

**Dorota Kwapisz**

Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie

# Kongres ESMO 2016: Trzy najważniejsze badania w dziedzinie immuno-onkologii

ESMO 2016 Congress: Three of the most important studies in the field of immuno-oncology

**Artykuł jest tłumaczeniem pracy:**

Kwapisz D. ESMO 2016 Congress: Three of the most important studies in the field of immuno-oncology. *Oncol Clin Pract* 2016; 12: 193–196. DOI: 10.5603/OCP.2016.0013.

Należy cytować wersję pierwotną.

**Adres do korespondencji:**

Lek. Dorota Kwapisz  
Centrum Onkologii — Instytut  
im. M. Skłodowskiej-Curie  
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa  
e-mail: [dkwapisz@onet.eu](mailto:dkwapisz@onet.eu)

**STRESZCZENIE**

Na dorocznym Kongresie Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO, *European Society for Medical Oncology*) przedstawiono najnowsze odkrycia badań prowadzonych w różnych typach nowotworów złośliwych. Rozwój immunoterapii nowotworów w ostatnich latach spowodował zmianę postępowania w leczeniu chorych na nowotwory złośliwe. Na spotkaniu ESMO 2016 zaprezentowano wyniki wielu badań klinicznych z udziałem leków immunoterapeutycznych (np. anty-CTLA-4, anty-PD-1), które zmieniają sposób postępowania terapeutycznego szczególnie u chorych na czerniaka, raka płuca czy nowotwory regionu głowy i szyi. W niniejszym opracowaniu zostaną omówione trzy wybrane badania poświęcone immuno-onkologii, które przedstawiono podczas tegorocznego spotkania.

**Słowa kluczowe:** Kongres ESMO, immuno-onkologia, ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab

**ABSTRACT**

The 2016 European Society for Medical Oncology (ESMO) annual congress highlighted the latest discoveries in different types of cancer research. Advances in cancer immunotherapy in recent years have caused a paradigm shift in cancer management. Numerous clinical trial results with immunotherapeutic agents (e.g., anti-CTLA-4, anti-PD-1) were presented at the annual ESMO meeting, which will change the treatment approach, especially for patients with melanoma, lung cancer, and head and neck cancer. In this paper three selected studies dedicated to the immuno-oncology field, which were presented during the meeting, will be discussed.

**Key words:** ESMO congress, immuno-oncology, ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab

Copyright © 2016 Via Medica

ISSN 2450-1646

**Wprowadzenie**

Immuno-onkologia była dominującym tematem podejmowanym podczas wiodącego onkologicznego spotkania w Europie — Kongresu Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO, *European Society for Medical Oncology*) w 2016 roku w Kopenhadze [1]. Jest to dziedzina rozwijająca się bardzo szybko. Immunoterapia pozwala na długoterminową kontrolę choroby nowotworowej i zwykle charakteryzuje się mniejszą częstością występowania ostrych toksyczności tkanek zdrowych w porównaniu z chemioterapią.

W erze przeprowadzonych i nadal trwających badań klinicznych poświęconych immuno-onkologii oraz już zatwierdzonych wielu leków immunoterapeutycznych (np. anty-CTLA-4, anty-PD-1, anty-PD-L1) zdefiniowanie odpowiednich biomarkerów jest niezbędne z powodów medycznych i ekonomicznych. Podczas Kongresu odbyła się dyskusja także na ten temat [1]. Uważa się, że przydatność najbardziej obiecującego biomarkera — białka PD-L1 (*programmed death-ligand 1*) — jest nadal niepewna [1]. Spośród przedstawionych badań poświęconych immuno-onkologii trudno było wybrać tylko trzy. Ostatecznie, poniżej zaprezentowano

wyniki, które będą mieć znaczący wpływ na postępowanie w praktyce klinicznej.

