

**Joanna Domagala- Kulawik**

Klinika Chorób Wewnętrznych Pneumonologii i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

# Inhibitory punktów kontrolnych w niedrobnokomórkowym raku płuca — ku praktyce codziennej

Praca nie była finansowana

**Tłumaczenie, należy cytować wersję oryginalną:** Domagala-Kulawik J. Immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer — towards daily practice. *Adv Respir Med.* 2018; 86: 142–148, doi: DOI: 10.5603/ARM.2018.0022

## Streszczenie

Immunoterapia z zastosowaniem leków blokujących punkty kontrolne zdaje się rewolucjonizować leczenie nowotworów litych, w tym raka płuca. Blokery szlaku PD-1, PD-L1 wykazały skuteczność w zakresie długotrwałego przeżycia w zaawansowanym raku płuca z przerzutami. U indywidualnych chorych osiąga się kilkuletnie przeżycia. W leczeniu raka płuca zarejestrowano nivolumab, pembrolizumab i atezolizumab. Obserwacje z praktyki klinicznej wskazują na podobną skuteczność tych leków, jak w próbach klinicznych. Efekty leczenia zależą od stanu sprawności. Wiek, płeć, typ histologiczny, obecność przerzutów do mózgu nie wpływały na wyniki leczenia. Leczenie antagonistami punktów kontrolnych jest bezpieczne i dobrze tolerowane, działania niepożądane wiążą się z zapaleniami o podłożu autoimmunizacyjnym. Poważnym i niekiedy śmiertelnym powikłaniem może być zapalenie pęcherzyków płucnych (*pneumonitis*), choć zazwyczaj poddaje się leczeniu glikokortykosteroidami. W celu odpowiedniej kwalifikacji chorych do leczenia ocenia się ekspresję PD-L1 na komórkach raka. Tak zwane guzy „gorące”, ze znaczną ekspresją PD-L1 i bogatym naciekiem z limfocytów cytotoksycznych zdają się lepiej odpowiadać na immunoterapię niż guzy „zimne”.

**Słowa kluczowe:** rak płuca, PD-1, PD-L1, immunoterapia, działania niepożądane, *immunoscore*

## Wstęp

W 2014 roku autorzy niniejszej pracy wskazali na łamach tego czasopisma na nowy kierunek w leczeniu raka płuca [1]. W kolejnych latach immunoterapia z zastosowaniem inhibitorów punktów kontrolnych stała się faktem w leczeniu tej choroby. Ponieważ aż około 70% przypadków niedrobnokomórkowego raka płuca jest rozpoznawanych w stadium zaawansowanym, w przypadku chorych na raka w tym stadium immunoterapia wykorzystująca inhibitory punktów kontrolnych może przynieść bardziej wymierne skutki niż chemioterapia. Nowa klasyfikacja histologiczna nowotworów według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*)

z 2015 roku została dostosowana do najnowszych i najskuteczniejszych metod leczenia. Metody klasyfikacji umożliwiają rozróżnienie z dużą dokładnością głównych typów niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) (tab. 1) [2]. Natomiast ósma edycja klasyfikacji klinicznej w raku płuca odzwierciedla ważny postęp w zakresie metod oceny guza pierwotnego, rozprzestrzenienia się nowotworu i przerzutów [3].

Dokładne metody wykorzystujące osiągnięcia biologii molekularnej przyczyniają się do właściwego doboru pacjentów do terapii celowanej z zastosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej (IKT) [4]. Bazując na właściwym rozpoznaniu typu raka i jego cechach charakterystycznych, immunoterapia oferuje chorym nową nadzieję

i wydaje się istotnie zmieniać perspektywy leczenia raka płuca. Celem niniejszego krótkiego przeglądu jest przedstawienie aktualnych doniesień na temat stosowania leków blokujących punkty kontrolne w codziennej praktyce klinicznej poza warunkami badań klinicznych.

### Obserwacje z badań klinicznych

Naturalna obrona przeciwnowotworowa w organizmie gospodarza jest nazywana nadzorem immunologicznym (*immunosurveillance*) i polega na cytotoksycznej reakcji skierowanej na komórki raka, co wywołuje ich apoptozę i śmierć. Głównymi komórkami cytotoksycznymi są limfocyty CD8+. Komórki NK (*natural killer cells*), komórki NKT (*natural killer T cells*) i limfocyty CD4+ uzupełniają populację komórek cytotoksycznych. Reakcja przeciwnowotworowa w środowisku rozwoju guza (TME, *tumor environment*) jest wspierana przez cytokiny Th1 (IL-2, INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) i makrofagi M1. Jednak hamujące i regulujące mechanizmy odpowiedzi immunologicznej powodują wymykanie się nowotworu spod nadzoru immunologicznego i jego rozwój. Proces ten jest złożony i uczestniczą w nim liczne komórki regulatorowe i mediatory. W immunosupresji biorą udział cząsteczki supresorowe (*suppressive molecules*), które na skutek nadmiernej ekspresji znajdują się na/w limfocytach w środowisku nowotworowym [1, 5–7]. Zadaniem cząsteczki supresorowej jest utworzenie szlaku hamującego poprzez połączenie z odpowiednim ligandem na komórce nowotworowej. Taki szlak zapobiega aktywacji cytotoksycznych limfocytów efektorowych i powoduje ich supresję i brak aktywności. Klasycznym przykładem hamującego szlaku sygnałowego jest szlak cząsteczki programowanej śmierci-1 (PD-1, *programmed death*) i ligandu dla niej, czyli PD-L1.

