

Súčasné možnosti imunoterapie v liečbe malígneho melanómu

MUDr. Iveta Andrezálová Vochyanová

Klinika klinickej onkológie, Národný onkologický ústav, Bratislava

Aj keď incidencia malígneho melanómu stúpa, väčšina prípadov je diagnostikovaná v skorom štádiu. Väčšina pacientov s III. C. a IV. štádiom ochorenia vyžaduje systémovú liečbu. Prístupy, ktoré potvrdili významný klinický benefit pre pacientov s metastatickým ochorením u vhodného pacienta, zahŕňajú imunoterapiu s použitím ipilimumabu, nivolumabu alebo pembrolizumabu. BRAF a MEK inhibítory sú účinné lieky, ktoré v monoterapii alebo v kombinácii u pacientov, ktorých tumor má V600 mutáciu v BRAF géne, predlžujú prežívanie pacientov v porovnaní s chemoterapiou. Tieto lieky zlepšujú prežívanie. Cytotoxická chemoterapia nemá stanovenú úlohu v iníciaľnom manažmente pacientov s pokročilým melanómom.

Kľúčové slová: malígný melanóm, liečba, BRAF inhibítor, MEK inhibítor, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, chemoterapia

Current possibilities of immunotherapy in the treatment of malignant melanoma

Although the incidence of malignant melanoma is increasing, in most cases it is diagnosed at the early stage. In the majority of patients with stage IIIC and IV disease a systematic treatment is required. Approaches that have been shown to provide clinically important benefit for patients with metastatic melanoma in appropriately selected patients include immunotherapy with ipilimumab, nivolumab or pembrolizumab. BRAF and MEK inhibitors are approved agents that, as monotherapy or as combination, have been associated with survival advantage as compared chemotherapy in patients whose tumors contain a V600 mutation in the BRAF gene. These drugs improve survival. Chemotherapy does not have an established role in the initial management of patients with advanced melanoma.

Key words: malignant melanoma, treatment, BRAF inhibitor, MEK inhibitor, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, chemotherapy

Onkológia (Bratisl.), 2016; roč. 11(4): 209–214

Úvod

Malígný melanóm tvorí 5 % zo všetkých nádorov u mužov i žien. Spôsobuje až 90 % mortality na kožné nádory. Metastatické ochorenie má nepriaznivý priebeh, medián prežívania bol 6 – 9 mesiacov a 5 rokov preživalo 5 – 10 % pacientov. Najvyšší medián výskytu je vo veku okolo 54 rokov, ale počet ochorení stúpa v skupine osôb medzi 25. – 35. rokom života. Optimálna systémová liečba nie je jednoznačne daná, ale vďaka postupnému vývoju poznania máme k dispozícii imunoterapiu, cieľenú liečbu a systémovú chemoterapiu. Významné uplatnenie v liečbe pacientov s metastatickým melanómom má imunoterapia s použitím ipilimumabu, nivolumabu alebo pembrolizumabu. Ďalším pokrokom je cieľená liečba BRAF a MEK inhibítormi u pacientov s metastatickým melanómom, ktorý má V600 mutáciu v BRAF géne.

Imunoterapia malígneho melanómu použitím cytokínu interferónu alfa (INF alfa) a neskôr interleukínu 2 (IL-2) má svoje počiatky v minulom storočí. Nádorové vakcíny sú málo účinné v liečbe malígneho melanómu. Od 2011 sa začínajú používať monoklonové protilátky, ktoré spôsobujú moduláciu imunitného systému. Sú to inhibítory kontrolných bodov imunitnej reakcie organizmu na nádorové bunky melanómu. Ipilimumab je inhibítor antigénu CTLA-4 (anti-gén-4 cytotoxického T-lymfocyty – cytotoxic T

lymphocyte associated antigen-4). Druhou skupinou inhibítorov kontrolných bodov sú nivolumab a pembrolizumab. Tieto PD-1 inhibítory blokujú kontrolné body programovej bunkovej smrti PD-1 (programmed cell death 1), konkrétne receptor PD-1. Ďalšie inhibítory kontrolných bodov programovej bunkovej smrti PD-1 blokujú ligandy PDL-1 alebo PDL-2 (programmed cell death ligand 1 and programmed cell death ligand 2). Každý z uvedených liekov má iný mechanizmus účinku. Tieto monoklonové protilátky sú považované za prelomové lieky v imunoterapii. Imunoterapia je účinná u pacientov bez ohľadu na prítomnosť mutácie V600 v BRAF géne v nádorovej bunke.

Imunoterapia inhibítormi kontrolných bodov

Monoklonové protilátky, ktoré sa používajú v liečbe metastatického malígneho melanómu, spôsobia moduláciu imunitného systému. Tieto lieky potlačia imunosupresiu navodenú nádorovým bujením a navodia dlhotrvajúcu odpoveď (1).