## Czerniak (ipilimumab) — leczenie uzupełniające

Ipilimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym blokującym antygen CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte antigen 4*), zatwierdzonym przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *U.S. Food and Drug Administration*) do leczenia chorych na nieoperacyjnego lub uogólnionego czerniaka (w 2011 roku) oraz do leczenia uzupełniającego chorych na czerniaka skóry z „patomorfologicznym zajęciem regionalnych węzłów chłonnych wynoszącym ponad 1 mm, którzy przebyli kompletną resekcję, w tym całkowitą limfadenektomię” (w 2015 roku) [2]. Ponadto podawanie niwolumabu i pembrolizumabu w monoterapii oraz niwolumabu w połączeniu z ipilimumabem to zatwierdzone metody terapeutyczne leczenia chorych na zaawansowanego czerniaka.

Chorych na czerniaka w III (IIIA–IIIC) stopniu zaawansowania, którzy przebyli limfadenektomię w czasie 12 tygodni przed randomizacją, włączano do badania III fazy z randomizacją i podwójnie ślepą próbą [3, 4]. Chorzy otrzymali cztery dawki ipilimumabu (10 mg/kg) lub placebo podawane co 3 tygodnie, a następnie co 3 miesiące do 3 lat lub krócej, jeżeli doszło do nawrotu choroby (28,7% w grupie przyjmującej ipilimumab i 59,5% w grupie placebo) lub wystąpiła nieakceptowalna toksyczność (odpowiednio w 53,3% i 4,6%) [3, 4]. Wcześniejsze leczenie systemowe z powodu czerniaka nie było dozwolone. Przynajmniej jedną dawkę podtrzymującą otrzymało 42% chorych w grupie z ipilimumabem i 70% chorych w grupie z placebo [3, 4]. Ostatecznie 13,4% chorych otrzymujących ipilimumab ukończyło 3-letni okres leczenia [3]. Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 5,3 roku odsetek 5-letnich przeżyć wolnych od nawrotu choroby i wolnych od przerzutów odległych był o około 10,5% wyższy w grupie chorych otrzymujących lek anty-CTLA-4 [3, 4]. Odsetek 5-letniego czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) był o 11% wyższy u chorych poddanych leczeniu immunologicznemu [hazard względny (HR, *hazard ratio*) 0,72; 95,1% przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,58–0,88;  $p = 0,001$ ] [3, 4]. Przytoczone wyniki wspierają zasadność zatwierdzenia ipilimumabu w tym wskazaniu.

Prawie u wszystkich osób, które otrzymały lek anty-CTLA-4, wystąpiła toksyczność jakiegokolwiek stopnia. Działania niepożądane 3. lub 4. stopnia obserwowano u 54,1% chorych przyjmujących ipilimumab, w tym 41,6% było powikłaniami immunologicznymi z najbardziej powszechnymi tj.: zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, endokrynologicznymi oraz toksycznością

wątrobową [3, 4]. Przed rozpoczęciem terapii podtrzymującej stwierdzono 5 zgonów z powodu zapalenia jelita grubego, zapalenia mięśnia sercowego i niewydolności wielonarządowej [3, 4].

Ponadto interferon alfa jest zatwierdzony w leczeniu uzupełniającym chorych na czerniaka [5–7].

## Region głowy i szyi (niwolumab) — nowa nadzieja

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4, które wiąże się z receptorem PD-1 (*programmed cell death protein 1*). Jest wskazany do leczenia chorych na nieoperacyjnego lub uogólnionego czerniaka w monoterapii lub w połączeniu z ipilimumabem, zaawansowanego raka nerki u chorych, których uprzednio poddano leczeniu antyangiogennemu, klasyczną postacią chłoniaka Hodgkina u chorych, u których doszło do nawrotu lub progresji choroby po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych (HSCT, *haematopoietic stem cell transplantation*) i potransplantacyjnym leczeniu brentuksymabem vedotinem oraz chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) po wystąpieniu progresji w trakcie lub po leczeniu chemioterapią opartą na cisplatinie [8]. U chorych ze stwierdzoną mutacją w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) lub z translokacją w genie kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK, *anaplastic lymphoma kinase*) niwolumab może zostać ordynowany po zastosowaniu odpowiedniej terapii ukierunkowanej molekularnie, w trakcie której doszło do progresji choroby [8]. Ponadto we wrześniu 2016 roku FDA ogłosiło modyfikację rekomendowanej dawki niwolumabu w leczeniu chorych na raka nerki, uogólnionego czerniaka i niedrobnokomórkowego raka płuca (240 mg dożylnie co 2 tygodnie) [5]. Przy stosowaniu łącznym z ipilimumabem w leczeniu chorych na czerniaka dawka pozostaje taka sama, z następowym podawaniem niwolumabu w dawce 240 mg co 2 tygodnie [5].

