństwo terapii oraz czas przeżycia do wystąpienia progresji choroby. Uzyskano nieznamiennie statystycznie wydłużenie OS — mediana

25,6 miesiąca vs. 22,3 miesiąca z przewagą dla szczepionki (HR 0,88; 95% CI 0,75–1,03;  $p = 0,123$ ). Mediana czasu obserwacji wyniosła w ramieniu z immunoterapią 39,9 vs. 37,7 miesiąca w ramieniu z placebo. Nie udało się osiągnąć głównego celu, ale analiza podgrup wykazała największe korzyści u chorych stosujących wcześniej jednoczasową RCTH — mediany OS 30,8 vs. 20,6 miesiący (HR 0,78; 0,64–0,96;  $p = 0,016$ ) w przeciwieństwie do pacjentów poddanych leczeniu sekwencyjnemu — OS 19,4 vs. 20,6 miesiąca (HR 1,11; 0,86–1,43). Uzyskano wydłużenie OS o 10 miesięcy w przypadku chorych stosujących wcześniej jednoczasową RCTH. Obserwowano głównie działania niepożądane w stopniach 1. i 2. (najczęściej objawy grypopodobne). Leczenie nie zwiększało odsetka poważnych powikłań immunologicznych lub objawowego zapalenia popromiennego płuc. Udało się również zidentyfikować biomarkery predykcyjne:

- przeciwciała ANA w mianie  $\geq 1:160$  z wynikiem OS 43,2 vs. 17,0 miesiący (HR 0,41; 0,25–0,69);
- przeciwciała sMUC1 > 32  $\text{jm.}/\text{ml}$  z wynikiem OS 25,7 vs. 14,3 miesiąca (HR 0,48; 0,33–0,68).

Podczas sesji nie omówiono badań III fazy związanych z zaawansowanym NDRP. Wspomniano jedynie o negatywnym wyniku badania STOP z belagenpumatucelem-L, podkreślając istnienie przesłanek o możliwej skuteczności w niektórych grupach chorych (zwłaszcza w skojarzeniu z radioterapią). Dane te pochodzą jednak z badań obejmujących małe grupy pacjentów. Nie zmienia to faktu, że zaprezentowane podczas ESMO 2013 wyniki badania pokazały, że nie udało się osiągnąć korzyści w zakresie głównego celu (wydłużenie OS). Zdaniem ekspertów potwierdza to regułę, że szczepionki wydają się bardziej skuteczne w leczeniu chorych na nowotwory we wcześniejszych etapach zaawansowania choroby. Obecnie trwają kolejne badania III fazy w zaawansowanym NDRP poświęcone szczepionkom w skojarzeniu z chemioterapią, dzięki którym być może uda się zweryfikować ten pogląd.

W innej prezentacji skupiono się na immunoterapii NDRP skierowanej przeciw receptorowi PD-1 obecnym na aktywowanych limfocytach T. Gdy receptor ten ulegnie aktywacji (np. przez połączenie się z PDL-1 — B7H1, B7DC — ligandem obecnym na komórkach nowotworowych lub komórkach podścieliska), powoduje zahamowanie odpowiedzi ze strony limfocytów T, co stanowi jedną z metod unikania przez nowotwór odpowiedzi ze strony układu immunologicznego (szczególna postać immunosupresji). Zablockowanie receptora PD-1 może skutkować przełamaniem oporności ze strony guza na działanie układu immunologicznego.

Badacze z ośrodka w Tampie na Florydzie omówili wyniki dwóch doświadczeń I fazy z niwolunabem (ludzkim monoklonalnym przeciwciałem klasy IgG4 skierowanym przeciw receptorowi PD-1). W pierwszym badaniu — opublikowanym w 2012 roku (Topalian

i wsp. *New England Journal of Medicine* [2]) — oceniano aktywność kliniczną, bezpieczeństwo i farmakokinetykę niwolumabu u chorych na: NDRP (n = 122), czerniaka (n = 104), raka gruczołu krokowego (n = 17), jasno-komórkowego raka nerki (n = 34) i raka jelita grubego (n = 19). Do badania włączono ogółem 296 chorych w dobrym lub średnim stanie ogólnym, z rozpoznaniem zaawansowanych nowotworów, którzy wcześniej otrzymali 1–5 linii leczenia i stwierdzono u nich stabilne radiologicznie przerzuty w ośrodkowym układzie nerwowym, ale nie występowały u nich współtowarzyszące choroby autoimmunologiczne, przewlekłe infekcje i nie byli poddani wcześniej immunoterapii. Lek podawano dożylnie w różnych dawkach: 1 mg (33), 3 mg (37), 10 mg (59)/kg co 2 tygodnie. Odpowiedź oceniano po każdym 8-tygodniowym cyklu terapii. Leczenie kontynuowano:

- do 12 cykli leczenia (24 miesiące leczenia);
- do progresji choroby (PD, *progressive disease*); u chorych w stanie stabilnym po pojawieniu się PD w badaniach obrazowych była możliwość kontynuowania terapii do momentu potwierdzenia PD zgodnie z proponowanymi kryteriami odpowiedzi na immunoterapię);
- do uzyskania całkowitej odpowiedzi (CR, *complete response*);
- do wystąpienia nieakceptowanych działań niepożądanych lub wycofania świadomej zgody przez uczestnika badania.

Chorzy, którzy uzyskali częściową odpowiedź (PR, *partial response*) lub stabilizację choroby (SD, *stable disease*) byli poddani obserwacji przez rok po zakończeniu terapii i — w razie wystąpienia PD — mieli możliwość ponownego leczenia przez kolejny rok. Odpowiedź uzyskano u 1 na 4/5 osób z rozpoznaniem czerniakiem, NDRP lub jasnokomórkowym rakiem nerki. Porównując odsetki odpowiedzi w różnych typach NDRP na leczenie niwolumabem (bez względu na stosowaną dawkę), uzyskano obiektywną odpowiedź (ORR, *objective response rate*) u 33% chorych na raka płaskonabłonkowego, u 12% chorych na raka niepłaskonabłonkowego oraz u 18% (14) chorych na NDRP ogółem. W grupie otrzymującej dawkę 1 mg/kg uzyskano ORR 3%, w grupie stosującej dawkę 3 mg/kg — ORR 24,3%, a w grupie przyjmującej dawkę 10 mg/kg — ORR 20,3%. Dlatego też prawdopodobnie dawką optymalną niwolumabu u chorych na NDRP jest dawka 3 mg/kg mc. Najwięcej pacjentów uzyskało SD trwającą 24 tygodnie w grupie otrzymującej dawkę 1 mg vs. 3 mg i 10 mg — odpowiednio: 15,2% vs. 8,1% vs. 8,5% chorych oraz SD trwającą przynajmniej 48 tygodni — 6,1% vs. 5,4% vs. 3,4% chorych. Mediana OS okazała się najdłuższa w grupie otrzymującej dawkę 3 mg/kg — 14,9 miesiąca, zaś w pozostałych grupach stosujących dawki 1 mg/kg i 10 mg/kg OS wyniosło odpowiednio 9,2 miesiąca i 9,2 miesiąca. Lepiej odpowiedzieli na leczenie chorzy z rozpoznaniem

raka płaskonabłonkowego płuca. Ponadto zaobserwowano, że:

- u niektórych chorych początkowo wystąpiło przejściowe powiększenie zmian, które wyprzedzało regresję;
- odpowiedź na leczenie niwolumabem utrzymywała się długo po zakończeniu jego stosowania (maksymalny czas trwania leczenia: 96 tygodni), co dotyczyło zwłaszcza chorych z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego.

Podczas dalszej obserwacji pacjentów otrzymujących niwolumab odnotowano, że przeżycie 1-roczone i 2-letnie uzyskano u odpowiednio 42% i 14% chorych na NDRP. Mediana OS wyniosła ogółem u chorych na NDRP 9,6 miesiąca (zakres: 7,8–12,4). Działania niepożądane (głównie ze strony skóry, przewodu pokarmowego, płuc oraz endokrynopatie, hepatotoksyczność, powikłania nerkowe, związane z infuzją leku) jakiegokolwiek stopnia wystąpiły u 53% chorych. Toksyczność 3. lub 4. stopnia stwierdzono u 14% pacjentów, odnotowano 3 zgony spowodowane toksycznością płucną.