Ipilimumab

Ipilimumab je plne humánna monoklonová IgG1 protilátka proti receptoru na povrchu cytotoxických T-lymfocytov – CTLA-4 (anti-gén-4 cytotoxického T-lymfocyty – cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4). CTLA-4

receptor exprimuje lymfocyt a zodpovedá za zníženie imunitnú odpoveď organizmu. Receptor pôsobí tak, že inhibuje aktiváciu nádorovo špecifických T-lymfocytov, zastaví ich proliferáciu, a tak oslabí odpoveď imunitného systému proti nádorovej bunke. Ďalšie lymfocyty, ktoré sa podieľajú na imunitnej odpovedi organizmu, sú regulačné T-lymfocyty (T reg) a pomocné CD4+ T-lymfocyty (T hel). T helperové lymfocyty indukujú zápal a priťahujú iné imunitné bunky do nádorového mikroprostredia s cieľom eliminovať nádorové bunky. T reg lymfocyty majú imunosupresívny účinok na imunitnú odpoveď. Obe skupiny lymfocytov exprimujú CTLA-4 receptor. Aktivovanie bunkovej imunity sa začína, keď T-lymfocyt rozozná peptidové fragmenty intracelulárnych proteínov na antigén prezentujúcich bunkách (APCs – antigen presenting cells). Tieto pohltené nádorové antigény rozštiepi, spracuje a vystaví na povrchu v komplexe s MHC molekulami I. a II. triedy. Efektorový cytotoxický T-lymfocyt (CD 8+) sa naviaže na tieto špecifické antigény. Aktivácia cytotoxického T-lymfocyty potrebuje nielen prvý signál, ale aj druhý, nazývaný kostimulačný signál, ktorý akoby prvý signál potvrdil. Kostimulačný receptor T-lymfocyty je CD28 s ligandom B7-1/B7-2 (CD80/CD86). Medzi inhibičný kostimulačný receptor patrí CTLA-4 receptor na T-lymfocyte a ligand B7 na strane antigén prezentujúcich buniek. CTLA-4

receptor na T-lymfocyte slúži ako fyziologický „inhibitor“ aktivovaného imunitného systému. Ak sa na CTLA-4 naviaže anti-CTLA-4 monoklonová protilátka, ipilimumab alebo tremelimumab, zastaví kostimulačnú inhibičnú signálnu dráhu a vznikne nádorovo špecifický cytotoxický T-lymfocyt (CTL). Tento CTL rozpoznáva a zabíja nádorové bunky už bez pomoci kostimulátorov.

Ipilimumab je súčasťou imunoterapie malígneho melanómu. Kľúčové sú výsledky dvoch štúdií fázy III. Hodi v roku 2010 publikoval výsledky štúdie fázy III MDX010-020, ktorá porovnávala účinnosť ipilimumabu 3 mg/kg v kombinácii s proteínovou vakcínou gp-100 (glycoprotein 100 melanoma antigen vaccine), samotného ipilimumabu 3 mg/kg alebo samotnej gp-100 u pacientov s metastatickým melanómom progredujúcim na inej systémovej liečbe (2). Druhá štúdia fázy III CA184-024 sledovala účinok ipilimumabu + dakarbazínu v porovnaní s placebo a dakarbazínom u neliečených pacientov. Pacienti s neresekabilným alebo metastatickým melanómom liečení ipilimumabom 10 mg/kg + dakarbazínom (DTIC) v prvej línii preživali štatisticky signifikantne dlhšie ako pacienti liečení dakarbazínom (mOS 11,2 verus 9,1 mesiaca). Jeden rok preživalo 47 % pacientov, dva roky 28,5 % pacientov, tri roky prežíva 20,8 % pacientov liečených DTIC + ipilimumabom. U pacientov liečených DTIC 1-, 2-, 3-ročné prežívanie bolo 36 %, 18 %, 8 % (3). Ipilimumab v dávke 10 mg/kg podaný 1., 4., 7. a 10. týždeň spôsoboval závažnú imunitou podmienenú toxicitu stupňa 3 a 4 spôsobenú abnormálnou imunitnou reakciou organizmu – irAE (imunne related adverse events). Až 30 % pacientov malo hnačky a kolitídu, kožnú toxicitu, hepatotoxicitu. Ipilimumab spôsobil endokrinopatie, najmä hypotyreózu, insuficienciu nadobličiek, hypofyritídu a hypopituitarizmus.

Ipilimumab dokáže priaznivo modulovať bunkovú imunitnú odpoveď organizmu a zdvojnásobuje prežívanie pacientov s metastatickým melanómom v porovnaní s inou systémovou liečbou. Až 5 rokov prežíva 18 % pacientov iniciálne liečených ipilimumabom a 8 % pacientov dakarbazínom (4). Zo skupiny pacientov liečených IPI v prvej línii prežíva 3 roky 20 – 26 % a 5 rokov 18 % pacientov a približne 18 % pacientov môže prežívať až 10 rokov. Tieto údaje máme k dispozícii z analýzy výsledkov štúdií fázy II a fázy III, ktorá hodnotila účinok ipilimumabu u pacientov s malígnym melanómom za najdlhšie obdobie sledovania, teda viac ako 5 rokov (5). Tento liek predlžuje prežívanie pacientov s metastatickým melanómom bez ohľadu na mutačný stav tumoru, ale potrebuje dlhší čas na dosiahnutie účinnej imunitnej odpovede. Je vhodný pre pa-

cienta s malým rozsahom ochorenia a dobrým výkonnostným stavom. Navyše, počas liečby sa môže u pacienta objaviť nová lézia alebo sa prechodne zhorší pôvodný klinický nález. Nová lézia nie je jednoznačnou známkou progresie ochorenia a pacient nemusí hneď prerušiť liečbu. Vyhodnotenie liečebnej odpovede sa opakuje po viac ako 4 týždňoch od posledného vyšetrenia s cieľom posúdiť, či skutočne došlo k progresii ochorenia. U pacientov liečených imunoterapiou hodnotíme liečebnú odpoveď podľa nových kritérií IRR (imunne related response) RECIST 1.1. (tabuľka 1). V klinickej praxi pacienti dostanú 3 mg/kg ipilimumabu i. v. 1., 3., 7. a 10. týždeň liečby. Schémy podania ipilimumabu sú rôzne, pacienti môžu dostať udržiavaciu liečbu ipilimumabom alebo opäť začať liečbu pri progresii ochorenia. Medzi najčastejšie neskoršie závažné nežiaduce účinky patrí najmä kožná toxicita.