Cząsteczka PD-1 i jej funkcja hamująca została odkryta przez naukowców Ishida i Honjo w latach 90. XX wieku. Receptor PD-1 ulega ekspresji na komórkach T, B, NK i komórkach regulatorowych T. W niniejszych badaniach, których przedmiotem była analiza płynu z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BAL, *bronchoalveolar lavage*), odkryto większą ekspresję PD-1 na komórkach pamięci i aktywowanych komórkach T niż w komórkach naiwnych w środowisku rozwoju raka płuca. Odsetek komórek dodatnich PD-1 był większy w płynie BAL z płuca zajętego chorobą niż w płucy „zdrowym” i we krwi obwodowej (Kwiecień, ERS Congress, 2017). Ligandy cząsteczki PD-1: PD-L1, PD-L2

ulegają nadekspresji na komórkach guza złośliwego, komórkach prezentujących antygen i innych komórkach immunologicznych. Nadekspresja cząsteczki PD-1 na limfocytach i PD-L1, 2 na komórkach raka występuje w wielu nowotworach, także w raku płuca. Cząsteczki supresorowe są uważane za „punkty kontrolne”. Stosowana obecnie w leczeniu raka immunoterapia polega na hamowaniu i blokadzie tych punktów przez tak zwane „inhibitory punktów kontrolnych” (ICIs, *immune checkpoint inhibitors*). Dotychczas ICIs zostały zarejestrowane w leczeniu czerniaka, raka płaskonabłonkowego głowy i szyi, choroby Hodgkina, raka nerki, raka z komórek Merkla, raka jelita grubego i raka żołądka [8].

W terapii NDRP stosuje się następujące inhibitory anty-PD-1: nivolumab i pembrolizumab oraz inhibitor anty-PD-L1 — atezolizumab. W badaniach klinicznych: Check Mate 017, Check Mate 057, Keynote 010 i OAK leki te wykazały odpowiednio poprawę całkowitego przeżycia w porównaniu z terapią docetakselem w leczeniu drugiej linii zaawansowanego NDRP [9, 10]. W terapii pierwszej linii poprawę odpowiedzi uzyskano stosowaniem pembrolizumabu, w przeciwieństwie do nivolumabu. Durvalumab, który jest przeciwciałem anty-PD-L1, okazał się skuteczniejszy niż docetaksel jako lek trzeciej linii w badaniach ATLANTIC i PACIFIC. Dotychczas jedynym znanym czynnikiem predykcyjnym dla ICIs w leczeniu raka płuca jest ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych. Próg dla ekspresji PD-L1 został określony w badaniach na poziomie 1–5–10% PD-L1 dodatnich komórek nowotworowych. Wykazano, że w porównaniu z docetakselem, stosowanym jako lek pierwszej linii, co najmniej 50% z nich była predykcyjna dla pembrolizumabu. W badaniu OAK dotyczącym atezolizumabu wzięto pod uwagę ekspresję PD-L1 na komórkach nowotworowych oraz na komórkach układu odpornościowego. Chociaż większość analiz zajmowała się oceną ekspresji PD-L1, dyskusja na temat metod immunohistochemicznego identyfikowania PD-L1 trwa nadal [9, 11].

### Stan po badaniach klinicznych

Można powiedzieć, że inhibitory ICIs zrewolucjonizowały leczenie zaawansowanego raka płuca. Największym osiągnięciem jest przedłużenie przeżycia niektórych chorych na zaawansowanego raka z przerzutami. W badaniach klinicznych (CheckMate, Keynote, OAK) mediana całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*) wydłużyła się z 9,2 do 13,8 miesiąca [10]. Biorąc pod

uwagę wyniki badań klinicznych immunoterapie wprowadzono ostatnio do stosowania w pierwszej i drugiej linii leczenia zaawansowanego NDRP (ryc. 1). Nivolumab i pembrolizumab są humanizowanymi przeciwciałami anty PD-1 klasy IgG4. Pembrolizumab może być stosowany w pierwszej linii leczenia u chorych na NDRP, u których występuje ekspresja PD-L1 na więcej niż 50% komórek rakowych. Pembrolizumab jako lek drugiej linii jest stosowany u osób z dowolną ekspresją PD-L1 na komórkach nowotworowych (powyżej 1% komórek nowotworowych). Lek ten podaje się w stałych dawkach 200 mg co 3 tygodnie. Zalecana dawka nivolumabu wynosi 3 mg/kg, *i.v.*, podawana co 3 tygodnie. Atezolizumab jest przeciwciałem anty PD-L1, przyjmuje się go w dawce 1200 mg, *i.v.*, co 3 tygodnie [4, 12]. Ostatnio udostępniono pierwsze wyniki badań dotyczących stosowania ICIs w praktyce klinicznej.