Podczas wykładu oceniono również wartość PDL-1 jako czynnika predykcyjnego odpowiedzi na badany lek. Przyjmując jako punkt odcięcia wartość ekspresji PDL-1 na poziomie 5%, wykazano, że w grupie charakteryzującej się ekspresją PDL-1 u 36% chorych uzyskano ORR, natomiast w grupie bez ekspresji PDL-1 nie stwierdzono odpowiedzi. Nie oznacza to, że pacjenci należący do tej drugiej grupy nie odnieśli korzyści klinicznej ze stosowania leku (np. w postaci SD). Wykładowca wywnioskował, że być może nie jest to dobry marker lub przyjęto niewłaściwy punkt odcięcia, gdyż nie pozwala jednoznacznie ocenić, że chorzy z ekspresją PDL-1 poniżej 5% nie powinni być leczeni. Prezentujący próbował tłumaczyć zjawisko tym, że analiza ekspresji PDL-1 była wykonywana nie na świeżych preparatach, ale na archiwalnym materiale, a biorąc pod uwagę fakt, że jest to białko, którego stężenie można zmieniać poprzez stymulację (na przykład interferonem) i jego ekspresja może cały czas ulegać zmianie, być może ekspresja PDL-1 była zupełnie inna w momencie infuzji leku niż w przebadanych preparatach.

Druga część wykładu była poświęcona omówieniu badania I fazy oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia chorych na NDRP w stadium klinicznego zaawansowania IIIB lub IV. Chorych leczono w ramach czterech ramion badania w zależności od utkania histopatologicznego nowotworu oraz dawki leku i skojarzonej chemioterapii:

- ramię A: niwolumab w dawce 10 mg/kg + gemcytabina w dawce 1250 mg/m<sup>2</sup> (dzień 1. i 8.) + cisplatyna w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> (dzień 1.) — rak płaskonabłonkowy;
- ramię B: niwolumab w dawce 10 mg/kg + pemetreksed w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> (dzień 1.) + cisplatyna



- w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> (dzień 1.) — rak niepłaskonabłonkowy;
- ramię C: niwolumab w dawce 10 mg/kg + paklitaksel w dawce 200 mg/m<sup>2</sup> (dzień 1.) + karboplatyna w dawce AUC 6 (dzień 1.);
- ramię C5: niwolumab w dawce 5 mg/kg + paklitaksel 200 mg/m<sup>2</sup> (dzień 1.) + karboplatyna AUC 6 (dzień 1.).

Chorzy otrzymywali 4 cykle 21-dniowe, a następnie stosowano niwolumab w podtrzymaniu do PD. Badanie przeprowadzono z udziałem bardzo małych grup chorych: ramię A (n = 12), B (n = 15), C (n = 15), C5 (n = 14). Wskaźnik odpowiedzi wynosił odpowiednio w ramionach: A — 33%, B — 47%, C — 47%, C5 — 50% (były porównywalne do wyników uzyskanych podczas stosowania samej chemioterapii). Ponadto u 1 chorego leczonego w ramieniu A uzyskano CR. Wykładowca podkreślił, że PD jako najlepsza odpowiedź na terapię wystąpiła zaledwie u: 0%, 7%, 20%, 7% chorych — odpowiednio ramiona A, B, C i C5. Oczekiwane są wyniki dotyczące OS. Nie obserwowano objawów ubocznych o charakterze ograniczającym dawkę, nawet w przypadku dawki 10 mg/kg w połączeniu z chemioterapią. Najczęstsze działania niepożądane były charakterystyczne dla stosowanych schematów chemioterapii. Natomiast działania niepożądane związane z układem immunologicznym dawały się łatwo opanować poprzez przerwanie immunoterapii i włączenie leków modulujących układ odpornościowy. Działania niepożądane związane z niwolumabem, prowadzące do zakończenia terapii (np. zapalenie płuc, ostra niewydolność nerek, nadwrażliwość, zapalenie jelita grubego), wystąpiły u 21% chorych i możliwe było ich pełne wyleczenie. Nie odnotowano zgonów związanych z toksycznością leku. Wykładowca podsumował prezentację stwierdzeniami, że:

- obserwacja chorych otrzymujących niwolumab w monoterapii przedłużona do 1–2 lat pozwoliła ustalić, że lek wywołuje długotrwałe odpowiedzi trwające nawet po zakończeniu leczenia (jednak ocena jest oparta na badaniu I fazy obejmującym małą grupę 122 chorych) oraz wykazano korzystne wyniki pod względem przeżycia przy możliwości leczenia w warunkach ambulatoryjnych i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa;
- niejasny pozostaje fakt istnienia dodatkowych korzyści podczas kojarzenia niwolumabu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia;
- PDL-1 jako marker predykcyjny wymaga przeprowadzenia dalszych badań.

## Czerniaki

Badacze ze szwajcarskiego Instytutu Bioinformatyki w Lozannie w swoim wystąpieniu zatytułowanym „Czer-

niak jako dowód koncepcji” przedstawili wyniki różnych metod immunoterapii w leczeniu chorych na czerniaki. Badania obejmowały ocenę interleukiny-2 (IL-2), szczeniaka, inżynierii komórkowej (komórek TIL, CAR, ACT), terapii przeciw CTLA-4 oraz PD-1.

