

Piotr Kopiński^{1,2}, Agata Giżycka², Magdalena Macko²,
Joanna Chorostowska-Wynimko³

1. Collegium Medicum, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Wydział Lekarski, Zakład Genoterapii
2. Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego, Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Katedra Fizjologii i Patofizjologii
3. Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Zakład Genetyki i Immunologii Klinicznej

IMMUNOTERAPIA RAKA PŁUCA. CZĘŚĆ I: IMMUNOTERAPIA BIERNA

Autor korespondencyjny:

Piotr Kopiński, Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego,
Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Katedra Fizjologii i Patofizjologii,
ul. G. Herlinga-Grudzińskiego 1, 30-705 Kraków
e-mail: mpkopins@hotmail.com

Streszczenie

Podsumowano perspektywy immunoterapii w raku płuca. Wobec dotychczasowej niskiej skuteczności leczenia konwencjonalnego, wciąż poszukiwane są nowe, obiecujące narzędzia terapeutyczne. W raku płuca stosuje się immunoterapię zarówno bierną, jak i adaptatywną. W skrócie, założeniem tej strategii jest powstrzymanie ucieczki raka spod nadzoru immunologicznego, co wiąże się z mechanizmami immunoedycji przez nowotwory. W tym miejscu szczególną uwagę zwrócono na przeciwciała monoklonalne zastosowane w raku płuca, zazwyczaj jako leczenie adiuwantowe w zaawansowanych stadiach choroby. Ich celami są w pierwszej kolejności punkty kontrolne układu odpornościowego, tj. cząsteczki CTLA-4 oraz PD-1/PD-L1. Opisano wstępne wyniki badań klinicznych z użyciem takich przeciwciał monoklonalnych jak ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab, avelumab, cetuximab, necitumumab i nimotuzumab.

Słowa kluczowe: rak płuca, immunoterapia, punkty kontrolne układu odpornościowego, przeciwciała monoklonalne

Wprowadzenie

Rak płuca jest najczęstszą przyczyną zgonów onkologicznych, zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. Pomimo postępu w leczeniu choroby, przeżycie 5-letnie wynosi tylko 18%; w przypadku postawienia rozpoznania w późnych stadiach klinicznych choroby, spada nawet do 4% [1]. Przytoczona statystyka wskazuje na pilną potrzebę opracowania nowych strategii leczniczych – jednym z obiecujących kierunków jest immunoterapia. Jej celem jest wspomoczenie lub pobudzenie komórek odpornościowych pacjenta tak, aby doszło do zabijania komórek nowotworowych [2]. W przypadku immunoterapii, podobnie jak w innych sposobach leczenia, przydatny jest zasadniczy podział raka płuca na postać drobnokomórkową (ang. *small cell lung cancer*, SCLC), która wiąże się z dużo gorszym rokowaniem, oraz pozostałe typy histologiczne raka (między innymi gruczolakorak, rak płaskonabłonkowy i wielkokomórkowy), objęte wspólną nazwą kliniczną niedrobnokomórkowego raka płuca (ang. *non small cell lung cancer*, NSCLC) [3].

Wyróżnia się dwa rodzaje strategii immunoterapii: bierną i czynną. Bierna wykorzystuje elementy układu immunologicznego, takie jak np. przeciwciała, które w tym przypadku zostają wytworzone poza organizmem chorego [4]. Immunoterapia czynna stymuluje do zwalczania nowotworu własny układ immunologiczny chorego, a jej przykładami są szczepionki przeciwnowotworowe oraz adaptatywne (czynne) strategie wykorzystujące modyfikowane *in vitro* komórki pacjenta (np. komórki dendrytyczne – ang. *dendritic cells*, DC) [5]. Strategie skojarzone zawierają zarówno komponent bierny, jak i czynny [6]. Początkowo próby zastosowania immunoterapii w raku płuca nie spełniły oczekiwań [7], jednakże kilka nowszych badań klinicznych – opisanych w niniejszej pracy – zawiera obiecujące wyniki wstępne (dotyczy to zwłaszcza immunoterapii biernej).

Mechanizmy immunosupresji w mikrośrodowisku raka

Ważna przyczyna niepowodzeń immunoterapii wynika ze zjawiska ucieczki nowotworu spod nadzoru immunologicznego organizmu. Teoria immunoedycji nowotworu wyjaśnia prowadzące do niej interakcje zachodzące pomiędzy układem immunologicznym a komórkami nowotworowymi. Zjawisko to nie jest przedmiotem niniejszej pracy, ale jego skrótowe przedstawienie jest niezbędne do przybliżenia mechanizmów działania immunoterapii raka płuca.

Immunoedycję nowotworu można podzielić na trzy następujące po sobie fazy: eliminacji, równowagi i (ostatecznie) ucieczki. W początkowej fazie choroby występuje nasilona odpowiedź immunologiczna wobec zmienionych nowotworowo komórek i ich eliminacja. Składa się na nią między innymi współdziałanie komórek prezentujących antygen (ang. *antigen presenting cells*, APC), zwłaszcza dendrytycznych, oraz limfocytów. W wartowniczych węzłach chłonnych w wyniku prezentacji przez DC antygenów nowotworowych docho-

dzi do uczulenia naiwnych limfocytów T i generowania komórek efektorowych, m.in. cytotoksycznych (ang. *cytotoxic T lymphocytes*, CTL). W przypadku raka płuca wspomniane antygeny należą z reguły do tzw. TAA (ang. *tumor associated antigens*, dosł. „antygenów związanych z guzem”). Nie są one swoiste dla raka, występują także na komórkach zdrowych, jednak albo ich ekspresja jest o rzędy wielkości niższa niż na komórkach nowotworowych, albo ma miejsce we wcześniejszych fazach życia (np. w okresie embrionalnym). Jest to sytuacja niekorzystna z punktu widzenia immunoterapii raka płuca: nowotwór ten jest mało immunogeny – w przeciwieństwie do np. niektórych białaczek, chłoniaków lub czerniaka, w których na powierzchni nieprawidłowych komórek pojawiają się unikalne antygeny swoiste, silnie immunogenne (ang. *tumor specific antigens*, TSA).