Tremelimumab

Druhá humánna monoklonová protilátka anti-CTLA-4 v randomizovanej štúdii fázy III nepreukázala prínos u pacientov s metastatickým malígnym melanómom. Pacienti nepreživali dlhšie, ak užívali tremelimumab v porovnaní s pacientmi liečenými chemoterapiou. U podskupiny pacientov, ktorí odpovedali na tremelimumab, liečebná odpoveď trvala dlhšie (6).

Inhibitory PD-1: nivolumab a pembrolizumab

Receptor PD-1 (proteín 1 programovanej bunkovej smrti – programmed cell death 1) je zodpovedný za zníženie imunitnú odpoveď. Inhibičný receptor PD-1 (CD279) sa nachádza na aktivovaných T-lymfocytoch, B-lymfocytoch a myeloidných bunkách v organizme. Ligandy molekuly PD-1 sú PDL-1 (CD274) a 2 (CD273). Vyskytujú sa na povrchu dendritických buniek, makrofágov, T buniek a B buniek a na niektorých nádoroch. PD-1 receptor je ďalší z receptorov, ktorý ovplyvňuje kostimulačnú dráhu. Keď sa inhibičný receptor PD-1 naviaže na svoj ligand (často prítomný aj na nádorovej bunke), spôsobí apoptotickú smrť lymfocytu a potláča imunitnú odpoveď organizmu v tkanivách a v nádorovom mikroprostredí. Monoklonové protilátky anti-PD-1 pembrolizumab alebo nivolumab sa naviažu na PD-1 receptor a zablokujú kostimulačnú signálnu dráhu, ktorá bráni proliferácii a diferenciácii nádorovo špecifických cytotoxických T-lymfocytov. Následne T-lymfocyty spustia efektívnu odpoveď imunitného systému organizmu.

Z pacientov liečených inhibítormi anti-CTLA-4 odpovedá na liečbu menej ako 20 %. Inhibitory PD-1 zvyšujú liečebnú odpoveď u pa-

Tabuľka 1. Kritériá hodnotenia imunitou navodenej liečebnej odpovede pri malígnom melanóme sú nasledovné: IRR RECIST 1.1 kritériá

Kompletná remisia: Kompletné vymiznutie všetkých merateľných lézií bez objavenia sa novej lézie. Kompletná remisia má byť potvrdená druhým kontrolným vyšetrením, ktoré treba realizovať po viac ako štyroch týždňoch od prvého hodnotenia liečebnej odpovede.

Parciálna remisia: Zmenšenie merateľných lézií bez objavenia sa novej lézie o $\geq 50\%$, ktoré musí byť potvrdené druhým vyšetrením po $\geq$ štyroch týždňoch. Do tejto skupiny môže patriť aj pacient s progresiou niektorých lézií alebo objavením sa nových lézií, ktoré po časovom odstupe pri kontrolnom vyšetrení regredovali.

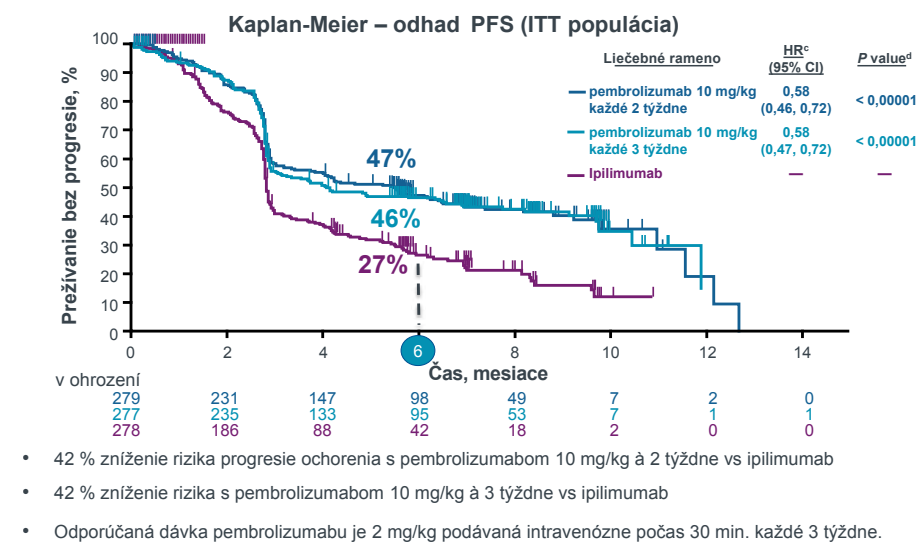
Stabilizácia ochorenia: Liečebná odpoveď, ktorá nespĺňa kritériá na parciálnu alebo kompletnú remisiu, ale pacient nemá progresiu ochorenia.

Progresia ochorenia: Zväčšenie tumoru o $\geq 25\%$ alebo objavenie sa nových lézií alebo zväčšenie lézií v porovnaní s predchádzajúcou regresiou ochorenia. Výsledok musí byť potvrdený druhým následným vyšetrením po $\geq$ štyroch týždňoch od vyšetrenia, ktoré hodnotilo liečebnú odpoveď ako progresiu ochorenia.

cientov s metastatickým melanómom na 30 – 40 % a trvanie liečebnej odpovede je neočakávane dlhšie. Tieto výsledky potvrdzujú viaceré štúdie fázy II a fázy III s nivolumabom a štúdie F II a F III s pembrolizumabom.