Receptor CTLA-4 znajduje się na powierzchni pobudzonych limfocytów, a jego aktywacja prowadzi do zahamowania aktywności limfocytów i immunosupresji. Podczas kongresu ESMO omówiono wyniki badania opublikowanego w 2010 roku przez Hodi i wsp. [3], w którym oceniano aktywność ipilimumabu (lek blokujący CTLA-4 — ludzkie przeciwciała monoklonalne klasy IgG1) w monoterapii oraz w skojarzeniu ze szczepionką glikoproteinową gp 100 w porównaniu z zastosowaniem samej szczepionki u chorych na zaawansowanego czerniaka. Do badania włączono pacjentów w dobrym stanie ogólnym, z nieresekcyjnym czerniakiem (lokalizacja pozagałkowa) w stadium III lub IV, uprzednio leczonych przynajmniej jednym z innych leków (IL-2, dakarbazyna, fotemustyna, temozolomid, karboplatyna). Dopuszczono chorych z bezobjawowymi przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym. Ipilimumab podawano w dawce 3 mg/kg co 3 tygodnie dożylnie (4 dawki), a gp 100 stosowano co 3 tygodnie dożylnie (4 cykle). Po fazie indukcji chorzy z PD mogli otrzymać dodatkowe podanie leków jako dopełnienie fazy indukcji. Chorzy, którzy uzyskali CR, PR lub SD trwającą ponad 3 miesiące od zakończenia leczenia mogli otrzymać reindukcję lekiem. Chorych losowo zakwalifikowano do jednego z trzech ramion:

- ipilimumab + gp 100–403;
- ipilimumab – 137;
- gp 100–136.

Głównym celem był odsetek najlepszych odpowiedzi (BRR, *best response rate*), określanych jako suma PR i CR, a drugorzędowym — poprawa w zakresie OS. Okres obserwacji wyniósł około 55 miesięcy. Największy odsetek obiektywnych odpowiedzi lub SD dotyczył chorych z grupy otrzymującej ipilimumab w monoterapii — BRR wyniósł 10,9% i odsetek kontroli choroby (CR + PR + SD) osiągnął 28,5%. W tej grupie chorych również u części osób (9/15 = 60%) ORR utrzymywała się przez co najmniej 2 lata (26,5–44,2 miesiąca), natomiast w grupie pacjentów leczonych ipilimumabem i gp 100 u 17,4% chorych ORR utrzymywała się przez przynajmniej 2 lata. Podobnego zjawiska nie zaobserwowano w grupie osób otrzymujących gp 100. Mediana OS wyniosła 10 miesięcy wśród chorych stosujących ipilimumab w skojarzeniu z gp 100 w porównaniu z 6,4 miesiącami wśród chorych otrzymujących tylko gp 100 (HR 0,68; p < 0,001). Wykładowca podkreślił, że krzywe przeżycia nie ulegają separacji niemal do trzeciego miesiąca leczenia. Mediana OS w przypadku chorych otrzymujących ipilimumab w monoterapii wyniosła 10,1 miesiąca (HR dla zgonu w porównaniu

z gp 100 w monoterapii: 0,66;  $p = 0,003$ ). Nie wykazano różnic w zakresie OS wśród chorych stosujących ipilimumab w skojarzeniu z gp 100 lub ipilimumab w monoterapii. Chorzy, którzy otrzymali reindukcję lekiem również uzyskali korzyść kliniczną — spośród 31 tych pacjentów u 21 osób stwierdzono CR, PR lub SD. Warto podkreślić, że po 2–3 latach obserwacji uzyskane w wyniku leczenia odpowiedzi są długotrwałe! Odsetek 3-letnich przeżyć wynosił 21%. Działania niepożądane immunozależne w stopniach 3. lub 4. pojawiły się u 10–15% chorych leczonych ipilimumabem i u 3% otrzymujących gp 100 w monoterapii. Odnotowano 14 (2%) zgonów związanych z badanym lekiem, a 7 zgonów wiązało się z immunozależnymi działaniami niepożądanymi leku. Działania niepożądane były ciężkie, ale w większości odwracalne — po odstawieniu leku i włączeniu właściwego postępowania immunomodulującego (np. glikokortykosteroidy w wysokich dawkach) uzyskiwano ustąpienie jatrogennych objawów. We wnioskach podkreślono, że ze względu na długotrwałość części remisji i profil działań niepożądanych oraz niski odsetek odpowiedzi podstawowe znaczenie ma znalezienie markera predykcyjnego dla ipilimumabu.