Jednak i TAA wzbudzają odpowiedź. Przyjmuje się, że w raku płuca uczulone antygenowo efektorowe limfocyty T migrują do guza i rozpoznają komórki nowotworowe [8]. Oddziałują na nie cytotoksycznie, między innymi w szlaku zewnątrzpochodnym zaprogramowanej śmierci, czyli apoptozy, poprzez ekspresję ligandów swoistych dla receptorów śmierci obecnych na powierzchni komórek guza, a także dzięki układowi granzymów i perforyn [9]. Zmianę nowotworową odszukują też komórki NK (ang. *natural killer*), które działają cytotoksycznie, a także uwalniają szereg cytokin – w tym interferon-gamma (IFN- γ) o znanym działaniu przeciwnowotworowym [8]. Komórki raka ulegają eliminacji, jednak tym samym dokonuje się ich selekcja – w późniejszej fazie choroby powstają klony odporne na działanie limfocytów efektorowych i zdolne do hamowania odpowiedzi immunologicznej gospodarza (faza równowagi). Wraz z progresją nowotworu, w jego mikrośrodowisku (ang. *tumor microenvironment*) zachodzą zmiany osłabiające odpowiedź immunologiczną. Ich przyczyną jest m.in. wytwarzanie cytokin i innych cząsteczek sygnałowych o roli immunosupresyjnej przez komórki mikrośrodowiska guza, a także komórki nienowotworowe, czyli formalnie prawidłowe [10]. Ważną funkcję w hamowaniu odpowiedzi immunologicznej pełnią komórki supresorowe pochodzenia mieloidalnego (ang. *myeloid-derived suppressor cells*, MDSC), heterogenne, niedojrzałe komórki, które uległy patologicznej aktywacji, przez co działają silnie immunosupresyjne [11]. Uwalniają one m.in. naczyniowy czynnik wzrostu śródbłónka (ang. *vascular endothelial growth factor*, VEGF), odpowiedzialny za unaczynienie guza, zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów (ang. *basic fibroblast growth factor*, bFGF), ważny jako mediator angiogenezy i immunosupresji, oraz metaloproteinazy macierzy, ułatwiające naciekanie podłoża przez nowotwór. Liczba krążących MDSC koreluje ze stadiem klinicznym choroby i zagrożeniem przerzutami [12,13]. Inne komórki stanowiące mikrośrodowisko nowotworu to m.in. DC tolerogenne, komórki endotelialne, fibroblasty (ang. *cancer-associated fibroblasts*, CAFs), makrofagi związane z nowotworem (ang. *tumor-associated macrophages*, TAMs), limfocyty T, B i NK, granulocyty, a także komórki tuczne [14]. Uważa się, że z bie-

giem czasu zaczynają przeważać czynnościowo i fenotypowo te komórki, które wzmagają miejscową immunotolerancję na antygeny/komórki guza. Np. CAFs uwalniają czynnik wzrostu hepatocytów (ang. *hepatocyte growth factor*, HGF), promujący proliferację komórek nabłonkowych (a więc raka) w oparciu o szlak sygnałowy HGF/c-Met. Wspomagają angiogenezę, uwalniając wspomniane wyżej VEGF i bFGF [15]. Komórki TAMs odżywiają raka płuca czynnikami wzrostu – kluczową rolę pełni wśród nich naskórkowy czynnik wzrostu (ang. *epidermal growth factor*, EGF), uruchamiający szlak przeżycia i proliferacji dzięki obecności na powierzchni komórek nowotworowych swoistego receptora o aktywności kinazy tyrozynowej (ang. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) [16].

Zaburzenia czynności świadczące o miejscowej przewadze immunosupresji i ułatwiające wzrost guza pojawiają się w innych komórkach mikrośrodowiska, np. wśród makrofagów przeważa subpopulacja M2, hamująca odpowiedź układu odpornościowego, wśród limfocytów B – komórki regulatorowe B.

Komórki nowotworowe uwalniają m.in. interleukinę-10 (IL-10), transformujący czynnik wzrostu (ang. *transforming growth factor β* , TGF- β) oraz prostaglandynę PGE₂, które działają immunosupresyjnie, promując wzrost guza [17]. Wytwarzane przez nie cytokiny prowadzą również do polaryzacji limfocytów T mikrośrodowiska w kierunku komórek regulatorowych T (Treg), których rolą w warunkach prawidłowych jest wyciszenie nadaktywnej odpowiedzi immunologicznej. W warunkach patologicznych (w chorobie nowotworowej) prowadzą one jednak do stopniowego wygaszania mechanizmów ochronnych; ich typowe cytokiny to wspomniane wyżej IL-10 i TGF- β [18, 19]. W NSCLC stwierdzono podwyższoną aktywność cyklooksygenazy-2 (COX-2), co w drodze biosyntezy prostaglandyn może hamować odpowiedź immunologiczną i wzmacniać oporność komórek guza na apoptozę [20]. Do utraty przez komórki cytotoksyczne zdolności do indukowania apoptozy komórek nowotworowych prowadzi też utrata ekspresji prawidłowych cząsteczek MHC klasy I przez te ostatnie [21]. Warto zauważyć, że komórki guza pozbawione ekspresji MHC klasy I stałyby się celem ataku komórek NK, co może tłumaczyć, dlaczego nowotwory, które nie mają na swej powierzchni tych cząsteczek, występują niezmiernie rzadko. Dotąd nie wyjaśniono, w jaki sposób komórki nowotworowe unikają jednocześnie śmierci w wyniku działania CTL i komórek NK, jedną z proponowanych przyczyn jest osiągnięcie przez nie na tyle niskiej/zmienionej ekspresji MHC klasy I, by uchronić je przed działaniem komórek cytotoksycznych T, a na tyle prawidłowej, by powstrzymać komórki NK. Innym wyjaśnieniem może być ekspresja na komórkach nowotworowych nieklasycznego antygeny klasy I, HLA-G. W prawidłowych warunkach występuje on na trofoblaście, indukując zjawisko immunotolerancji dziecka przez organizm matki we wczesnej ciąży [22]. W NSCLC ekspresja HLA-G znamiennej koreluje z wystąpieniem przerzutów do węzłów chłonnych, stadium klinicznym choroby i odpowiedzi immunologicznej [23].

Przewlekła stymulacja limfocytów T prowadzi do apoptozy w mechanizmie śmierci wzbudzonej przez aktywację (ang. *activation induced cell death*, AICD) lub wyczerpania klonalnego (ang. *clonal exhaustion*) limfocytów T [24]. Pierwszy mechanizm jest związany z nadekspresją FasL i TRAIL – ligandów dla receptorów śmierci (którymi są odpowiednio Fas i DR4/DR5) [25,26]. Co więcej, same komórki nowotworowe mogą przyczynić się do śmierci limfocytów efektorowych. Otóż wykazano, że niemal wszystkie obwodowe, uczulone antygenowo limfocyty wykazują powierzchniową ekspresję cząsteczek Fas [27]. Komórki nowotworowe mogą natomiast wytwarzać powierzchniowe cząsteczki FasL, wywołać ligację FasL:Fas i indukować apoptozę komórek T [28]. W mechanizmie tym nowotwór ucieka spod nadzoru immunologicznego i generuje przerzuty [8].