Nivolumab je humánna monoklonová IgG4 protilátka proti PD-1. Význam lieku v imunoterapii metastatického melanómu potvrdili výsledky štúdie fázy I a II a tri štúdie fázy III. Štúdia fázy III CheckMate 037 porovnávala účinok nivolumabu s chemoterapiou u 405 pacientov s metastatickým alebo neresekabilným melanómom. Pacienti pred zaradením do štúdie dostali ipilimumab a pacienti s BRAF mutovaným melanómom BRAF inhibítom. Najčastejšou podanou chemoterapiou bol dakarbazín (DTIC) alebo karboplatina s paklitaxelom. Nivolumab (NIVO) navodil vyššiu liečebnú odpoveď v porovnaní s chemoterapiou u pacientov s neresekabilným III. C alebo metastatickým malígnym melanómom, ktorí boli refraktéri na ipilimumab a BRAF inhibítom (32 % verus 10 %). Dôležitá informácia je, že v čase hodnotenia štúdie pretrvávala liečebná odpoveď u pacientov odpovedajúcich na NIVO, ale u pacientov liečených chemoterapiou bol medián trvania odpovede 3,5 mesiaca. Na liečbu odpovedali pacienti liečení BRAF inhibítom v minulosti (RR 23 % pacientov) ako aj ipilimumabom. Interim analýza bola robená u 167 pacientov po ≥ 6 mesiacoch sledovania (7). V roku 2015 Caroline Robert uvádza výsledky druhej štúdie fázy III CheckMate 066, ktorá

Graf 1. Klinická štúdia FÁZY III KEYNOTE 006 a medián času do progresie ochorenia (PFS) u pacientov s neresekabilným alebo metastatickým melanómom



porovnáva nivolumab 3 mg/kg každé dva týždne s dakarbazínom (DTIC) 1 000 mg/m² i. v. každé tri týždne u neliečených pacientov s metastatickým melanómom bez BRAF mutácie. Nivolumab predĺžil celkové prežívania (OS) a prežívania bez progresie ochorenia (PFS). Nivolumab znížil riziko úmrtia o 58 % a medián OS pacientov liečených NIVO nebol dosiahnutý. Pretože nebolo možné posúdiť medián OS, účinnosť liekov bola porovnaná podľa počtu pacientov prežívajúcich jeden rok. Jeden rok prežilo 73 % pacientov liečených NIVO a 42 % pacientov, ktorí dostali DTIC. Liečebná odpoveď bola vyššia u pacientov liečených nivolumabom (NIVO 40 % verus 13,9 % DTIC). Nivolumab predĺžil medián času do progresie v porovnaní s DTIC (5,1 verus 2,2 mesiaca) (8). Nežiaduce účinky boli časté. Z pacientov liečených NIVO malo 20 % slabosť, 17 % pruritus a 16 % nauzeu, zatiaľ čo DTIC spôsobil najmä gastrointestinálnu a hematologickú toxicitu. Závažné imunitou navodené nežiaduce účinky sa vyskytli u 20 % pacientov, ale stupeň 4 malo len 1 % pacientov, najmä hnačky. Pneumonitída je najzávažnejší nežiaduci účinok. Toxicita sa prejavuje počas prvých 6 mesiacoch terapie. Zdá sa, že expresia ligandu PDL-1 na melanómových bunkách neovplyvňuje účinok nivolumabu.

Nivolumab zlepšuje prežívania pacientov s metastatickým melanómom bez BRAF mutácie v porovnaní s inou systémovou liečbou, až 42 % pacientov prežije tri roky. Liečebná odpoveď 40 % na nivolumab je nezvyčajne vysoká v porovnaní s liečbou inými monoklonovými protilátkami.

Pembrolizumab je druhá monoklonová IgG 4 protilátka, ktorá patrí do skupiny PD-1 inhibítorov. Jeho bezpečnosť a účinnosť potvrdili výsledky štúdie KEYNOTE 002. Pembrolizumab je účin-

nejší v porovnaní s chemoterapiou u pacientov s metastatickým alebo neresekabilným malígnym melanómom refraktérnym na ipilimumab alebo melanómom refraktérnym na BRAF a MEK inhibítor bez ohľadu na status BRAF onkogénu a expresiu PDL-1 ligandu v nádore. Štúdia fázy II KEYNOTE 002 porovnala účinok pembrolizumabu v dávke 10 mg/kg i. v. každé tri týždne, pembrolizumabu 2 mg/kg i. v. každé tri týždne verus chemoterapiu, podľa výberu skúšajúcich lekárov. Pembrolizumab signifikantne predĺžil čas do progresie ochorenia v porovnaní s chemoterapiou: v dávke 10 mg/kg znížil riziko progresie ochorenia o 50 % a v dávke 2 mg/kg o 43 % v porovnaní s chemoterapiou počas 9 mesiacov sledovania. Na liečbu pembrolizumabom v dávke 10 mg/kg odpovedalo 26 %, v dávke 2 mg/kg 21 % pacientov a na chemoterapiu len 4 % (7, 8). Zo štúdie vyplýva, že expresia ligandu PDL-1 nemá vplyv na liečebnú odpoveď, ako aj na trvanie času do progresie. Toxicita pembrolizumabu je nízka, len 11 – 14 % malo závažnú toxicitu (G3 – G5), najmä hepatálnu toxicitu, hypofyritídu, pneumonitídu. Tieto výsledky boli podkladom na realizáciu klinickej štúdie F III KEYNOTE 006. Účinok pembrolizumabu sa porovnával s ipilimumabom u nepredliečených pacientov s metastatickým alebo neresekabilným malígnym melanómom. V štúdii fázy III KEYNOTE 006 pacienti dostali buď 10 mg/kg pembrolizumabu i. v. každé tri alebo dva týždne alebo ipilimumab v 4 dávkach 3 mg/kg i. v. každé tri týždne. Pembrolizumab znížil riziko progresie ochorenia počas 6 mesiacov o 43 %. Medián PFS po 6 mesiacoch bol 46 – 47 % pacientov liečených pembrolizumabom verus 27 % pacientov liečených ipilimumabom (graf 1). Liečebná odpoveď bola vyššia u pacientov liečených pembrolizu-