Omówiono również wyniki badania opublikowanego w 2013 roku przez Hamid i wsp. [4], które dotyczyło bezpieczeństwa i efektywności stosowania lambrolizumabu (przeciwciało skierowane przeciw receptorowi PD-1). U chorych na zaawansowanego czerniaka w około 40% przypadków na powierzchni komórek nowotworowych wykazuje się ekspresję PDL-1. Badany lek podawano dożylnie w dawce 10 mg/kg co 2 lub 3 tygodnie lub w dawce 2 mg/kg co 3 tygodnie. Do badania włączono 135 chorych na zaawansowanego czerniaka otrzymujących wcześniej lub niepoddawanych wcześniejszej immunoterapii ipilimumabem. Oceny odpowiedzi na leczenie dokonywano co 12 tygodni. Potwierdzony odsetek ORR we wszystkich grupach ogółem [oceniony wg kryteriów *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST) 1.1] wyniósł 38% (95% CI 25–44), z czego najlepsze wyniki uzyskano w grupie stosującej lambrolizumab w dawce 10 mg/kg co 2 tygodnie (52%; 95% CI 38–66). Odsetek odpowiedzi nie różnił się statystycznie między grupą osób otrzymujących lub niepoddawanych wcześniejszemu leczeniu ipilimumabem — potwierdzony odsetek ORR wynosił odpowiednio: 38% (95% CI 23–55) i 37% (95% CI 26–49). Świadczy to o braku oporności krzyżowej między ipilimumabem i lambrolizumabem. Obserwowane odpowiedzi były długotrwałe u większości chorych — mediana obserwacji wyniosła 11 miesięcy wśród osób, które uzyskały odpowiedź na terapię. W grupie tej 81% chorych (42/52) nadal było leczonych w momencie analizy w marcu 2013 roku. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie 135 chorych była

dłuższa niż 7 miesięcy. Do głównych zarejestrowanych działań niepożądanych związanych z leczeniem należały: zmęczenie, wysypka, świąd, biegunka (wszystkie w stopniach 1. lub 2.).

Kolejnym zagadnieniem były wyniki badania I fazy, zaprezentowanego również na spotkaniu ASCO 2013 przez Wolchocka i wsp., a dotyczącego skojarzonego leczenia niwolumabem i ipilimumabem chorych na zaawansowanego czerniaka. W badaniu 53 pacjentów zostało poddanych jednoczasowej terapii skojarzonej niwolumabem (8 dawek 1 mg/kg lub 3 mg/kg co 3 tygodnie) oraz ipilimumabem (4 dawki po 1 mg/kg lub 3 mg/kg co 3 tygodnie) z następowym leczeniem co 12 tygodni (8 dawek ipilimumabu i niwolumabu). Ponadto 33 chorych uczestniczących w badaniu poddano terapii sekwencyjnej. Chorzy wcześniej leczeni ipilimumabem otrzymali niwolumab (48 dawek podawanych co 2 tygodnie). Pierwszą ocenę odpowiedzi na leczenie w grupie leczonej jednoczasowo wyznaczono na 12. tydzień, natomiast w grupie leczonej sekwencyjnie — na 8. tydzień. Dane dotyczące wyników terapii pochodzą z lutego 2013 roku i dotyczą 86 chorych. Odsetek ORR dla wszystkich uczestników badania wyniósł 40%. Dowody klinicznej aktywności (odpowiedź lub stabilizacja choroby trwająca  $\geq 24$  tygodnie) zarejestrowano u 65% osób. Przy maksymalnych dawkach, które były związane z akceptowalnym poziomem działań niepożądanych (niwolumab w dawce 1 mg/kg i ipilimumab w dawce 3 mg/kg), u 53% pacjentów z grupy leczonej jednoczasowo stwierdzono obiektywną odpowiedź (redukcja masy nowotworu o  $\geq 80\%$  u wszystkich). Najbardziej skuteczne okazały się dawki ipilimumabu 3 mg/kg i niwolumabu 1 mg/kg (u 17 chorych ORR 53%, w tym 3 chorych z CR i 6 chorych z PR). Wszystkich 9 chorych około 12. tygodnia (pierwsza ocena odpowiedzi) charakteryzowało się 80-procentową lub większą redukcją masy nowotworu (redukcja masy nowotworu jest niezwykle rzadko obserwowana u osób poddawanych monoterapii ipilimumabem lub niwolumabem). Odsetek ORR w grupie leczonej sekwencyjnie wyniósł 20%. Ponadto zauważono, że w przypadku terapii jednoczasowej dużo rzadziej występuje zjawisko przejściowego wzrostu nowotworu po podaniu leku, co często obserwuje się przy monoterapii zarówno ipilimumabem, jak i niwolumabem. Działania niepożądane 3. lub 4. stopnia wystąpiły u 53% chorych z grupy leczonej jednoczasowo, ale były jakościowo podobne do obserwowanych u pacjentów poddawanych monoterapii i w większości były odwracalne. W grupie leczonej sekwencyjnie 18% chorych doświadczyło działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia. Porównując te wyniki z danymi z badań dotyczących monoterapii, wydaje się, że leczenie skojarzone u większości chorych powoduje szybsze i większego stopnia regresje nowotworu przy akceptowalnym profilu toksyczności.