Dudnik i wsp. [13] przedstawili wyniki badania przeprowadzonego w Izraelu wśród 342 chorych na zaawansowanego raka płuca (stadium IV) leczonych nivolumabem, wśród których znalazły się także osoby ze złym stanem sprawności. Średni czas obserwacji po leczeniu trwał 18,5 miesiąca. Niestety, 60% badanych zmarło. Mediana całkowitego przeżycia wynosiła 5,9 miesiąca. Spośród wszystkich analizowanych parametrów, tj. wieku, płci, historii palenia, histologii nowotworu, przerzutów do mózgu, wcześniejszego leczenia, tylko stan sprawności (PS, *performance status*) wykazał wpływ na odpowiedź na leczenie. U chorych z ECOG PS 0–1, uzyskane średnie przeżycie sięgało 9,5, zaś u chorych z PS  $\geq$  2, mediana przeżycia wynosiła 3,5 miesiąca. Terapia okazała się bezpieczna, u 3 osób wystąpiło *pneumonitis* 1–2 stopnia, zaś u 1 pacjenta — 3–4 stopnia. Autorzy doszli do wniosku, że skuteczność nivolumabu w realnym życiu była słabiej wyrażona niż w badaniach klinicznych. Całkowite przeżycie wiązało się ze stanem sprawności pacjenta: im lepszy stan sprawności, tym dłuższe całkowite przeżycie. We Francji przeprowadzono wielośrodkowe badanie CLINIVO, którego celem stanowiła ocena wyników terapii z zastosowaniem nivolumabu w warunkach praktyki codziennej (ESMO 2017) [14]. Badanie objęło 900 chorych na raka w stadium IIIB/IV, którzy znajdowali się pod obserwacją średnio przez 26,1 miesiąca. Uzyskane wyniki były porównywalne z wynikami otrzymanymi w badaniach klinicznych. Mediana całkowitego przeżycia wynosiła 10 miesięcy, objawy niepożądane zaobserwowano u 12% badanych. Niektórzy pacjenci z tego badania osiągnęli 24-miesięczne przeżycie. Wykazano,

że przerzuty do mózgu i wątroby, a także niski stan sprawności były istotnymi niekorzystnymi czynnikami odpowiedzi na nivolumab. Kolejne badanie — CheckMate 153, było pierwszym badaniem randomizowanym oceniającym czas terapii z zastosowaniem inhibitora PD-1/PD-L1 (Spigel, ESMO 2017). Autorzy odnotowali lepszy rezultat w przypadku kontynuacji leczenia przez 1 rok w porównaniu z przerwaniem terapii i jej ponownym podjęciem. U niektórych pacjentów osiągnięto 2-letnie przeżycie. W badaniu włoskim oceniano reakcję na leczenie nivolumabem dużej grupy, bo 1 588 pacjentów (Grossi, ESMO 2017). Mediana całkowitego przeżycia wynosiła 11 miesięcy, 48% chorych przeżyło 1 rok, zaś około 40% — 18 miesięcy. Potwierdzono bezpieczeństwo stosowania nivolumabu, zaś zapalenie pęcherzyków płucnych (*pneumonitis*) odnotowano u 1–2% badanych. Aktualnie prowadzone we Francji badanie obejmuje 10 000 chorych na zaawansowanego NDRP, którzy zostali zakwalifikowani do leczenia drugiej linii z zastosowaniem ICIs. Do tej pory średnie przeżycie całkowite wynosiło 8 miesięcy, 39% chorych przeżyło 6 miesięcy, natomiast 12–12 miesięcy [14]. W wielu opracowaniach i niektórych podgrupach badań klinicznych zaobserwowano, że chorzy, u których stwierdzono zmiany molekularne (mutacje EGFR [*estimated glomerular filtration rate*], rearanżacje genów *ROS 1* i *ALK*) odnoszą niewielkie korzyści z terapii wykorzystującej leki blokujące PD-1, PD-L1 [9, 15]. U pojedynczych pacjentów zaobserwowano, że mutacja genu *KRAS* i mutacja w eksonie 14 genu *MET* są związane z odpowiedzią na leczenie inhibitorami punktów kontrolnych [16].

Podsumowując, obserwacje prowadzone w realnym życiu wykazały, że ICIs w leczeniu raka płuca są skuteczne w podobnym stopniu, jak w badaniach klinicznych, natomiast reakcja na nie jest bardzo indywidualna. W analizach tych wiek, płeć, obecność przerzutów do mózgu, histologia guza i historia palenia tytoniu nie wpływały na skuteczność leczenia. Przy kwalifikacji do terapii z zastosowaniem ICIs powinno się uwzględniać stan sprawności pacjenta.

## Bezpieczeństwo

Ponieważ blokada punktów kontrolnych aktywuje system odpornościowy, można się spodziewać objawów niepożądanych (AEs, *adverse events*) związanych z zaburzoną odpornością. Są one nazywane „objawami niepożądanymi związanymi z układem immunologicznym” (ir AEs, *immune-related AEs*). Ich patomechanizm

wiąże się z autoimmunizacją. Interesujące jest, że dotyczą one tylko wybranych narządów, niezależnie od rodzaju guza pierwotnego. Najczęściej występują w przewodzie pokarmowym, tarczycy, płucach, skórze, wątrobie i przebiegają z objawami zapalenia tarczycy, zapalenia okrężnicy, *pneumonitis*, zapalenia mózgu [17, 18]. Objawy niepożądane związane z układem immunologicznym występują u pacjentów leczonych antagonistami anty CTLA-4, a także anty PD-1, przy czym *pneumonitis* i zapalenie tarczycy częściej występują w drugiej grupie. W przypadku leków blokujących PD-1 obserwowane są zaburzenia autoimmunizacyjne podobne jak w przypadku inhibitorów PD-1. Objawy niepożądane związane z układem immunologicznym występowały u 10–16% pacjentów otrzymujących leki blokujące PD-1 i PD-L1. Mechanizm działania objawów niepożądanych związanych z układem immunologicznym nie został w pełni wyjaśniony, jest on związany raczej z autoprzeciwciałami niż z odpowiedzią komórkową. Przyczyny tendencji poszczególnych osób do występowania objawów irAEs nie są znane; pod uwagę bierze się między innymi rolę mikrobiomu gospodarza. Obserwacje prowadzone w praktyce klinicznej wykazały, że uprzednia nieaktywna choroba autoimmunologiczna nie stanowi czynnika ryzyka wystąpienia objawów irAEs [18]. W ostatnio zaprezentowanej pracy opisującej trzy przypadki chorych na idiopatyczne włóknienie płuc (IPF, *idiopathic pulmonary fibrosis*) zaobserwowano, że po terapii nivolumabem stan chorych nie uległ pogorszeniu [19].