mabom v porovnaní s ipilimumabom (34 % verus 12 %) (9). Podľa predbežných analýz sa odhaduje, že jeden rok prežije 68 % (PEM 10 mg/kg každé tri týždne), 74 % pacientov (PEM 10 mg/kg každé dva týždne) liečených pembrolizumabom a 58 % pacientov liečených ipilimumabom (10).

V štúdii KEYNOTE 002 nebol pozorovaný významný rozdiel v účinnosti pembrolizumabu v dávke 2 a 10 mg/kg v 3-týždňových intervaloch a 10 mg/kg 2- alebo 3-týždňových intervaloch. Vďaka týmto výsledkom sa v klinickej praxi používa PEM v dávke 2 mg/kg v 3-týždňových intervaloch.

Nežiaduce účinky sú zvyčajne podmienené zvýšenou aktivitou imunitného systému. Najčastejšie je pozorovaná kolitída, hepatitída, hypofyritída, nefritída, hypertyreoidizmus alebo hypotyreoidizmus a pneumonitída. V porovnaní s nivolumabom len 6 % pacientov ukončilo liečbu pre toxicitu.

Kombinovaná liečba inhibítormi kontrolných bodov imunitnej reakcie organizmu

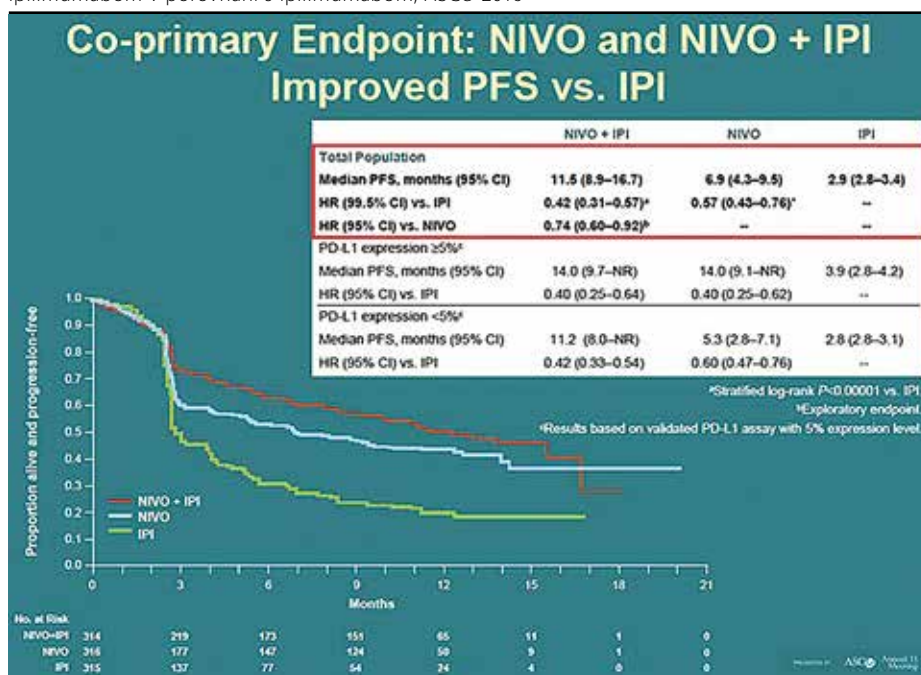
Účinnosť inhibítorov PD-1 je vysoká, ale kombinácie monoklonových protilátok PD-1 a anti-CTLA-4 by mohla mať synergický účinok a zvýšiť liečebnú odpoveď, pretože by cielene blokovala dva receptory ovplyvňujúce imunitnú odpoveď organizmu. Kombinovaná liečba nivolumabom a ipilimumabom spúšťa účinnú protinádorovú imunitnú reakciu. Výsledky štúdie ChekMate 067 potvrdzujú významne vyššiu účinnosť kombinovanej imunoterapie ipilimumabom (IPI) + nivolumabom (NIVO) oproti monoterapii nivolumabom alebo ipilimumabom u pacientov s metastatickým alebo neresekabilným malígnym melanómom (graf 2). Do štúdie bolo zaradených 945 pacientov s BRAF wild type alebo BRAF mutovaným melanómom, ktorí boli randomizovaní do troch ramien na liečbu IPI + NIVO, samotným nivolumabom a samotným ipilimumabom. Primárnym cieľom štúdie bolo zhodnotiť celkové prežívania a čas do progresie ochorenia. Medián času do progresie (PFS) bol najdlhší pri kombinácii liekov. Medián PFS s ipilimumabom + nivolumabom (IPI + NIVO) je 11,5 mesiaca oproti nivolumabom 6,9 mesiaca a ipilimumabom 2,9 mesiaca. Liečebná odpoveď bola najvyššia pri podaní kombinácie liekov 57,6 %, nivolumabom 43,7 % a najnižšia u pacientov 14 % liečených ipilimumabom. Nivolumab + ipilimumab redukoval riziko progresie ochorenia alebo úmrtia o 58 % v porovnaní s ipilimumabom. Nivolumab redukoval riziko progresie ochorenia o 43 % v porovnaní s IPI (ChekMate 067). Pre