## Ocena odpowiedzi na immunoterapię w guzach litych

Wolchock z *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* w Nowym Jorku już na wstępie wykładu podkreślił, że immunoterapia wymaga zastosowania innego schematu oceny odpowiedzi na leczenie niż w przypadku innych metod terapii, co wynika z bardzo skomplikowanego biologicznego mechanizmu działania przeciwnowotworowego. Na podstawie obserwacji chorych uczestniczących w badaniach z CTLA-4 można wyróżnić kilka typów odpowiedzi na immunoterapię. Wykładowca podzielił typy odpowiedzi na immunoterapię na 2 grupy — A i B — pod względem możliwości oceny w badaniach obrazowych:

A. konwencjonalne (odpowiedzi podobne do występujących podczas stosowania chemioterapii, dające się ocenić podobnymi metodami), np. regresja w zakresie zmian, które były obecne przy włączeniu do leczenia lub stabilizacja zmian ze stopniowym powolnym stałym zmniejszaniem się całkowitej objętości guza (TTV, *total tumor volume*). W zakresie odpowiedzi konwencjonalnych można wyróżnić kilka wzorów odpowiedzi:

1. chorzy odpowiadający bardzo szybko (*very quickly responders*); u części chorych już podczas podawania leku dochodzi do szybkiej regresji zmian. Podano przykład chorej, która była uczestnikiem badania II fazy z ipilimumabem i odpowiedziała w 6. tygodniu leczenia całkowitą remisją (biopsja zmian resztkowych wykazała obecność prawidłowego pigmentu i obfitego nacieku z limfocytów CD4+, CD8+, makrofagów bez nieprawidłowych melanocytów), a CR utrzymuje się około 7 lat;
2. chorzy z długotrwałą stabilizacją choroby poprzedzającą regresję zmian (*prolonged SD followed by regression*);
3. chorzy z powolną regresją zmian aż do uzyskania całkowitej remisji (*initial response with slow induction of CR*);
4. chorzy z najlepszą odpowiedzią, którą jest stabilizacja choroby (*prolonged SD*); może być obserwowana nawet u pacjentów z masywnymi zmianami (*bulky disease*).

B. nowe „niekonwencjonalne” (wynikające ze złożoności odpowiedzi biologicznej na immunoterapię, niedające ocenić się kryteriami stosowanymi przy ocenie odpowiedzi na chemioterapię, gdyż wg klasycznych kryteriów oznaczałyby PD), np. odpowiedź po wstępnym wzroście w zakresie TTV lub odpowiedź po wstępnym pojawieniu się nowych zmian w zakresie zmian podstawowych (obecnych przy włączeniu leczenia) oraz w zakresie nowych zmian. Wśród odpowiedzi „niekonwencjonalnych” można wyróżnić następujące wzorce:

1. odpowiedź po wstępnym pojawieniu się, a następnie zniknięciu nowych zmian (*responses after appearance and subsequent disappearance of new lesion*); wymieniona grupa chorych wydaje się największym wyzwaniem dla ewaluacji odpowiedzi na terapię. Podano przykład chorego uczestniczącego w badaniu II fazy z ipilimumabem w 2006 roku. Po 4 dawkach podanych co 3 tygodnie (12 tygodni leczenia) u chorego wykonano kontrolną komputerową tomografię (KT), w której stwierdzono obecność licznych nowych dużych zmian przerzutowych w wątrobie (poprzednio były obecne małe pojedyncze zmiany w wątrobie) oraz pojawiły się nowe zmiany przerzutowe w nerkach. Mimo takiego wyniku badań obrazowych pacjent zgłaszał poprawę stanu ogólnego i ustąpienie dolegliwości (gorączka, nocne poty, pobolewania w okolicy wątroby i inne). Zatem wynik badań obrazowych wskazywał na PD i nie pozostawiał wątpliwości bez względu na użyte kryteria, jednak ze względu na brak innych opcji terapeutycznych (lipiec 2006 r.) zdecydowano o prowadzeniu dalszej obserwacji chorego, ponieważ być może ustąpienie objawów klinicznych i poprawa stanu ogólnego mogły być predyktorem późnej odpowiedzi w badaniach obrazowych. W 20. tygodniu stwierdzono PR w kontrolnej KT jamy brzusznej, a w kolejnych badaniach obrazowych zaobserwowano dalszą regresję zmian. Po 7 latach od zakończenia utrzymuje się CR (od kilku miesięcy chory uczestniczy w badaniu z niwolumabem w podtrzymaniu po leczeniu ipilimumabem).
2. regresja zmian uzyskana po przejściowej progresji już istniejących zmian bez pojawienia się nowych zmian (*regression after progression*); podano przykład chorego ze zmianami skórnymi okolicy podłopatkowej prawej, u którego w 12. tygodniu leczenia doszło do powiększenia się zmian skórnych, pojawienia się objawów klinicznych (ból, świąd). W 16. tygodniu podczas badania klinicznego stwierdzono PR, a w 72. tygodniu wystąpiła CR, która utrzymuje się do chwili obecnej.
3. pojawienie się nowych zmian, a następnie uzyskanie długotrwałej stabilizacji choroby lub regresji zmian (*appearance of new lesion followed by prolonged SD or regression*); na podstawie wyników badania II fazy z ipilimumabem w ocenie odpowiedzi w 12. tygodniu wykazano, że 63 pacjentów uzyskało kontrolę choroby, zaś u 123 osób stwierdzono PD, stosując zmodyfikowane kryteria Światowej Organizacji Zdrowia (mWHO, *modified World Health Organization*). Spośród tych 123 pacjentów, 57 poddano dalszej obserwacji (nie stosowano innej terapii) i okazało



się, że 14 chorych na dalszym etapie obserwacji uzyskało odpowiedź na leczenie — regresja zmian wyjściowych ( $n = 2$ ), stabilizacja choroby ze stopniową stałą regresją ( $n = 8$ ), regresja po wstępnym wzroście zmian wyjściowych ( $n = 1$ ), regresja w zakresie zmian wyjściowych i nowych zmian, po wstępnym pojawieniu się nowych zmian ( $n = 3$ ). U 10–25% chorych, którzy wstępnie wykazują PD, dochodzi do odpowiedzi na leczenie na dalszym etapie obserwacji.

## Ocena odpowiedzi na immunoterapię

Podczas Kongresu szczegółowo omówiono zagadnienia związane z prawidłową oceną odpowiedzi na stosowaną immunoterapię według kryteriów irRC (*immune-related response criteria*). Kryteria irRC pozwalają zidentyfikować chorych, którzy mają szansę uzyskać istotną korzyść z leczenia, mimo stwierdzenia PD na podstawie kryteriów mWHO lub RECIST 1.1.

Podstawowa wyższość irRC polega na tym, że kryteria RECIST lub WHO należy zmodyfikować poprzez zastosowanie dwóch dodatkowych zasad. Pierwsza polega na potwierdzeniu progresji u pacjentów, u których stwierdzono bezobjawową progresję choroby według standardowych kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie i powtórzeniu badania obrazowego po 4–6 tygodniach. Drugą ważną zasadą jest zaprzestanie wyróżniania nowych zmian od istniejących.

W przypadku immunoterapii lepszym parametrem oceny odpowiedzi jest szacowanie zmian TTV. Jeden z wykładowców posłużył się przykładem na potwierdzenie swojej tezy, prezentując przypadek chorego, który pierwotnie charakteryzował się bardzo licznymi zmianami przerzutowymi w płucach. W wyniku immunoterapii zmiany zniknęły, ale pojawiło się jedno nowe — niewielkie — ognisko skórne. Według wykładowcy odpowiedź należy interpretować nie jako PD, ale regresję zmian (pojawienie się nowej zmiany wcale nie musi oznaczać w przypadku immunoterapii braku odpowiedzi na leczenie). Nową zmianę może stanowić naciek z komórek zapalnych lub nowa zmiana może być konsekwencją sytuacji, kiedy układ immunologiczny potrzebuje więcej czasu na opanowanie choroby nowotworowej. Jeżeli w ponownej ocenie po 4–6 tygodniach dalej obserwuje się PD, to wówczas można stwierdzić brak odpowiedzi na immunoterapię.