Punkty kontrolne układu odpornościowego

Dla zrozumienia immunoterapii biernej raka płuca niezbędny jest opis zjawiska wyczerpania klonalnego. Wiąże się ono z ekspresją – na uczulonych antygenowo, aktywowanych limfocytach – cząsteczki PD-1 (ang. *programmed death-1*). Jej koreceptory (ligandy) to PD-L1 oraz PD-L2, które w prawidłowych warunkach przeciwdziałają autoimmunizacji. PD-L1 podlega ekspresji na limfocytach, makrofagach, komórkach dendrytycznych, komórkach niehematopoetycznych (nabłonkowych lub narządów uprzywilejowanych immunologicznie). PD-L2 może pojawić się na makrofagach, komórkach dendrytycznych i komórkach pamięci B [29]. Ligacja PD-1:PD-L1 może prowadzić do apoptozy limfocyta T. I oto, wraz z progresją choroby nowotworowej, komórki raka nabywają zdolności do ekspresji PD-L1: interakcja z limfocytami prowadzi do zaprogramowanej śmierci tych ostatnich, ewentualnie do anergii klonalnej.

PD-L1 interferuje dodatkowo z fizjologicznym mechanizmem aktywacji limfocytów T podczas ich swoistego antygenowo uczulenia. Cząsteczka powierzchniowa limfocyta, CD28, łączy się z obecnymi na APC cząsteczkami kostymulującymi rodziny B7 (są to molekuly CD80 i CD86), co aktywuje limfocyty; m.in. jest niezbędne do pojawienia się funkcji cytotoksycznych (powstają komórki CTL, w tym Tc CD8+ oraz Th1 CD4+). Należy w tym miejscu zaznaczyć, że część limfocytów może ekspresymować alternatywnie, w miejsce CD28, cząsteczkę powierzchniową CTLA-4 (ang. *cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4*); wówczas takie limfocyty pełnią funkcje immunosupresyjne oraz regulatorowe [30].

PD-L1 może wiązać cząsteczkę CD80, działa wówczas jako antagonist receptoru CD28, prowadząc do zablokowania sygnału kostymulującego [31]. Komórki dendrytyczne tolerogenne wykazują ekspresję PD-L1 i uwalniają IL-10. Efekt miejscowy jest więc silnie immunosupresyjny [32].

Zwiększoną ekspresję PD-1 wykazano na komórkach CTL CD8+ chorych z NSCLC. Dodatkowo limfocyty te cechuje zmniejszona zdolność do proliferacji i syntezy, jednak funkcje te można przywrócić, blokując ścieżkę PD-L1:PD-L przy użyciu swoistych przeciwciał anti-PD-L1 [33].

Również wspomniana wyżej cząsteczka CTLA-4 ma udział w immunodencji nowotworu, działa ona konkurencyjnie w stosunku do cząsteczki CD28, wykazując wyższe powinowactwo do CD80 i CD86 [34]. Immunosupresję spowodowaną przez nadmierną ekspresję CTLA-4 na limfocytach efektorowych (pełnią one wówczas czynność komórek regulatorowych) próbuje się odwrócić za pomocą podawanych chorem przeciwciał monoklonalnych [35,36].

Ze względu na wagę interakcji cząsteczek PD-L:PD-1 oraz CD80(86):CD28 (alternatywnie CTLA-1) w generowaniu adekwatnej odpowiedzi immunologicznej, noszą one niekiedy nazwę miejsc kontrolnych układu odpornościowego (ang. *immune check-points*) [37].

Z przytoczonych faktów wynika, że skuteczna immunoterapia powinna – po pierwsze – pobudzać układ odpornościowy gospodarza, ale również – po drugie – zapobiec ucieczce nowotworu spod nadzoru immunologicznego. Poniżej opisano niektóre ze strategii immunoterapii bierniej raka płuca, skoncentrowane na drugim z tych celów.

Immunoterapia nieswoista

Polega na zastosowaniu nieswoistych immunomodulatorów, które ogólnie pobudzają odpowiedź immunologiczną, nie jest natomiast wymierzona swoiście w żaden konkretny cel (antygen). Wykorzystuje się w niej cytokiny lub preparaty immunomodulujące.

Cytokiny. Interleukina-2 (IL-2)

IL-2 jest niezwykle silnym nieswoistym aktywatorem limfocytów T, praktycznie ich autokrynnym czynnikiem wzrostu [38]. W badaniach klinicznych II fazy stwierdzono, że dodatkowe podanie IL-2 u pacjentów z NSCLC w przebiegu standardowej chemioterapii (docetaksel i gemcytabina) prowadzi do wzrostu odsetka chorych odpowiadających na leczenie z 28,6% do 58,3% [39]. Niestety tego efektu nie potwierdzono w badaniach klinicznych III fazy [40]. Zastosowanie IL-2 rozszerzono, wykorzystując ją do generowania komórek LAK (ang. *lymphokine-activated killer cells*). Pod tą nazwą, wprowadzoną, by opisać odpowiednie doświadczenia *in vitro*, kryją się limfocyty CTL, pozyskane z krwi obwodowej chorego stymulowanego interleukiną-2 („limfokiną”). Od dawna wiadomo, że są one w stanie zabić komórki nowotworowe, które wcześniej były odporne na działanie komórek NK [41]. Dobre efekty uzyskano z użyciem rekombinowanej IL-2 (rIL-2). Podanie komórek autologicznych lub allogenicznych LAK wraz z rIL-2 grupie 121 chorych z NSCLC z wysiękiem nowotworowym do jamy opłucnej

prowadziło do ustąpienia wysięku u 58,6% pacjentów i jego znaczącej redukcji u dalszych 36,2% [42]. Ten kierunek badań klinicznych był jednak nie dość skuteczny i z czasem go zarzucono. Sama IL-2, często już w postaci kodowanej przez transgen, bywa do dzisiaj używana jako nieswoiste wzmocnienie rozmaitych technik immuno- i genoterapii raka [43,44].

Immunoterapia swoista

Jest to strategia mająca na celu wywołanie odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko konkretnym antygenom. Wykorzystuje się w niej szczepionki przeciwnowotworowe (immunoterapia czynna) i przeciwciała (immunoterapia bierna), niekiedy sprzężone z lekiem lub toksyną, rozpoznające konkretne antygeny (w raku płuca są to TAA).

Obiecujące wyniki leczenia uzyskano po zastosowaniu przeciwciał blokujących punkty kontrolne układu odpornościowego. Należą do nich przeciwciała skierowane przeciwko CTLA-4, PD-1 i jego ligandom PD-L1 oraz PD-L2. Powodują one negatywną regulację działania układu immunologicznego [45]. W raku płuca testuje się następujące przeciwciała: ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab oraz avelumab [46]; poniżej zamieszczono ich krótką charakterystykę.