závažné nežiaduce účinky 55 % pacientov ukončilo liečbu kombináciou, 16 % pacientov nivolumabom a 27 % ipilimumabom. Najčastejšími závažnými nežiaducimi účinkami boli kolitída, hepatitída, pneumonitída, pyrexia a únava (11). Zhodnotiť medián celkového prežívania je predčasné, pretože sledovanie pacientov je zatiaľ krátke. Aktuálnu analýzu štúdie CheckMate 067 po 18 mesiacoch sledovania prezentoval v roku 2016 na kongrese ASCO (American Society of Clinical Oncology) doktor Wolchok (graf 2). Na druhej strane, 18 mesiacov prežilo 46 % liečených NIVO + IPI, 39 % liečených NIVO a 14 % pacientov, ktorí dostali ipilimumab (tabuľka 2). V čase uvedenej analýzy štúdie bol medián trvania odpovede u pacientov liečených kombináciou 13 mesiacov. U pacientov liečených NIVO bol medián trvania liečebnej odpovede lepší v porovnaní s ipilimumabom (11,7 verus 6,9 mesiaca). Kombinácia NIVO + IPI alebo monoterapia nivolumabom bola účinnejšia v porovnaní s ipilimumabom (57,6 % s kombináciou, 43,7 % nivolumabom a 19 % ipilimumabom). Súčasťou štúdie bolo zhodnotiť vplyv expresie PDL-1, expresie BRAF mutácie a štádia ochorenia na liečbu. Primárne autori porovnali kombináciu a monoterapiu NIVO s ipilimumabom. Expresia ligandu 1 v melanóme mala najväčší vplyv na efektívnosť liečby. Pacienti s melanómom s expresiou $\geq 5\%$ 1 mali medián PFS 14 mesiacov, ak dostali kombináciu alebo nivolumab. Pacienti, ktorí dostali ipilimumab, mali medián PFS 3,9 mesiaca. Pacienti s melanómom s 1 expresiou $< 5\%$ prežili bez progresie ochorenia kratšie v porovnaní s pacientmi s melanómom $\geq 5\%$ 1 expresiou. Medián PFS bol 11,2 mesiaca pri podaní kombinácie NIVO + IPI v porovnaní s 5,3 mesiaca monoterapie nivolumabom a 2,8 mesiaca s monoterapiou ipilimumabom. Na záver Wolchok upozornil, že aj napriek rozdielu v účinnosti liečby podľa expresie 1 v melanóme, kombinácia NIVO + IPI a monoterapia nivolumabom je lepšia ako liečba ipilimumabom (12).

Očakávajú sa výsledky štúdií, ktoré porovnávajú účinnosť a bezpečnosť kombinovanej liečby pembrolizumabom a ipilimumabom. Prebieha niekoľko štúdií skúmajúcich účinok nových liekov inhibítorov anti- 1 a anti- 2.

V súčasnosti vieme, že imunoterapia navodí dlhodobú liečebnú odpoveď u skupiny pacientov s metastatickým melanómom bez ohľadu na stav BRAF onkogénu v nádorovej bunke. Na druhej strane, BRAF inhibítor je účinný len u pacientov s BRAF mutáciou. Spôsobuje rýchly nástup účinku a vyššiu liečebnú odpoveď, ktorá trvá kratšie v porovnaní s imunoterapiou.

Graf 2. Klinická štúdia FÁZY III CheckMate 067 a medián času do progresie ochorenia u pacientov s neresekabilným alebo metastatickým melanómom liečených nivolumabom a nivolumabom + ipilimumabom v porovnaní s ipilimumabom, ASCO 2016



Vysvetlivky: endpoint – záverečný cieľ, NIVO – nivolumab, IPI – ipilimumab, improved – zlepšenie, HR – hazard ratio, months – mesiace, proportion alive and progression-free – podiel prežívajúcich bez progresie ochorenia (Analýza melanómov s $\geq 5\%$ 1 expresiou)

Onkolytická imunoterapia

T-VEC – talimogén laherparepvek je oslabený vírus herpes simplex 1 (HSV-1) získaný funkčnou deléciou dvoch génov a vložením kódujúcej sekvencie pre faktor stimulujúci ľudské kolónie granulocytov a makrofágov (GM-CSF). Talimogén laherparepvek bol modifikovaný tak, aby sa replikoval vnútri nádorov a produkoval imunostimulačný proteín GM-CSF. Spôsobuje odumretie nádorových buniek a uvoľnenie antigénu pochádzajúcich z nádoru. Predpokladá sa, že spolu s GM-CSF bude podporovať systémovú protinádorovú imunitnú reakciu a odpoveď efektorových T-lymfocytov. Imlygic Talimogén laherparepvek je indikovaný pacientom s neresekabilným melanómom, ktorí nemajú metastatické postihnutie viscerálnych orgánov, mozgu a kostí. Imlygic sa aplikuje priamo do najväčšej a následne do ďalších kožných, podkožných lézií a lymfatických uzlín. Začiatočná dávka je 4 ml v koncentrácii 10 6 (1 milión) PFU/ml, nasledujú ďalšie dávky v koncentrácii 10 8 PFU/ml. Výsledky štúdie F III potvrdili, že Imlygic v porovnaní s GM-CSF predlžuje trvalú liečebnú odpoveď. Trvalú odpoveď malo 16 % pacientov liečených Imlygicom a 2,1 % liečených GM-CSF. Pacienti liečení Imlygicom prežili 23 mesiacov a liečení GM-CSF 19 mesiacov. T-VEC spôsobuje najčastejšie infekcie v mieste incízie, celulitídu, orálny herpes, sekundárne benigne a maligne nádory, napríklad plazmocytóm a flu-like syndróm. Má gastrointestinálnu toxicitu a neuromuskulárnu toxicitu (13).