W sierpniu 2016 roku FDA zatwierdziło pembrolizumab do leczenia chorych na nawrotowego lub uogólnionego płaskonabłonkowego raka regionu głowy i szyi (HNSCC, *head and neck squamous cell carcinoma*), u których doszło do progresji w trakcie lub po leczeniu chemioterapią opartą na cisplatinie [5].

Podczas Kongresu ESMO 2016 zaprezentowano wyniki badania Harringtona i wsp. — CheckMate 141, w którym stosowano niwolumab w leczeniu chorych na raka regionu głowy i szyi [9]. Wyniki zostały opublikowane w czasopiśmie „The New England Journal of Medicine” [10]. Jest to badanie typu *open-label*, III fazy, z randomizacją, w którym 361 chorych z nawrotowym lub uogólnionym HNSCC po leczeniu cisplatiną poddano leczeniu niwolumabem (3 mg/kg

co 2 tygodnie) lub terapii standardowej (metotrekstat, docetaksel lub cetuksymab) [9, 10]. Trzynastu chorych leczono cetuksymabem [10]. Przed randomizacją u 91,4% chorych zastosowano radioterapię, a u 54,5% — przynajmniej dwie linie leczenia systemowego [10]. U mniej niż 30% chorych w obu grupach stwierdzono dodatni status p16 [10].

Zastosowanie niwolumabu spowodowało zwiększenie mediany OS o 2,4 miesiąca (HR dla zgonu 0,70; 97,73% CI 0,51–0,96;  $p = 0,01$ ) i wyniosła ona 7,5 miesiąca [10]. Najwyższa mediana OS została odnotowana u chorych ze stwierdzonym dodatnim statusem p16 leczonych niwolumabem i wyniosła 9,1 miesiąca [10]. Mediana czasu obserwacji wyniosła 5,1 miesiąca [10]. Nie odnotowano znamiennej różnicy w odniesieniu do mediany czasu wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*), która wyniosła blisko 2 miesiące dla obu grup [10]. Odsetek 6-miesięcznego PFS był wyższy o 9,8% w grupie leczonej niwolumabem [10]. Na uzyskanie odpowiedzi na leczenie chorzy musieli czekać prawie 2 miesiące w obu grupach [10].

Związane z leczeniem działania niepożądane 3. lub 4. stopnia odnotowano ponad 2,5 razy częściej u chorych poddanych leczeniu standardowemu [10]. W grupie otrzymującej lek anty-PD-1 najczęstszymi działaniami niepożądanymi jakiegokolwiek stopnia były zmęczenie, nudności, wysypka, pogorszenie apetytu i świąd [10]. U chorych poddanych leczeniu standardowemu gorsza była jakość życia [9]. Wyniki sugerują, że u uczestników badania otrzymujących immunoterapię dolegliwości bólowe, zmęczenie i duszność były mniej nasilone niż u osób poddanych terapii standardowej [9]. Odnotowano 2 zgony związane z leczeniem niwolumabem i 1 z leczeniem standardowym [10].

Wczesne obserwacje pochodzące z tego badania sugerują, że chorzy na nowotwory wykazujące ekspresję PD-L1 ( $\geq 1\%$ ) i/lub dodatni status p16 mogą uzyskać jeszcze lepsze wyniki z leczenia niwolumabem [10].

Nadal zachodzi potrzeba znalezienia biomarkerów w celu identyfikacji tych chorych, którzy z największym prawdopodobieństwem odniosą korzyść z leczenia anty-PD-1, w celu uniknięcia niepotrzebnych działań niepożądanych i kosztów oraz jednocześnie po to, by mieć możliwość zaproponowania chorym najlepszej dostępnej dla nich terapii.