Przeciwciała blokujące punkty kontrolne układu odpornościowego

Ipilimumab

Jest to ludzkie przeciwciało anti-CTLA-4. Amerykańska Agencja Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) wydała zgodę na jego stosowanie w leczeniu czerniaka [47], trwają próby kliniczne w raku płuca. Ipilimumab blokuje interakcję CTLA-4 z jego ligandami CD80/CD86, może więc dojść do eliminacji niekorzystnych dla przebiegu choroby limfocytów regulatorowych T, a równowaga przesuwa się w stronę CTL. Skutkuje to aktywacją limfocytów i ich proliferacją, syntezą cytokin o własnościach cytotoksycznych, zahamowaniem wzrostu nowotworu i zabiciem komórek raka [48,49,50]. Wyniki III fazy badania klinicznego wykazały, że równoczesne użycie ipilimumabu i chemioterapii u chorych w rozsianej postaci SCLC nie wydłuża przeżycia w porównaniu z samą chemioterapią [51]. Niepowodzenie nie musiało jednak wcale wynikać z niedostatecznego działania przeciwciała. Wprawdzie chemioterapia zwiększa liczbę antygenów nowotworowych dostępnych dla układu immunologicznego, gdyż indukuje martwicę guza i prowadzi do uwolnienia antygenów do mikrośrodowiska, jednak równocześnie zmniejsza liczbę komórek układu odpornościowego uczestniczących w indukcji odpowiedzi na immunoterapię [52]. Wyniki badań, w których stosowano to przeciwciało wraz z opisanym niżej nivolumabem, są bardziej obiecujące.

Nivolumab

Jest to ludzkie przeciwciało anty-PD-1 [53]. Po uzyskaniu obiecujących wyników I fazy badań klinicznych (m.in. w leczeniu zaawansowanej postaci NSCLC) FDA nadała mu status leku przełomowego (ang. *breakthrough therapy designation*) i wyraziła wstępną zgodę na jego stosowanie w tej chorobie. Następnie zgodę rozszerzono na chorych z płaskonabłonkowym rakiem płuca opornym na chemioterapię związkami platyny [30]. W dotychczasowych badaniach klinicznych wykazano szczególną korzyść ze stosowania nivolumabu w hamowaniu progresji raka w schemacie z udziałem związków platyny. W badaniach grupy 122 chorych z zaawansowanym NSCLC stwierdzono zależność między typem histologicznym raka a odpowiedzią na lek. W przypadku pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym stwierdzono odpowiedź (całkowitą lub częściową) na leczenie u 33% badanych (6 na 18), zaś w przypadku innych typów histologicznych – tylko u 12% badanych (7 na 56) [54]. W grupie 117 chorych z zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym opornym na leczenie konwencjonalne, u 17 osób stwierdzono obiektywną odpowiedź na leczenie, u 30 chorych doszło do stabilizacji choroby [55]. W badaniu klinicznym III fazy w raku płaskonabłonkowym wprowadzono nivolumab do I linii chemioterapii (w połączeniu ze związkami platyny) i wykazano, że ryzyko śmierci u tych chorych jest o 41% niższe niż u leczonych docetakselem. Ponadto odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł u nich 20% (w porównaniu do 9% w grupie przyjmującej docetaksel). U leczonych przeciwciałem mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 3,5 miesiąca, w porównaniu z 2,8 miesiąca w drugiej grupie badanych; mediana przeżycia całkowitego wyniosła 9,2 vs 6,0 mies. 37% chorych z potwierdzoną odpowiedzią na nivolumab pozostało w remisji przez 2 lata, podczas gdy żaden chory leczony docetakselem, nie uzyskał 2-letniej remisji [56]. W innym badaniu klinicznym fazy III w raku niedrobnokomórkowym z progresją po chemioterapii I linii, porównanie nivolumabu i docetakselu również wykazało wyższą skuteczność immunoterapii – przeżycie całkowite było wyższe po nivolumabie (12,2 vs 9,4 mies. u chorych przyjmujących chemioterapeutyk). Wyższy w grupie przyjmującej przeciwciało był także odsetek odpowiedzi na leczenie (19% vs 12%) i odsetek rocznego przeżycia wolnego od progresji choroby (19% vs 8%). Ekspresja PD-L1 \geq 1% wiązała się z wyższym przeżyciem. W szczególności dotyczyło to chorych palących [57].

Jednak w badaniu klinicznym fazy III nie wykazano przewagi nivolumabu nad chemioterapią związkami platyny w I linii leczenia co do całkowitego przeżycia [58]. W I fazie innego badania klinicznego sprawdzono skuteczność równoczesnego zastosowania nivolumabu i ipilimumabu jako leczenia pierwszego rzutu w zaawansowanym NSCLC. Stwierdzono, że łączne stosowanie obu leków spełnia warunki dopuszczalnego profilu bezpieczeństwa; wysokie były wskaźniki: odsetek odpowiedzi na leczenie i czas wolny od progresji choroby [59].

Pembrolizumab

Jest to humanizowane przeciwciało anty-PD-1 [60], które po uzyskaniu obiecujących wyników w leczeniu zaawansowanego czerniaka uzyskało od FDA status leku przełomowego [30]. W badaniu klinicznym I fazy grupy 495 chorych z zaawansowanym NSCLC, u których wcześniej stosowano związki platyny jako I linię chemioterapii, stwierdzono dopuszczalny profil działań niepożądanych (uczucie zmęczenia, świąd skóry, brak apetytu). Wskaźnik odpowiedzi na leczenie wyniósł 19,4%. Jednak u chorych z ekspresją PD-L1 na powierzchni co najmniej 50% komórek nowotworowych, wskaźnik ten wyniósł aż 45,2% [61]. W kolejnym badaniu fazy II/III porównano leczenie przeciwciałem (w kombinacji z docetakselem) w dwóch różnych dawkach: 2 i 10 mg/kg masy ciała w II linii terapii NSCLC; warunkiem była ekspresja PD-L1 na co najmniej 1% komórkach raka. Użycie przeciwciała poprawiło przeżycie całkowite odpowiednio do 10,4 i 12,7 mies. vs 8,5 mies. w grupie leczonej docetakselem. W podgrupie z ekspresją $\geq 50\%$ komórek, wyniosło odpowiednio 14,9 i 17,3 mies. vs 8,2 mies. [62]. W badaniu fazy III oceniającej pierwszą linię leczenia chorych z NSCLC z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ komórek raka, pembrolizumab, w porównaniu z chemioterapią związkami platyny, wykazał dłuższe przeżycie wolne od progresji (10,3 vs 6,0 mies.), dłuższy średni czas odpowiedzi na leczenie (12,1 vs 5,7 mies.) i wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (45 vs 28%) [63].