Ciężkość objawów niepożądanych związanych z układem immunologicznym jest stopniowana od 1 do 5 (najbardziej poważne). Skuteczna w leczeniu objawów irAEs okazała się immunosupresja przy użyciu glikokortykosteroidów. Objawy irAEs pojawiają się wcześniej, nawet już po pierwszych dawkach leku. Ryzyko ich wystąpienia nie zwiększa się wraz z dawkami blokerów lub przedłużonym leczeniem. Dlatego w poszczególnych przypadkach terapia może być kontynuowana przez lata. Dotychczas brakuje dowodów na to, że objawy niepożądane są związane ze skutecznością leków blokujących punkty kontrolne [18]. Zgodnie z najnowszym raportem Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) zaleca się:

- w stopniu 1. objawów irAEs: kontynuację immunoterapii wraz z uważnym monitoringiem,
- w stopniu 2.: początkowa dawka prednizonu 0,5 lub 1 mg/kg/dziennie,

- w stopniu 3.: prednizon w dawce 1–2 mg/kg/dziennie lub metyloprednizolon *i.v.* lub, w przypadku braku poprawy — infliksimab; jeśli po leczeniu objawy niepożądane wrócą do stopnia 1., terapia ICIs może być kontynuowana,
- w stopniu 4.: przerwanie immunoterapii [17].

Kluczem do skutecznego leczenia jest wcześnie rozpoznanie objawów irAEs. Podkreśla się, że w ustaleniu właściwego rozpoznania ważną rolę odgrywają zarówno pacjenci, pielęgniarki, farmaceuci oraz lekarze pierwszego kontaktu [17]. Istnieją projekty online umożliwiające zgłaszanie wszelkich objawów niepożądanych związanych z układem immunologicznym do odpowiednich baz danych, na przykład bazy prowadzonej przez Europejskie Towarzystwo Chorób Płuc (ERS, *European Respiratory Society*).

Zapalenie pęcherzyków płucnych (*pneumonitis*) jest wyjątkowym rodzajem objawów irAEs wymagającym szczególnej ostrożności, gdy rak płuca leczony jest ICIs. To niezakaźne schorzenie immunologiczne przebiegające jako śródmiąższowa choroba płuc może być bardzo poważne. W obrazach TK chorych z *pneumonitis* leczonych ICIs występują niemal wszystkie rodzaje śródmiąższowego zapalenia płuc (ILD, *interstitial lung disease*) [20]. Szczególnej uwagi wymagają nowo powstałe zmiany widoczne w badaniu RTG lub TK klatki piersiowej u chorego leczonego ICIs. Zmiany te mogą być spowodowane postępem choroby, zakażeniem, zapaleniem płuc, skutkami promieniowania, jeśli chory przeszedł wcześniej radioterapię, oraz zapaleniem pęcherzyków. Zapadalność na *pneumonitis* jest względnie niska (w metaanalizie 20 badań wynosiła 2,7% [17]), lecz choroba może być poważna. W badaniu Keynote 001, w którym stosowano pembrolizumab 2–10 mg/kg, *i.v.*, *pneumonitis* zaobserwowano u 3,8% pacjentów, u połowy z nich w stopniu 3–5 [19]. W badaniu OAK, w którym oceniano działanie atezolizumabu, *pneumonitis*, stwierdzono natomiast u 1% chorych [22]. W badaniach francuskich prowadzonych obecnie powikłanie to wystąpiło zaledwie u 1–2% przypadków. Częstszą zapadalność opisywano w terapii łączonej stosującej nivolumab i ipilimumab.

### W jaki sposób kwalifikować chorych do leczenia ICIs?

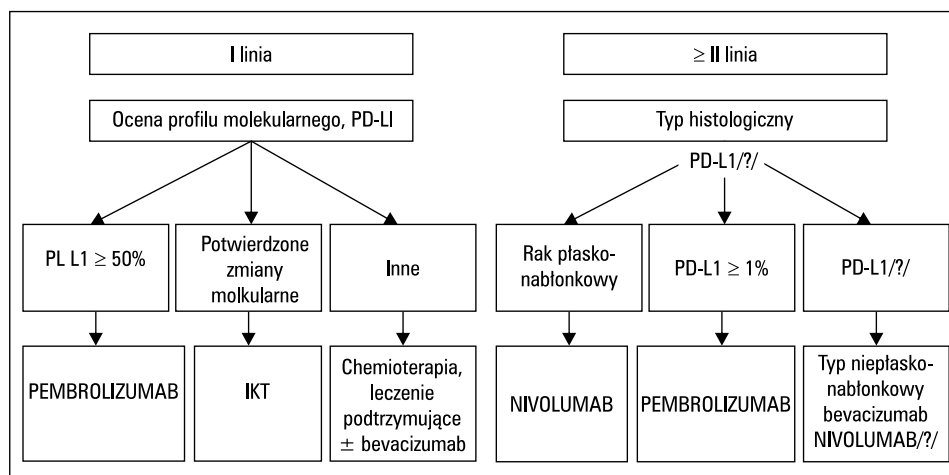
Jaka jest rola biomarkerów? Wydaje się, że jedynym znanym dotychczas czynnikiem predykcyjnym terapii inhibitorami ICIs jest odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1. W przypadku pembrolizumabu całkowite przeży-