Walidacji irRC dokonano na podstawie retrospektywnej analizy wyników badania II fazy z ipilimumabem. Chorych podzielono na 3 grupy:

— I — chorzy, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie według standardowych kryteriów mWHO oraz według kryteriów irRC;

— II — chorzy, u których stwierdzono PD według standardowych kryteriów, ale SD lub PR stwierdzono według kryteriów irRC;

— III — chorzy, u których stwierdzono PD według standardowych kryteriów oraz według kryteriów irRC.

Okazało się, że mediany OS nie różniły się znacząco między grupami I i II. Jednak, żeby potwierdzić wartość kliniczną irRC, trzeba dysponować wynikami prospektywnych badań oceniających ich dokładność diagnostyczną i wartość prognostyczną.

Wyniki badania I fazy z niwolumabem w przerzutowym czerniaku potwierdzają możliwość występowania nietypowych odpowiedzi na immunoterapię. U niektórych chorych po przejściowej PD (w tym pojawienie się nowych zmian) dochodzi do istotnej klinicznie pozytywnej odpowiedzi, która często jest bardzo spektakularna radiologicznie i długotrwała. Podobne zjawisko zaobserwowano również w badaniu I fazy z niwolumabem stosowanym u chorych na NDRP. U części pacjentów po przejściowej PD (w tym pojawienie się nowych zmian) zaobserwowano obiektywne i istotne klinicznie odpowiedzi na leczenie, co głównie dotyczyło raków nieplaskonabłonkowych.

Dane dotyczące odpowiedzi na terapię anty-PDL-1 — prezentowane w 2013 roku podczas ASCO — wskazują na podobne zjawisko (odpowiedzi na immunoterapię po przejściowej PD).

Wobec znacznej złożoności mechanizmów stanowiących podstawę immunoterapii należy zweryfikować dotychczas stosowane kryteria odpowiedzi w badaniach obrazowych. Interakcja między chemioterapią i nowotworami jest dobrze poznana, a rezultaty leczenia są łatwe do oceny. Wyniki immunoterapii są dużo trudniejsze do określenia ze względu na biologiczną złożoność tego leczenia. U niektórych chorych do uzyskania odpowiedzi wystarczają 1–2 dawki leku, a u innym leczenie musi być dłuższe. Wyzwaniem pozostaje ustalenie, którzy chorzy należą do określonej grupy (indywidualizacja terapii).

Osobnym zagadnieniem dyskutowanym podczas Kongresu w Genewie była przydatność markerów. W przypadku leków anty-CTLA-4 nie istnieją żadne czynniki predykcyjne, natomiast w przypadku terapii skierowanej przeciw receptorowi PD-1 lub ligandowi (PDL-1) czynnikiem predykcyjnym może być ekspresja PDL-1 w komórkach nowotworu. W poszczególnych nowotworach ekspresja PDL-1 wynosi, odpowiednio: rak płaskonabłonkowy płuca — 50%, rak gruczołowy płuca — 45%, rak jelita grubego — 45%, czerniak — 40%, rak nerki — 20%. W odniesieniu do wartości predykcyjnej ekspresji PDL-1 w ocenie odpowiedzi na leczenie anty-PD-1 w czerniaku wyniki analizy wykazały niewielkie prawdopodobieństwo odpowiedzi na lambrolizumab u chorych bez eks-



presji PDL-1. Ocena wartości predykcyjnej ekspresji PDL-1 i innych markerów molekularnych wymaga przeprowadzenia dalszych prospektywnych badań i na pewno będzie stanowić jedno z kluczowych zadań immunoonkologii w aspekcie indywidualizacji leczenia przeciwnowotworowego.

## Podsumowanie

Kongres dostarczył wielu interesujących informacji, które wskazują na potencjalne perspektywy immunoterapii w leczeniu chorych na wiele nowotworów. Sporo obserwacji opiera się na analizie badań wstępnych faz

i ostateczne wnioski powinny być konsekwencją prospektywnych doświadczeń z losowym doborem pacjentów.

## Piśmiennictwo

1. Ulloa-Montoya F., Louahed J., Dizier B. i wsp. Predictive gene signature in MAGE-A3 antigen-specific cancer immunotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 2388–2395.
2. Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R. i wsp. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 2443–2454.
3. Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F. i wsp. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 711–723.
4. Hamid O., Robert C., Daud A. i wsp. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 134–144.