Adjuvantná imunoterapia malígneho melanómu

Interferón alfa a pegylovaný interferón alfa predlžujú čas do recidívy ochorenia, ale menej celkové prežívanie pacientov s vysokorizikovým melanómom III. štádia. Riziko recidívy malígneho melanómu závisí od primárneho tumoru a nálezů v lymfatických uzlinách. Vysoké riziko recidívy ochorenia má melanóm s hĺbkou invázie ≥ 4 mm, so zvýšeným počtom mitóz a ulceráciou v tumore. Ďalším faktorom, ktorý zvyšuje riziko recidívy ochorenia, je metastatické postihnutie lymfatických uzlín.

Podľa posledných metaanalýz 14 štúdií s 8 122 pacientmi interferón predlžil prežívanie bez recidívy ochorenia (HR pre recidívu 0,82), ale jeho vplyv na prežívanie bol HR 0,89. Liečba interferónom trvá rok a je sprevádzaná závažnou toxicitou. Najväčší prínos má vysokodávkovaný interferón.

K dispozícii máme výsledky štúdie EORTC 18071 porovnávajúcej význam adjuvantnej liečby ipilimumabu (IPI) v dávke 10 mg/kg v štyroch dávkach a následne 10 mg/kg každé tri mesiace tri roky verus placebo u pacientov s melanómom s vysokým rizikom recidívy ochorenia v III. štádiu. Počas 27-mesačného sledovania bol zlepšený čas do recidívy ochorenia (27 mesiacov bez recidívy ochorenia 46,5 % IPI verus 34,8 % placebo). Na podklade uvedenej štúdie v 2015 FDA schválila ipilimumab v adjuvantnej liečbe pacientov s melanómom v III. štádiu ochorenia (14).

Tabuľka 2. Imunoterapia malígneho melanómu a výsledky niektorých klinických štúdií

Inhibitor	Liek	Fáza štúdie	Režim	Počet pacientov	Primárny cieľ	Výsledok
CTLA-4	ipilimumab	III. 2. línia	IPI 3 mg/kg + pg100 verus IPI verus pg100	674	OS	medián OS 10,1 verus 10,1 verus 6,4 mesiaca HR = 0,66 p = 0,003
CTLA-4	ipilimumab	III 1. línia	IPI 10 mg/kg + DTIC verus DTIC	502	OS	medián OS 11,2 (IPI + DTIC) verus 9,1 mesiaca (DTIC) HR 0,72 p < 0,001
PD-1	nivolumab	III 1. línia	NIVO 3 mg/kg vs DTIC	418	OS	medián OS 1 rok 72,9 % verus 42,1 % 1 rok HR 0,42 p < 0,001
PD-1	pembrolizumab	III 2. línia neliečený ipilimumabom	PEMBRO 10 mg/kg à 3 týždne verus PEMBRO 10 mg/kg à 2 týždne verus IPI 3 mg/kg à 3 týždne x 4	834	PFS, OS	medián PFS za 6 mesiacov 47 % PEM à 3 týždne verus PEM à 2 týždne 46 % verus IPI 27 % HR = 0,58 p < 0,0001
CTLA-4 + PD-1 Verus monoterapia	nivolumab + ipilimumab verus nivolumab verus ipilimumab	III 1. línia	NIVO + IPI verus NIVO verus IPI	945	OS, PFS	medián PFS 11,5 mesiaca (NIVO + IPI) verus 6,9 mesiaca (NIVO) verus 2,9 mesiaca IPI medián OS 18 mesiaca 46 % verus 39 % verus 14 %

Tabuľka 3. Adjuvantná imunoterapia malígneho melanómu a prebiehajúce štúdie

Štúdia	N	Režim	Primárny cieľ RFS
EORTC 18071 FIII	951	ipilimumab (10 mg/kg à 3 týždne) 4 x, à 3 mesiace 3 roky verus placebo	medián RFS: 26 mesiacov (IPI) 46,5 % verus 17 mesiacov (placebo) 34,8 % HR 0,75, 50 % pacientov ukončilo liečbu pre toxickú
ECOG 1609 FIII	1500	ipilimumab 10 mg/kg (à 3 týždne x 4, à 3 mesiace x 4) verus IPI 3 mg/kg (identická schéma) verus High dose IFN	medián RFS a OS Nábor ukončený 2014, výsledky sa očakávajú

Či je ipilimumab účinnejší ako interferón alfa, je predmetom štúdie F III ECOG 1609. U pacientov s III. alebo IV. štádiom po kompletnej resekcii je porovnávaný ipilimumab v dávke 10 mg/kg alebo 3 mg/kg s vysokodávkovaným interferénom alfa (tabuľka 3) (13). V súčasnosti je zrejme, že:

- Vyšetrenie sentinelových lymfatických uzlín je optimálne pri stanovení štádia ochorenia.
- Operačné odstránenie primárneho tumoru môže byť kuratívne. Operačné odstránenie lokálnej recidívy melanómu môže byť kurabilné. Pre vybratú skupinu pacientov s oligometastatickým ochorením môže byť metastazektómia kuratívnou liečbou.
- Adjuvantná liečba interferénom nemá jednoznačné a jednotné výsledky v klinických štúdiách, ale je jediným liekom používaným v klinickej praxi. Interferón predlžuje čas do recidívy ochorenia a časti pacientov prežívanie. Pegylovaný interferón sa používa zriedkavo.
- Význam adjuvantnej liečby inhibítormi kontrolných bodov – CTLA-4 inhibítor a PD-1 inhibítor – je predmetom klinických štúdií.