cie było dłuższe, gdy odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 był wysoki (oznaczany jako TPS [*tumor proportion score*]). Im wyższy odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1, tym dłuższe średnie przeżycie. W przypadku nivolumabu i atezolizumabu, zgromadzone dane były mniej oczywiste. W badaniach klinicznych do oceny ekspresji PD-L1 stosowano różne odczynniki immunohistochemiczne (IHC, *immunohistochemistry*), co przyniosło sprzeczne wyniki. Dlatego obecnie trwają poszukiwania właściwych przeciwciał anty PD-L1 do testów IHC, najbardziej skutecznego systemu wykrywania, cyfrowych metod pomiaru komórek oraz dobrze przeszkolonego personelu [21, 23]. Niektóre badania służą opracowaniu użytecznego schematu oceny PD-L1. W praktyce, ekspresja PD-L1 powinna być oceniana w preparatach histologicznych, gdy planowane jest leczenie z zastosowaniem pembrolizumabu. W badaniu histologicznym zaleca się stosowanie tylko próbek zatopionych w parafinie pobranych w trakcie biopsji dużych guzów, przerzutów lub materiałów pobranych w przeszłości; materiał służący do badań cytologicznych raczej nie jest akceptowany [9]. Największą pułapką jest różnorodność tkanki nowotworowej. Aby w pewny pod względem ilościowym sposób ocenić ekspresję PD-L1, wymagany jest duży fragment tkanki nowotworowej. Natomiast w praktyce, wskaźnik resekcji w NDRP wynosi poniżej 25%, stosowanie immunoterapii ogranicza się do zaawansowanych stadiów raka, a przy rozpoznawaniu raka płuca dominuje tendencja do zabiegów mniej inwazyjnych takich jak biopsja cienkoigłowa. Z tego powodu brakuje dobrej jakości próbek, które umożliwiłyby badanie tkanki nowotworowej. Ten sam problem dotyczy analizy nacieków zapalnych w środowisku rozwoju nowotworu, szczególnie limfocytów naciekających guz (TIL, *tumor infiltrating lymphocytes*). Udowodniono, że ocena charakteru odpowiedzi immunologicznej w ognisku nowotworu — *immunoscore* [24, 25] — może mieć istotne znaczenie przy kwalifikacji pacjentów i przewidywaniu objawów irAEs, szczególnie w płucach. W wielu badaniach autorzy niniejszej pracy opisywali znaczenie analizy płynu z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego pobranego z płuc zajętych chorobą nowotworową w celu oceny miejscowej odpowiedzi układu odpornościowego [25–29]. Ponadto, na zmiany w środowisku płuc bardzo silnie wpływają czynniki szkodliwe, takie jak dym tytoniowy, zanieczyszczenia, starzenie się, inne choroby przewlekłe (przewlekła obturacyjna choroba płuc [POChP], choroby śródmiąższowe),

leczenie (antybiotyki, leki immunosupresyjne, przebyte leczenie przeciwnowotworowe), hipoksja, mikrobiom. Powyższe czynniki wpływają na wynik badania płynu BAL.

Poza cechami poszczególnych pacjentów i rodzaju nowotworu, niepowodzenie terapii może być spowodowane opornością na ICIs [30]. Leki blokujące PD-1/PD-L1 powstrzymują negatywne działanie regulatorowe szlaków PD-1/PD-L1, co skutkuje przywróceniem początkowej przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej. Reakcja na ICIs jest bardzo zindywidualizowana; oprócz pacjentów odpowiadających dobrze na leczenie, są także tacy, którzy nie reagują na terapię początkową oraz tacy, którzy odpowiadają częściowo lub którzy nabyli oporność na ICIs. Rozumienie mechanizmów pierwotnej lub nabytej oporności jest ważne w kontekście poszukiwania biomarkerów immunoterapii. Jeśli chcemy zachować funkcję przeciw-nowotworową układu odpornościowego, powinien on działać poprawnie. Aby terapia z zastosowaniem ICIs była skuteczna, potrzebna jest populacja cytotoksycznych limfocytów T. W wielu badaniach stwierdzono, że obecność limfocytów CD8+ (cytotoksyczne limfocyty T, CTLs) jest czynnikiem predykcyjnym w immunoterapii [10, 30]. Oporność na ICIs może być spowodowana niedostateczną aktywnością komórek CTLs lub zakłóconą funkcją komórek prezentujących antygen. Obserwuje się delecję komórek CTLs w nowotworze złośliwym, co jest częstym powodem oporności na ICIs. Innym mechanizmem jest brak stymulatorów PD-1 - np. interferonu gamma (INF- $\gamma$ ). Guzy ze zmianami molekularnymi, takimi jak mutacja EGFR, rearanżacja ALK są uważane za odporne na ICIs. Ostatecznie, wiele mechanizmów związanych z immunosupresją i regulacją współpracuje ze sobą w środowisku nowotworowym, a oś PD-1/PD-L1 nie jest odizolowana. Komórki regulatorowe T, mieloidalne komórki supresorowe (MDSCs, *myeloid derived suppressor cells*), komórki regulatorowe B, makrofagi M2, cytokiny immunosupresyjne i cząsteczki supresorowe na limfocytach T przyczyniają się do wyciszenia reakcji immunologicznej w środowisku nowotworowym [6, 7].