### Niedrobnokomórkowy rak płuca (pembrolizumab) — pierwsza linia

W 2014 roku FDA zatwierdziło w trybie przyspieszonym pierwszy lek anty-PD-1 o nazwie pembrolizumab do leczenia chorych na nieoperacyjnego lub uogólnionego czerniaka, u których doszło do progresji choroby po leczeniu ipilimumabem oraz po leczeniu inhibitorem

BRAF u chorych ze stwierdzoną mutacją w genie *BRAF V600* [5]. Pembrolizumab został także zatwierdzony do leczenia chorych na HNSCC we wskazaniach przytoczonych powyżej oraz w Stanach Zjednoczonych i w Unii Europejskiej u uprzednio leczonych chorych na zaawansowanego NDRP wykazującego ekspresję PD-L1 [5].

Na Kongresie ESMO 2016 w Kopenhadze przedstawiano wyniki badania *open-label* fazy III — KEYNOTE-024 (NCT02142738) — w którym chorzy na zaawansowanego NDRP z wykazaną ekspresją PD-L1 na minimum 50% komórek guza (bez możliwych do leczenia chorych z mutacją EGFR lub translokacją ALK) otrzymali w pierwszej linii leczenia pembrolizumab lub chemioterapię opartą na cisplatynie [11–13].

Chorzy ( $n = 305$ ) zostali przydzieleni do grupy, która otrzymywała pembrolizumab (200 mg co 3 tygodnie) lub 4–6 kursów chemioterapii obejmującej karboplatinę lub cisplatynę z pemetrekselem, karboplatinę lub cisplatynę z gemcytabiną lub karboplatinę z paklitaksemem, także z możliwością leczenia podtrzymującego pemetrekselem u chorych na niepłaskonabłonkowego NDRP [12, 13]. Najczęstszym schematem chemioterapii była karboplatyna z pemetrekselem [13].

Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 11,2 miesiąca u 48,1% chorych nadal stosowano leczenie anty-PD-1, 10% wciąż otrzymywało chemioterapię, a u 43,7% chorych po stwierdzeniu progresji zmieniono sposób leczenia i rozpoczęto podawanie pembrolizumabu. Odnotowano znamienne większą medianę PFS u chorych otrzymujących pembrolizumab w porównaniu z chorymi poddanymi chemioterapii (HR 0,50; 95% CI 0,37–0,68,  $p < 0,001$ ; mediana 10,3 vs. 6,0 miesięcy) [12]. Sześciomiesięczny odsetek OS wyniósł 80,2% i 72,4% odpowiednio w grupie przyjmującej pembrolizumab i poddanej chemioterapii (HR 0,60, 95% CI 0,41–0,89,  $p = 0,005$ ). Mediana OS nie została osiągnięta [13]. Ponadto immunoterapia była także związana z dłuższym czasem trwania odpowiedzi i wyższym odsetkiem obiektywnych odpowiedzi, na które chorzy musieli czekać 2,2 miesiąca w obu grupach [12, 13]. Pembrolizumab był lepiej tolerowany, rzadziej występowały działania niepożądane [12]. Działania niepożądane związane z leczeniem stopnia 3.–5. odnotowano 2 razy częściej w grupie poddanej chemioterapii (53,3%) [13]. Wśród nich należy wymienić biegunkę i zapalenie płuc w grupie leczonej anty-PD-1 oraz np. anemię, neutropenię i obniżenie liczby płytek krwi w grupie, w której zastosowano chemioterapię [13].

Zgodnie z tymi wynikami potencjalne wykorzystanie immunoterapii w tym wskazaniu powinno się opierać na poziomie ekspresji PD-L1. Na podstawie tego badania w październiku 2016 roku FDA zatwierdziło pembrolizumab do leczenia w pierwszej linii chorych na uogólnionego NDRP [5].