Pembrolizumab zastosowany z kombinacją z chemioterapią (karboplatyna i pemetreksed) chorych nieselekcjonowanych pod względem ekspresji PD-L1 poprawił obiektywną odpowiedź na leczenie z 29 na 55% i wydłużył przeżycie wolne od progresji (13,0 vs 6,0 mies.) [64].

Atezolizumab

Jest to humanizowane przeciwciało monoklonalne klasy IgG skierowane przeciwko PD-L1 [65]. Jest pierwszym inhibitorem PD-L1, który otrzymał zgodę FDA na stosowanie u chorych z NSCLC – celem jest grupa z przerzutami odległymi, postępującymi pomimo terapii standardowej [66]. W badaniu klinicznym II fazy wykazano, że zastosowanie przeciwciała znacząco poprawia przeżycie chorych z NSCLC. Stwierdzono, że efekt jest najlepszy u chorych z bardzo wysoką ekspresją PD-L1, podczas gdy grupa z niską ekspresją nie odniosła korzyści z leczenia przeciwciałem [67]. W badaniach klinicznych III fazy potwierdzono skuteczność atezolizumabu. Porównano w nim efekty leczenia atezolizumabem i docetakselem u chorych z zaawansowanym NSCLC, u których wcześniej zastosowano jeden lub dwa schematy chemioterapii (w tym przynajmniej w jednym z nich użyto związków platyny). Wykazano, że w grupie przyjmującej przeciwciało wzrasta przeżycie całkowite (13,8 vs 9,6 mies. u leczonych chemioterapią, w tym u pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 odpowiednio 15,7 vs 10,3 mies., zaś u chorych z negatywnym wynikiem badania immunohistochemicznego w kierunku PD-L1 odpowiednio 12,6 vs 8,9 mies.) [66].

Durvalumab

Jest to kolejne przeciwciało anty-PD-L1, tym razem ludzkie, klasy IgG, z dodatkowo zmodyfikowaną domeną Fc, celem redukcji cytotoksyczności mediowanej przez dopełniacz i cytotoksyczności zależnej od przeciwciał. Wstępne wyniki badań klinicznych fazy I i II wykazały bezpieczeństwo jego stosowania w różnych nowotworach, w tym w NSCLC. W badaniach I fazy stwierdzono ponadto skuteczność kliniczną tego przeciwciała, najwyższą w płaskonabłonkowym raku płuca [68]. W badaniu fazy III chorych z nieoperacyjnym NSCLC, leczonych uprzednio chemioterapią radykalną, niezależnie od ekspresji PD-L1 na komórkach raka, podanie durvalumabu (vs placebo), po co najmniej dwóch wcześniejszych seriach chemioterapii radykalnej, niezależnie od ekspresji PD-L1, wydłużyło czas wolny od progresji (16,8 vs 5,6 mies.) i czas do śmierci lub pojawienia się przerzutów odległych (23,2 vs 14,6 mies.) [69].

Avelumab

Avelumab jest ludzkim przeciwciałem anty-PD-L1. Posiada natywny region Fc, co umożliwia uzyskanie cytotoksyczności zależnej od przeciwciał, a więc dodatkowo zniszczenie przez limfocyty komórek raka, do których przyłączył się lek [65]. Wstępne wyniki badań klinicznych fazy Ib wykazały, że w grupie chorych z zaawansowanym NSCLC postępującym mimo zastosowania związków platyny, doszło do wystąpienia odpowiedzi na leczenie avelumabem u 22% badanych [70]. W badaniu fazy Ib zastosowano to przeciwciało u chorych z zaawansowanym NSCLC leczonych wcześniej związkami platyny. W grupie 184 pacjentów, u jednego zaobserwowano całkowitą odpowiedź na leczenie, natomiast u 22 wystąpiła odpowiedź częściowa. U 70 badanych doszło do ustabilizowania się choroby, pacjenci pozostają w obserwacji [71].

Inną strategią immunoterapii biernej jest stosowanie przeciwciał blokujących sygnalizację EGFR.

Przeciwciała blokujące sygnalizację EGFR

Cetuximab (Erbix)

Jest to chimeryczne przeciwciało monoklonalne, testowane w zaawansowanym klinicznie NSCLC. Wiąże zewnątrzkomórkową domenę EGFR, blokując przekazanie sygnału [72]. Wstępne wyniki badania klinicznego III fazy, obejmującego 121 chorych z NSCLC, wykazały, że stosowanie tego przeciwciała w połączeniu z chemioterapią w grupie leczonej wcześniej związkami platyny nie jest rekomendowane [73]. Warto jednak zwrócić uwagę na badania w mysim modelu NSCLC z wtórnymi mutacjami powodującymi oporność na leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKIs) skierowanymi przeciw EGFR. Jedną z nich jest substytucja T790M (zamiana treoniny na metioninę w pozycji 790 genu EGFR). Wykazano, że równoczesne użycie inhibitorów kinazy i cetuximabu przywraca odpowiedź na leki grupy TKI u zwierząt z obecną wtórną mutacją [74]. Potwier-

dzenie tej obserwacji u ludzi przyniosłoby nadzieję chorym, u których wystąpienie nowych mutacji przyniosło oporność na TKI, co obecnie stanowi przeciwskazanie do kontynuacji leczenia.

Necitumumab

Jest to kolejne przeciwciało anti-EGFR. W badaniach *in vitro* stwierdzono, że hamuje dalsze etapy szlaku przekaźnictwa sygnału przez receptor EGFR, wpływając na proliferację, różnicowanie, inwazyjność i tworzenie przerzutów przez komórki raka. Ma również potencjał indukowania cytotoksyczności zależnej od przeciwciał [75]. Necitumumab stosowany wraz z chemioterapią (jak gemcytabina i cisplatyna) wydłuża przeżycie całkowite chorych w IV stadium klinicznym płaskonabłonkowego raka płuca w porównaniu z grupą leczoną tylko chemioterapią [3].