W badaniach zajmujących się rolą *immunoscore* w wyjaśnieniu odpowiedzi na ICIs, przyjęto podział na guzy „gorące” oraz „zimne”. Guzy „gorące” to te, które najlepiej reagują na ICIs (ryc. 2) [31], z dużym odsetkiem mutacji (TMB, *tumor mutation burden*), uwalniające nowe neoantygeny i bardziej podatne na działanie ICIs niż nowotwory bardziej stabilne (częściej występujące u palaczy). Udoskonalone technologie o dużej



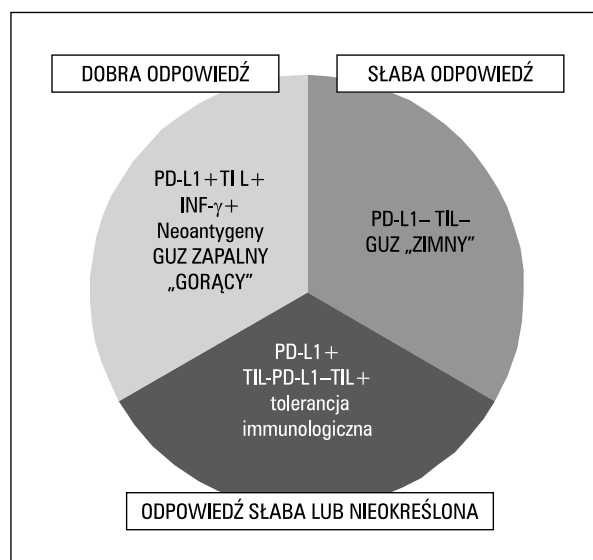
**Rycina 1.** Propozycja dotycząca pierwszej i drugiej linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca: miejsce na immunoterapię z zastosowaniem inhibitorów punktów kontrolnych (zaprezentowana przez Cardnel na kongresie CPLF, 2018)

**Tabela 1.** Właściwa diagnoza histologiczna ma duże znaczenie przy wyborze metody leczenia raka płuca. Klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia dotycząca niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP); właściwe rozpoznanie na podstawie badań immunohistochemicznych

Ocena immunohistochemiczna			Rozpoznanie	
TTF1	p40	CK 5/6	Materiał operacyjny	„Mała” biopsja, materiał cytologiczny
+	±	±	Rak gruczołowy	NDRP ze wskazaniem na raka gruczołowego
-	+ (reakcja rozlana)		SCC	NDRP ze wskazaniem na raka płaskonabłonkowego
-	+ (reakcja ogniskowa)		LCC niepewny	NOS
-	-	-	LCC „null”	NOS
Barwienia niedostępne	Barwienia niedostępne	Barwienia niedostępne	LCC bez dodatkowych barwień	NOS (barwienia niedostępne)

SCC (*squamous cell carcinoma*) — rak płaskonabłonkowy; LCC (*large cell carcinoma*) — rak wielkokomórkowy; NOS (*non-otherwise specified*) — niesklasyfikowany

wydajności dostarczają odpowiednich narzędzi do analizy profilu mutacji antygeny, podpisu genowego oraz zmian epigenetycznych guza i komórek immunologicznych, zakresu odpowiedzi humoralnej, charakteru środowiska guza, funkcji cytotoksycznej oraz funkcji receptora limfocytów T (TCR, *T cell receptor*). W badaniach naukowych wykorzystuje się następujące nowe technologie:



**Rycina 2.** Rodzaje środowiska nowotworowego w kontekście skuteczności immunoterapii inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych; TIL (*tumor infiltrating lymphocytes*) — limfocyty naciekające guz; INF — interferon

sekwencjonowanie całego eksomu w poszukiwaniu neoantygenów, podpis genowy, ujęcie ilościowe komórek immunologicznych na podstawie różnicowania epigenetycznego, mikromacierze białkowe (*seromics*), głębokie sekwencjonowanie receptorów komórek T i B [32].

### Perspektywy

Stale przybywa dowodów na to, że klasyczne metody leczenia, takie jak chemioterapia, radioterapia, stereotaktyczna radioterapia mogą wpłynąć na poprawę leczenia ICIs [34]. Prowadzone są badania nad terapiami łączonymi [9, 33]. Udało się

**Tabela 2. Częściczki supresorowe na limfocytach T i ich ligandy na komórkach nowotworowych — możliwy cel immunoterapii raka płuca**

Receptory		
Komórka nowotworowa	Komórka T	Funkcja
ICOS-L	ICOS	Aktywacja
MHC klasy 1/11	KIRs	
OX-40L	OX-40	
GITR-L	GITR	
CD80	CD28	
CD86	CD28	
CD80	CTLA-4	Hamowanie
CD86	CTLA-4	
PD-L1	PD-1	
PD-L2	PD-1	
Gal-9	TIM-3	
VHEM	BTLA	
	VISTA	

osiągnąć obiecujące wyniki terapii łączonej złożonej z nivolumabu i przeciwciała CTLA-4 — ipilimumabu [35]. W niedalekiej przyszłości immunoterapia może być pomocna we wczesnym stadium choroby; trwają badania kliniczne III fazy nad przeciwciałem anty-PDL1 — durvalumabem [9]. Poza tym, oprócz PD-1/PD-L1 istnieje wiele innych szlaków związanych z nowotworem, które mogą ulegać zmianie (tab. 2) [36]. Leczenie raka płuca wkroczyło w nową erę.

### Konflikt interesów

Autorka zgłasza brak konfliktu interesów.