Warto wspomnieć, że są dostępne wyniki badania *open-label* fazy II, z randomizacją (KEYNOTE-021),

w którym uprzednio niepoddawani chemioterapii chorzy w IIIB lub IV stopniu zaawansowania niepłaskonabłonkowego NDRP bez stwierdzonych zaburzeń molekularnych zostali przydzieleni do dwóch grup otrzymujących: pembrolizumab z chemioterapią (4 cykle pembrolizumabu, pemetreksedu i karboplatyny, z następowym zastosowaniem pembrolizumabu przez 24 miesiące i możliwością podtrzymującego leczenia pemetreksedem) i samą chemioterapię (4 cykle pemetreksedu, karboplatyny, z następową możliwością leczenia podtrzymującego pemetreksedem) [14]. Wyniki tego badania sugerują, że leczenie skojarzone pembrolizumabu z chemioterapią może być skuteczną i tolerowaną metodą leczenia pierwszej linii u chorych na zaawansowanego niepłaskonabłonkowego NDRP; nadal są one w trakcie ewaluacji w badaniu fazy III i nie będą omawiane w tym artykule [14].

W trakcie przygotowywania niniejszej pracy FDA zarejestrowała atezolizumab do leczenia chorych na uogólnionego NDRP, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu chemioterapii opartej na platynie [5]. Atezolizumab jest pierwszym zarejestrowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko ligandowi receptora programowanej śmierci PD-1 (PD-L1, *programmed death-ligand 1*). U chorych z mutacją EGFR lub translokacją ALK powinno dojść do progresji po uprzednim zastosowaniu terapii ukierunkowanej molekularnie [5]. Decyzja o tej rejestracji została podjęta na podstawie wyników badań OAK i POPLAR [5].

## Wnioski

Podczas Kongresu ESMO w 2016 roku, który odbył się w Kopenhadze, zaprezentowano nowe informacje

o różnych metodach terapeutycznych, przede wszystkim o immunoterapii. Jej rozwój miał duży wpływ na leczenie chorych na nowotwory złośliwe. Niektóre wyniki przedstawione powyżej potwierdziły wcześniejsze doniesienia, a część z nich jest dopiero zapowiedzią zmian w postępowaniu klinicznym.

## Piśmiennictwo

1. [www.esmo.org](http://www.esmo.org).
2. Yervoy. Highlights of prescribing information. Dostępne na: [www.fda.gov](http://www.fda.gov).
3. Eggermont A.M.M., Chiarion-Sileni V., Grob J.J. i wsp. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N. Engl. J. Med.* 2016; DOI: 10.1056/NEJMoa1611299.
4. European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress; Copenhagen, Denmark; 2016; Abstract LBA2\_PR. Dostępne na [www.esmo.org](http://www.esmo.org).
5. [www.fda.gov](http://www.fda.gov).
6. Mocellin S., Pasquali S., Rossi C.R. i wsp. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J. Natl. Cancer Inst.* 2010; 102: 493–501.
7. Eggermont A.M., Suciu S., Rutkowski P. i wsp. Long term follow up of the EORTC 18952 trial of adjuvant therapy in resected stage IIB-III cutaneous melanoma patients comparing intermediate doses of interferon-alpha-2b (IFN) with observation: ulceration of primary is key determinant for IFN-sensitivity. *Eur. J. Cancer* 2016; 55: 111–121.
8. Opdivo. Highlights of prescribing information. Dostępne na: [www.fda.gov](http://www.fda.gov).
9. Harrington K., Ferris R.L., Shaw J. i wsp. Patient-Reported Outcomes (PROs) in Recurrent or Metastatic (R/M) Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN) Treated with Nivolumab (Nivo) or Investigator's Choice (IC): CheckMate 141. European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress; Copenhagen, Denmark 2016. Abstract LBA4\_PR.
10. Ferris R.L., Blumenschein G. Jr., Fayette J. i wsp. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N. Engl. J. Med.* 2016; DOI: 10.1056/NEJMoa1602252.
11. <https://clinicaltrials.gov>.
12. Reck M., Rodríguez-Abreu D., Robinson A.G. i wsp. KEYNOTE-024: Pembrolizumab (pembro) vs platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) ≥ 50%. European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress; Copenhagen, Denmark 2016. Abstract LBA8\_PR.
13. Reck M., Rodríguez-Abreu D., Robinson A. i wsp. Pembrolizumab or Chemotherapy in PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2016; DOI: 10.1056/NEJMoa1606774.
14. Langer C.J., Gadgeel S.M., Borghaei H. i wsp. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol.* 2016; [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30498-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30498-3).