Nimotuzumab

Jest to ludzkie przeciwciało anti-EGFR klasy IgG [76]. W badaniu klinicznym I fazy uczestniczyło 12 chorych z zaawansowanym NSCLC po nieskutecznej chemioterapii pierwszego rzutu; u uczestników badania wykazano na komórkach raka ekspresję EGFR. Nimotuzumab podawano we wzrastających dawkach, dodatkowo chorzy otrzymywali docetaksel. Mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 4,4 mies. (u wszystkich pacjentów łącznie). Po uwzględnieniu statusu mutacji w genie EGFR zauważono wyższą medianę u chorych z prawidłowym wariantem genu (mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 1,3 mies. u badanych z mutacjami w genie EGFR, a u chorych z prawidłowym wariantem 4,4 mies.). Natomiast mediana czasu przeżycia wyniosła 21,1 mies. u wszystkich badanych, 21,1 u chorych z mutacjami w genie EGFR oraz 26,4 u chorych z wariantem prawidłowym [77]. W innym badaniu oceniano skuteczność leczenia nimotuzumabem w połączeniu z afatynibem u chorych z zaawansowanym NSCLC z nabytą opornością na gefitynib oraz erlotynib (wszystkie trzy wymienione leki to TKIs dla EGFR). Grupa kontrolna otrzymała sam afatynib. U prawie wszystkich badanych (43 na 44) wystąpiła odpowiedź na leczenie (u 23% odpowiedź częściowa, u 61% stabilizacja choroby). Badanie będzie kontynuowane [78].

Podsumowanie

Immunoterapia raka płuca stwarza obecnie nadzieję na poprawę wskaźników przeżycia u pacjentów z tym nowotworem, a wydanie zgody przez FDA na leczenie nivolumabem i pembrolizumabem świadczy o wstępnych niewątpliwych sukcesach tej strategii terapeutycznej. Mimo pierwszych niepowodzeń i pomimo poglądu o niskiej immunogenności raka płuca, obiecujące wyniki niektórych ba-

dań klinicznych mogą zapowiadać nową erę w leczeniu tego nowotworu – z wykorzystaniem technik immunoterapii. Liczne prowadzone obecnie i planowane badania kliniczne dotyczące omówionych w niniejszej pracy przeciwciał (Tab. 1) wskazują na rosnącą popularność immunoterapii w poszukiwaniu nowych sposobów leczenia raka płuca.

Tabela 1. Badania kliniczne z zakresu immunoterapii bierniej raka płuca (zastosowanie przeciwciał)

Nazwa przeciwciała	Rodzaj przeciwciała	Blokowana cząsteczka	Mechanizm działania	Badania kliniczne w raku płuca	Faza badań klinicznych
Przeciwciała blokujące punkty kontrolne układu odpornościowego					
Ipilimumab	ludzkie	CTLA-4	Blokowanie interakcji CTLA-4 z jego ligandami CD80/CD86	NSCLC	I–III
			SCLC	I–III	
Nivolumab	ludzkie	PD-1	Wiązanie z receptorem PD-1 i blokowanie interakcji z jego inhibitorami (PD-L1 i PD-L2)	NSCLC	I–III
			SCLC	I–III	
Pembrolizumab	humanizowane	PD-1	Blokowanie interakcji PD-1 z PD-L1 i PD-L2	NSCLC	I–IV
			SCLC	I–III	
Atezolizumab	humanizowane	PD-L1	Blokowanie interakcji PD-L1 z receptorami PD-1 i B7.1	NSCLC	I–III
			SCLC	I–III	
Durvalumab	ludzkie	PD-L1	Blokowanie interakcji PD-L1 z PD-1	NSCLC	I–III
			SCLC	I–III	
Avelumab	ludzkie	PD-L1	Wiązanie z PD-L1 i blokowanie jego interakcji z PD-1	NSCLC	I–III
			SCLC	I–II	
Przeciwciała blokujące sygnalizację EGFR					
Cetuximab	chimeryczne	EGFR	Wiązanie zewnątrzkomórkowej domeny EGFR	NSCLC	I–III

Nazwa przeciwciała	Rodzaj przeciwciała	Blokowana cząsteczka	Mechanizm działania	Badania kliniczne w raku płuca	Faza badań klinicznych
Necitumumab	ludzkie	EGFR	Hamowanie cząsteczek szlaku przekąźnictwa sygnału przez receptor EGFR	NSCLC	I–III
Nimotuzumab	ludzkie	EGFR	Wiązanie zewnątrzkomórkowej domeny EGFR i blokowanie przekąźnictwa sygnału przez receptor	NSCLC	I–II

Źródło: opracowanie na podstawie danych dostępnych na stronie ClinicalTrials.gov [79] (stan na dzień 17.08.2017); zaprezentowano informacje o badaniach klinicznych zakończonych, będących w trakcie i planowanych.

Bibliografia

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer statistics, 2016*. CA Cancer J Clin. 2016; 66: 7–30.
2. Ho MY, Tang SJ, Sun KH, et al. *Immunotherapy for lung cancers*. J Biomed Biotechnol. 2011; 2011:250860.
3. Shtivelman E, Hensing T, Simon GR, et al. *Molecular pathways and therapeutic targets in lung cancer*. Oncotarget. 2014; 5: 1392–1433.
4. Went P, Vasei M, Bubendorf L, et al. *Frequent high-level expression of the immunotherapeutic target Ep-CAM in colon, stomach, prostate and lung cancers*. Br J Cancer. 2006; 94: 128–135.
5. Dudley ME, Rosenberg SA. *Adoptive-cell-transfer therapy for the treatment of patients with cancer*. Nat Rev Cancer. 2003; 3: 666–675.
6. Matsumoto K, Leggatt GR, Zhong J, et al. *Impaired antigen presentation and effectiveness of combined active/passive immunotherapy for epithelial tumors*. J Natl Cancer Inst. 2004; 96: 1611–1619.
7. Massarelli E, Papadimitrakopoulou V, Welsh J, et al. *Immunotherapy in lung cancer*. Transl Lung Cancer Res. 2014; 3: 53–63.
8. Kim R, Emi M, Tanabe K. *Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape*. Immunology. 2007; 121: 1–14.
9. O’Reilly E, Tirincsi A, Logue SE, et al. *The Janus face of death receptor signaling during tumor immunoediting*. Front Immunol. 2016; 7: 446.
10. Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, et al. *New insights into cancer immunoediting and its three component phases – elimination, equilibrium and escape*. Curr Opin Immunol. 2014; 27: 16–25.