### Piśmiennictwo:

- Domagała-Kulawik J, Osinska I. [Immune alterations in lung cancer - the new therapeutic approach]. *Pneumonol Alergol Pol.* 2014; 82(3): 286–299, doi: [10.5603/PiAP.2014.0034](https://doi.org/10.5603/PiAP.2014.0034), indexed in Pubmed: [24793154](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24793154/).
- Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. WHO Panel. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 2015; 10(9): 1243–1260, doi: [10.1097/JTO.0000000000000630](https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000630), indexed in Pubmed: [26291008](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26291008/).
- Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, et al. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest.* 2017; 151(1): 193–203, doi: [10.1016/j.chest.2016.10.010](https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.10.010), indexed in Pubmed: [27780786](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27780786/).
- Reck M, Rabe KF. Precision Diagnosis and Treatment for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377(9): 849–861, doi: [10.1056/NEJMr1703413](https://doi.org/10.1056/NEJMr1703413), indexed in Pubmed: [28854088](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28854088/).
- Aerts JG, Hegmans JP. Tumor-specific cytotoxic T cells are crucial for efficacy of immunomodulatory antibodies in patients with lung cancer. *Cancer Res.* 2013; 73(8): 2381–2388, doi: [10.1158/0008-5472.CAN-12-3932](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-3932), indexed in Pubmed: [23580578](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23580578/).
- Domagała-Kulawik J, Osinska I, Hoser G. Mechanisms of immune response regulation in lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2014; 3(1): 15–22, doi: [10.3978/j.issn.2218-6751.2013.11.03](https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.2013.11.03), indexed in Pubmed: [25806277](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25806277/).
- Korczak-Kowalska G, Stelmaszczyk-Emmel A, Bocian K, et al. Expanding Diversity and Common Goal of Regulatory T and B Cells. II: In Allergy, Malignancy, and Transplantation. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2017; 65(6): 523–535, doi: [10.1007/s00005-017-0471-9](https://doi.org/10.1007/s00005-017-0471-9), indexed in Pubmed: [28470464](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28470464/).
- Abril-Rodriguez G, Ribas A. SnapShot: Immune Checkpoint Inhibitors. *Cancer Cell.* 2017; 31(6): 848–848.e1, doi: [10.1016/j.ccell.2017.05.010](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.05.010), indexed in Pubmed: [28609660](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28609660/).
- Costantini A, Grynowska M, Lucibello F, et al. Immunotherapy: a new standard of care in thoracic malignancies? A summary of the European Respiratory Society research seminar of the Thoracic Oncology Assembly. *Eur Respir J.* 2018; 51(2), doi: [10.1183/13993003.02072-2017](https://doi.org/10.1183/13993003.02072-2017), indexed in Pubmed: [29444918](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29444918/).
- Mascaux C, Tomasini P, Greillier L, et al. Personalised medicine for nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir Rev.* 2017; 26(146), doi: [10.1183/16000617.0066-2017](https://doi.org/10.1183/16000617.0066-2017), indexed in Pubmed: [29141962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29141962/).
- Kerr KM, Tsao MS, Nicholson AG, et al. IASLC Pathology Committee. Programmed Death-Ligand 1 Immunohistochemistry in Lung Cancer: In what state is this art? *J Thorac Oncol.* 2015; 10(7): 985–989, doi: [10.1097/JTO.0000000000000526](https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000526), indexed in Pubmed: [26134220](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26134220/).
- Reck M, Paz-Ares L. Immunologic checkpoint blockade in lung cancer. *Semin Oncol.* 2015; 42(3): 402–417, doi: [10.1053/j.seminoncol.2015.02.013](https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2015.02.013), indexed in Pubmed: [25965358](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25965358/).
- Dudnik E, Moskovitz M, Daher S, et al. Israel Lung Cancer Group. Effectiveness and safety of nivolumab in advanced non-small cell lung cancer: The real-life data. *Lung Cancer.* 2017 [Epub ahead of print], doi: [10.1016/j.lungcan.2017.11.015](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.11.015), indexed in Pubmed: [29254746](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29254746/).
- Molinier O, Besse B, Barlesi F, et al. IFCT 1502-CLINIVO : efficacité et tolérance du nivolumab et du traitement post-nivolumab dans le cancer bronchique non à petites cellules au stade avancé. Une étude en vie réelle dans le cadre de l'ATU nivolumab 2015. *Revue des Maladies Respiratoires.* 2018; 35: A8, doi: [10.1016/j.rmr.2017.10.020](https://doi.org/10.1016/j.rmr.2017.10.020).
- Lee CK, Man J, Lord S, et al. Checkpoint inhibitors in metastatic EGFR-mutated non-small cell lung cancer—a meta-analysis. *J Thorac Oncol.* 2017; 12(2): 403–407, doi: [10.1016/j.jtho.2016.10.007](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.10.007), indexed in Pubmed: [27765535](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27765535/).
- Doubre H, Fraboulet S, Monnet I, et al. Réponse à l'immunothérapie des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) présentant des mutations induisant un épissage de l'exon 14 du gène MET : à propos de 4 cas. *Revue des Maladies Respiratoires.* 2018; 35: A116–A117, doi: [10.1016/j.rmr.2017.10.254](https://doi.org/10.1016/j.rmr.2017.10.254).
- Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. National comprehensive cancer network. management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2018; 36(17): 1714–1768, doi: [10.1200/JCO.2017.77.6385](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.6385), indexed in Pubmed: [29442540](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29442540/).
- Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med.* 2018; 378(2): 158–168, doi: [10.1056/NEJMr1703481](https://doi.org/10.1056/NEJMr1703481), indexed in Pubmed: [29320654](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29320654/).
- Duchemann B, Didier M, Pailler MC, et al. Les inhibiteurs de PD1 et PDL1 peuvent-ils être utilisés sans risque dans la fibrose pulmonaire idiopathique? *Revue des Maladies Respiratoires.* 2018; 35: A115–A116, doi: [10.1016/j.rmr.2017.10.252](https://doi.org/10.1016/j.rmr.2017.10.252).
- Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol.* 2017; 35(7): 709–717, doi: [10.1200/JCO.2016.68.2005](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.2005), indexed in Pubmed: [27646942](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27646942/).
- Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(19): 1823–1833, doi: [10.1056/NEJMoa1606774](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774), indexed in Pubmed: [27718847](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27718847/).

22. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2017; 389(10066): 255–265, doi: [10.1016/s0140-6736\(16\)32517-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32517-x).
23. Hirsch FR, McElhinny A, Stanforth D, et al. PD-L1 Immunohistochemistry Assays for Lung Cancer: Results from Phase 1 of the Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project. *J Thorac Oncol*. 2017; 12(2): 208–222, doi: [10.1016/j.jtho.2016.11.2228](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.11.2228), indexed in Pubmed: [27913228](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27913228/).
24. Galon J, Mlecnik B, Bindea G, et al. Towards the introduction of the 'Immunoscore' in the classification of malignant tumors. *J Pathol*. 2014; 232(2): 199–209, doi: [10.1002/path.4287](https://doi.org/10.1002/path.4287), indexed in Pubmed: [24122236](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24122236/).
25. Domagala-Kulawik J, Raniszewska A. How to evaluate the immune status of lung cancer patients before immunotherapy. *Breathe (Sheff)*. 2017; 13(4): 291–296, doi: [10.1183/20734735.001917](https://doi.org/10.1183/20734735.001917), indexed in Pubmed: [29225707](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29225707/).
26. Hoser G, Domagała-Kulawik J, Droszcz P, et al. Lymphocyte subsets differences in smokers and nonsmokers with primary lung cancer: a flow cytometry analysis of bronchoalveolar lavage fluid cells. *Med Sci Monit*. 2003; 9(8): BR310–BR315, indexed in Pubmed: [12942027](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12942027/).
27. Osińska I, Domagała-Kulawik J. [Bronchoalveolar lavage in lung cancer — diagnostic value and assessment of the anti-cancer immune response]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2013; 67: 1119–1127, indexed in Pubmed: [24379253](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24379253/).
28. Kwiecien I, Stelmaszczyk-Emmel A, Polubiec-Kownacka M, et al. Elevated regulatory T cells, surface and intracellular CTLA-4 expression and interleukin-17 in the lung cancer microenvironment in humans. *Cancer Immunol Immunother*. 2017; 66(2): 161–170, doi: [10.1007/s00262-016-1930-6](https://doi.org/10.1007/s00262-016-1930-6), indexed in Pubmed: [27866241](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27866241/).
29. Osińska I, Stelmaszczyk-Emmel A, Polubiec-Kownacka M, et al. CD4+/CD25(high)/FoxP3+/CD127- regulatory T cells in bronchoalveolar lavage fluid of lung cancer patients. *Hum Immunol*. 2016; 77(10): 912–915, doi: [10.1016/j.humimm.2016.07.235](https://doi.org/10.1016/j.humimm.2016.07.235), indexed in Pubmed: [27474372](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27474372/).
30. Nowicki TS, Hu-Lieskovan S, Ribas A. Mechanisms of Resistance to PD-1 and PD-L1 Blockade. *Cancer J*. 2018; 24(1): 47–53, doi: [10.1097/PPO.0000000000000303](https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000303), indexed in Pubmed: [29360728](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29360728/).
31. Teng MWL, Ngiew SF, Ribas A, et al. Classifying Cancers Based on T-cell Infiltration and PD-L1. *Cancer Res*. 2015; 75(11): 2139–2145, doi: [10.1158/0008-5472.CAN-15-0255](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-0255), indexed in Pubmed: [25977340](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25977340/).
32. Yuan J, Hegde PS, Clynes R, et al. Novel technologies and emerging biomarkers for personalized cancer immunotherapy. *J Immunother Cancer*. 2016; 4: 3, doi: [10.1186/s40425-016-0107-3](https://doi.org/10.1186/s40425-016-0107-3), indexed in Pubmed: [26788324](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26788324/).
33. Galluzzi L, Senovilla L, Zitvogel L, et al. The secret ally: immunostimulation by anticancer drugs. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2012; 11(3): 215–233, doi: [10.1038/nrd3626](https://doi.org/10.1038/nrd3626).
34. Domagała-Kulawik J. Immunomodulatory effect of stereotactic ablative radiotherapy in lung cancer. *Pol Arch Intern Med*. 2017; 127(4): 233–234, doi: [10.20452/pamw.4015](https://doi.org/10.20452/pamw.4015), indexed in Pubmed: [28452968](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28452968/).
35. Hellmann MD, Rizvi NA, Goldman JW, et al. Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 012): results of an open-label, phase 1, multicohort study. *Lancet Oncol*. 2017; 18(1): 31–41, doi: [10.1016/S1470-2045\(16\)30624-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30624-6), indexed in Pubmed: [27932067](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27932067/).
36. Tarhini A. Immune-mediated adverse events associated with ipilimumab ctla-4 blockade therapy: the underlying mechanisms and clinical management. *Scientifica (Cairo)*. 2013; 2013: 857519, doi: [10.1155/2013/857519](https://doi.org/10.1155/2013/857519), indexed in Pubmed: [24278787](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24278787/).