11. Iclozan C, Antonia S, Chiappori A, et al. *Therapeutic regulation of myeloid-derived suppressor cells and immune response to cancer vaccine in patients with extensive stage small cell lung cancer*. *Cancer Immunol Immunother.* 2013; 62: 909–918.
12. Diaz-Montero CM, Salem ML, Nishimura MI, et al. *Increased circulating myeloid-derived suppressor cells correlate with clinical cancer stage, metastatic tumor burden, and doxorubicin-cyclophosphamide chemotherapy*. *Cancer Immunol Immunother.* 2009; 58: 49–59.
13. Antonia SJ, Mirza N, Fricke I, et al. *Combination of p53 cancer vaccine with chemotherapy in patients with extensive stage small cell lung cancer*. *Clin Cancer Res.* 2006; 12: 878–887.
14. Yang L, Wang L, Zhang Y. *Immunotherapy for lung cancer: advances and prospects*. *Am J Clin Exp Immunol.* 2016; 5: 1–20.
15. Bremnes RM, Dønnem T, Al-Saad S, et al. *The role of tumor stroma in cancer progression and prognosis: emphasis on carcinoma-associated fibroblasts and non-small cell lung cancer*. *J Thorac Oncol.* 2011; 6: 209–217.
16. Yang J, Liao D, Chen C, et al. *Tumor-associated macrophages regulate murine breast cancer stem cells through a novel paracrine EGFR/Stat3/Sox-2 signaling pathway*. *Stem Cells.* 2013; 31: 248–258.
17. Mackiewicz J, Mackiewicz A. *Immunoterapia nowotworów i perspektywy jej rozwoju*. *Współczesna Onkologia.* 2010; 14: 59–71.
18. Neurath MF, Finotto S. *The emerging role of T cell cytokines in non-small cell lung cancer*. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2012; 23: 315–322.
19. Thomas A, Giaccone G. *Why has active immunotherapy not worked in lung cancer?* *Ann Oncol.* 2015; 26: 2213–2220.
20. Sharma S, Yang SC, Zhu L, et al. *Tumor cyclooxygenase-2/prostaglandin E2-dependent promotion of FOXP3 expression and CD4+ CD25+ T regulatory cell activities in lung cancer*. *Cancer Res.* 2005; 65: 5211–5220.
21. Pandolfi F, Cianci R, Pagliari D, et al. *The immune response to tumors as a tool toward immunotherapy*. *Clin Dev Immunol.* 2011; 2011: 894704.
22. Du C, Wang Y. *The immunoregulatory mechanisms of carcinoma for its survival and development*. *J Exp Clin Cancer Res.* 2011; 30: 12.
23. Yie SM, Yang H, Ye SR, et al. *Expression of human leucocyte antigen G (HLA-G) is associated with prognosis in non-small cell lung cancer*. *Lung Cancer.* 2007; 58: 267–274.
24. Dinç Akbulut G, Özkazanç D, Esendağlı G. *Th1 cells in cancer-associated inflammation*. *Turk J Biol.* 2017, 41: 20–30.
25. Prado-Garcia H, Romero-Garcia S, Morales-Fuentes J, et al. *Activation-induced cell death of memory CD8+ T cells from pleural effusion of lung cancer patients is mediated by the type II Fas-induced apoptotic pathway*. *Cancer Immunol Immunother.* 2012; 61: 1065–1080.
26. Kopiński P. *Apoptoza limfocytów pęcherzykowych w wybranych śródmiąższowych chorobach płuc*. Rozprawa habilitacyjna. Wydawnictwo Naukowe UMK, Bydgoszcz 2012.
27. Kopiński P, Przybylski G, Jarzemska A, et al. *Stężenie interferonu gamma (IFN-γ) w płynie z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego w wybranych chorobach śród-*

- mięszszowych płuc – dodatnio skorelowane z wartością stosunku CD4/CD8.* Pol Merkur Lekarski. 2007; 23: 15–21.
28. Niehans GA, Brunner T, Frizelle SP, et al. *Human lung carcinomas express Fas ligand.* Cancer Res. 1997; 57: 1007–1012.
 29. Riella LV, Paterson AM, Sharpe AH, et al. *Role of the PD-1 pathway in the immune response.* Am J Transplant. 2012; 12: 2575–2587.
 30. Swatler J, Kozłowska E. *Immunoterapie nowotworów działające na punkty kontrolne układu odpornościowego.* Postepy Hig Med Dosw (online). 2016; 70: 25–42.
 31. Fife BT, Pauken KE, Eagar TN, et al. *Interactions between PD-1 and PD-L1 promote tolerance by blocking the TCR-induced stop signal.* Nat Immunol. 2009; 10: 1185–1192.
 32. Zou W, Chen L. *Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment.* Nat Rev Immunol. 2008; 8: 467–477.
 33. Zhang Y, Huang S, Gong D, et al. *Programmed death-1 upregulation is correlated with dysfunction of tumor-infiltrating CD8+ T lymphocytes in human non-small cell lung cancer.* Cell Mol Immunol. 2010; 7: 389–395.
 34. Tai X, Van Laethem F, Pobezinsky L, et al. *Basis of CTLA-4 function in regulatory and conventional CD4(+) T cells.* Blood. 2012; 119: 5155–5163.
 35. Selby MJ, Engelhardt JJ, Quigley M, et al. *Anti-CTLA-4 antibodies of IgG2a isotype enhance antitumor activity through reduction of intratumoral regulatory T cells.* Cancer Immunol Res. 2013; 1: 32–42.
 36. Peggs KS, Quezada SA, Korman AJ, et al. *Principles and use of anti-CTLA4 antibody in human cancer immunotherapy.* Curr Opin Immunol. 2006; 18: 206–213.
 37. Pardoll DM. *The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy.* Nat Rev Cancer. 2012; 12: 252–264.
 38. Sporn MB, Roberts AB. *Autocrine growth factors and cancer.* Nature. 1985; 313 (6005): 745–747.
 39. Correale P, Tindara Miano S, Remondo C, et al. *Second-line treatment of non small cell lung cancer by biweekly gemcitabine and docetaxel +/- granulocyte-macrophage colony stimulating factor and low dose aldesleukine.* Cancer Biol Ther. 2009; 8: 497–502.
 40. Ridolfi L, Bertetto O, Santo A, et al. *Chemotherapy with or without low-dose interleukin-2 in advanced non-small cell lung cancer: results from a phase III randomized multicentric trial.* Int J Oncol. 2011; 39: 1011–1017.
 41. Grimm EA, Mazumder A, Zhang HZ, et al. *Lymphokine-activated killer cell phenomenon. Lysis of natural killer-resistant fresh solid tumor cells by interleukin 2-activated autologous human peripheral blood lymphocytes.* J Exp Med. 1982; 155: 1823–1841.
 42. Liu X, Li D, Zhang C, et al. *Treatment of 121 patients with malignant effusion due to advanced lung cancer by intrapleural transfer of autologous or allogeneic LAK cells combined with rIL-2.* Chin Med Sci J. 1993; 8: 186–189.
 43. Colombo F, Barzon L, Franchin E, et al. *Combined HSV-TK/IL-2 gene therapy in patients with recurrent glioblastoma multiforme: biological and clinical results.* Cancer Gene Ther. 2005; 12: 835–848.

44. Skrombolas D, Frelinger JG. *Challenges and developing solutions for increasing the benefits of IL-2 treatment in tumor therapy*. Expert Rev Clin Immunol. 2014; 10: 207–217.
45. Chen L. *Co-inhibitory molecules of the B7-CD28 family in the control of T-cell immunity*. Nat Rev Immunol. 2004; 4: 336–347.
46. Pirker R. *Milestones in the systemic treatment of lung cancer*. Memo 2017; 10: 22–26.
47. U.S. Food & Drug Administration, *FDA approves Yervoy to reduce the risk of melanoma returning after surgery*, <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm469944.htm> [dostęp: 30.10.2017].
48. Cameron F, Whiteside G, Perry C. *Ipilimumab: first global approval*. Drugs. 2011; 71: 1093–1104.
49. Lynch TJ, Bondarenko I, Luft A, et al. *Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study*. J Clin Oncol. 2012; 30: 2046–2054.
50. Fellner C. *Ipilimumab (yervoy) prolongs survival in advanced melanoma: serious side effects and a hefty price tag may limit its use*. P T. 2012; 37: 503–530.
51. Reck M, Luft A, Szczesna A, et al. *Phase III randomized trial of ipilimumab plus etoposide and platinum versus placebo plus etoposide and platinum in extensive-stage small-cell lung cancer*. J Clin Oncol. 2016; 31: 3740–3748
52. Tomasini P, Khobta N, Greillier L, et al. *Ipilimumab: its potential in non-small cell lung cancer*. Ther Adv Med Oncol. 2012; 4: 43–50.
53. Raedler LA. *Opdivo (nivolumab): second PD-1 inhibitor receives FDA approval for unresectable or metastatic melanoma*. Am Health Drug Benefits. 2015; 8: 180–183.
54. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. *Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer*. N Engl J Med. 2012; 366: 2443–2454.
55. Rizvi NA, Mazières J, Planchard D, et al. *Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial*. Lancet Oncol. 2015; 16: 257–265.
56. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. *Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med. 2015; 373: 123–135.
57. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. *Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med. 2015; 373: 1627–1639.
58. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, et al. *First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med. 2017; 376: 2415–2426.
59. 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: 31–41.
60. Gangadhar TC, Salama AK. *Clinical applications of PD-1-based therapy: a focus on pembrolizumab (MK-3475) in the management of melanoma and other tumor types*. Onco Targets Ther. 2015; 8: 929–937.
61. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. *Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med. 2015; 372: 2018–2028.

62. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. *Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial*. Lancet. 2016; 387(10027): 1540–1550.
63. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. *Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med. 2016; 375(19): 1823–1833.
64. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, et al. *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; 17(11): 1497–1508.
65. Chen YM. *Immune checkpoint inhibitors for nonsmall cell lung cancer treatment*. J Chin Med Assoc. 2017; 80: 7–14.
66. Seetharamu N, Preeshagul IR, Sullivan KM. *New PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer – impact of atezolizumab*. Lung Cancer (Auckl). 2017; 8: 67–78.
67. Spira AI, Park K, Mazieres J, et al. *Efficacy, safety and predictive biomarker results from a randomized phase II study comparing MPDL3280A vs docetaxel in 2L/3L NSCLC (POPLAR)*. J Clin Oncol. 2015, 33 (Suppl): abstract 8010.
68. Rizvi NA, Brahmer JR, Ou SHI, et al. *Safety and clinical activity of MEDI4736, an anti-programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) antibody, in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC)*. J Clin Oncol. 2015, 33 (Suppl): abstract 8032.
69. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. *Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med. 2017; 377: 1919–1929.
70. Gulley JL, Spigel D, Kelly K, et al. *Avelumab (MSB0010718C), an anti-PD-L1 antibody, in advanced NSCLC patients: a phase 1b, open-label expansion trial in patients progressing after platinum-based chemotherapy*. J Clin Oncol. 2015, 33 (Suppl): abstract 8034.
71. Gulley JL, Rajan A, Spigel DR, et al. *Avelumab for patients with previously treated metastatic or recurrent non-small-cell lung cancer (JAVELIN Solid Tumor): dose-expansion cohort of a multicentre, open-label, phase 1b trial*. Lancet Oncol. 2017; 18: 599–610.
72. Pirker R, Filipits M. *Cetuximab in non-small-cell lung cancer*. Transl Lung Cancer Res. 2012; 1: 54–60.
73. Kim ES, Neubauer M, Cohn A, et al. *Docetaxel or pemetrexed with or without cetuximab in recurrent or progressive non-small-cell lung cancer after platinum-based therapy: a phase 3, open-label, randomised trial*. Lancet Oncol. 2013; 14: 1326–1336.
74. Martin P, Stewart E, Pham NA, et al. *Cetuximab inhibits T790M-mediated resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor in a lung adenocarcinoma patient-derived xenograft mouse model*. Clin Lung Cancer. 2016; 17: 375–383.e372.
75. Dienstmann R, Taberero J. *Necitumumab, a fully human IgG1 mAb directed against the EGFR for the potential treatment of cancer*. Curr Opin Investig Drugs. 2010; 11: 1434–1441.
76. Fasih A, Fonge H, Cai Z, et al. *¹¹¹In-Bn-DTPA-nimotuzumab with/without modification with nuclear translocation sequence (NLS) peptides: an Auger electron-emitting radioimmunotherapeutic agent for EGFR-positive and trastuzumab (Herceptin)-resistant breast cancer*. Breast Cancer Res Treat. 2012; 135: 189–200.

77. Zhao J, Zhuo M, Wang Z, et al. *A phase I study of nimotuzumab plus docetaxel in chemotherapy-refractory/resistant patients with advanced non-small-cell lung cancer*. Chin J Cancer Res. 2016; 28: 12–18.
78. Lee JY, Sun JM, Lim SH, et al. *A phase Ib/II study of afatinib in combination with nimotuzumab in non-small cell lung cancer patients with acquired resistance to gefitinib or erlotinib*. Clin Cancer Res. 2016; 22: 2139–2145.
79. ClinicalTrials.gov, www.clinicaltrials.gov [dostęp 17.08.2017].

Immunotherapy of lung cancer. Part I: passive immunotherapy

Abstract

Perspectives of immunotherapy in lung cancer were summarized. Due to the low efficacy of conventional treatment, there is an increasing need to introduce new, promising therapeutic tools in disease management. Adaptive and passive immunotherapy are both used in lung cancer. In brief, the rationale of this strategy is to oppose the carcinoma immune escape mechanisms associated with tumour immunoediting. Herein, the attention was focused on monoclonal antibodies currently applied in lung cancer, usually as adjuvant therapy in advanced stages of the disease. Their targets are preferentially the immune check-points, i.e. CTLA-4, as well as PD-1/PD-L1 molecules. The preliminary results of clinical trials with the use of monoclonal antibodies such as ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab, avelumab, cetuximab, necitumumab and nimotuzumab were described.

Key words: lung cancer, immunotherapy, immune check-points, monoclonal antibodies