- Význam adjuvantnej liečby BRAF inhibítormi pri melanómoch s BRAF mutáciou je predmetom klinických štúdií.

- Ipilimumab predlžuje čas do recidívy ochorenia, ale informácie o jeho vplyve na prežívanie pacientov nie sú k dispozícii.

Imunoterapia malígnych melanómov a prediktívne faktory

Doteraz nemáme spoľahlivé biomarkery na sledovanie priebehu liečby a na predikciu liečebnej odpovede. Vysoké hladiny C reaktívneho proteínu alebo interleukínu 6 môžu byť negatívnym prediktívnym biomarkerom odpovede na imunoterapiu. Ale oba sú veľmi nešpecifické. Zaujímavým prognostickým a prediktívnym biomarkerom imunitnej odpovede v mikroprostredí nádoru je prítomnosť tumor infiltrujúcich lymfocytov (TIL) v nádore. Kľúčovým ligandom CTLA-4 receptora sú B7.1 (CD80) a B7.2 (CD86), ktorých expresia nemá prognostický ani prediktívny význam pre liečebný efekt ipilimumabu. Zatiaľ sa hľadá prediktívny marker liečebnej odpovede na inhibítory PD-1. Zrejme to bude expresia ligandu 1 a 2 v nádorových bunkách.

Zatiaľ nie je jasné, akou laboratórnou metódou hodnotiť prítomnosť exprese ligandu PDL-1 a čo považovať za pozitívnu hodnotu (1 %, 2 %, 5 % exprese ligandu na nádorovej bunke). Niektorí autori považujú za dostatočnú expresiu ligandu pri 1 % nádorových buniek, iní za pozitívnu, ak ligand 1, 2 exprimuje 5 % nádorových buniek. Pri malígnych melanómoch však tento marker nemá jednoznačnú prediktívnu hodnotu, pretože melanóm bez exprese 1, 2 ligandu môže odpovedať na nivolumab alebo pembrolizumab. Druhou otázkou je, či expresia ligandu 1 na melanómovej bunke je negatívnym prognostickým faktorom.

Záver

Imunoterapia priniesla do liečby malígneho melanómu nový smer a má veľký benefit. Pri malígnych melanómoch je imunoterapia jednou z hlavných liečebných metód. Hodnotenie liečebnej odpovede na imunoterapiu si vyžiadalo upraviť RECIST systém hodnotenia na IRR (imunne related response) RECIST 1.1. Liečba spôsobuje imunitou navodené nežiaduce účinky, ktoré musia byť adekvátne liečené. Zatiaľ najúčinnejšou liečbou nežiaducich účinkov je imunosupresia, najmä podanie kortikoidov. Imunoterapia je účinná pri BRAF mutovaných, ako aj BRAF wild type melanómoch. Ipilimumab, inhibítor CTLA-4, predlžuje prežitie pacientov a navodzuje dlhodobú odpoveď, pretože až 18 % pacientov prežije 5 rokov. Inhibítory PD-1, nivolumab a pembrolizumab, predlžujú prežívanie pacientov s neliečeným malígnym melanómom, ako aj melanómom refraktérnym na ipilimumab. Tieto lieky predl-

Obrázok. Malígny melanóm

žujú prežívanie aj pacientov s BRAF mutovaným malígnym melanómom refraktérnym na BRAF a MEK inhibítory. Nivolumab a pembrolizumab predlžujú prežívanie bez progresie ochorenia v porovnaní s chemoterapiou alebo ipilimumabom. Inhibítory PD-1 navodia vyššiu liečebnú odpoveď (30 – 40 %) v porovnaní s ipilimumabom (10 %). Medián trvania liečebnej odpovede je dlhodobý. V súčasnosti sa pembrolizumab a nivolumab používajú častejšie v monoterapii. Podľa výsledkov aktuálnych štúdií sa zdá, že ipilimumab je vhodnejšie použiť v kombinácii s anti PD-1 protilátkami ako v monoterapii. Pacienti s dobrým výkonnostným stavom, bez závažnej komorbidity a BRAF wild type metastatickým alebo lokálne pokročilým melanómom sú vhodní skôr na liečbu anti PD-1 inhibítorom alebo kombináciou anti PD-1 + ipilimumab ako samotným ipilimumabom. Pacienti so zlým výkonnostným stavom a BRAF wild type metastatickým MM môžu dostať kombináciu nivolumab + ipilimumab alebo monoterapiu ipilimumabom, či inhibítor PD-1. Výber liečby vždy závisí od komorbidity pacienta a miery rizika toxicity použitej liečby. Optimálna sekvencia cielenej liečby a imunoterapie u pacientov s BRAF mutovaným melanómom ešte stále nie je zrejma. Prebieha celý rad klinických štúdií F III, ktoré majú za úlohu posúdiť, ako zvoliť sek-

venčnú liečbu. Pacient s BRAF mutovaným MM a asymptomatickými metastázami môže začať liečbu imunoterapiou. Ak ochorenie progreduje na imunoterapii, je možné podať BRAF/MEK inhibítor skôr ako chemoterapiu. Inú skupinu pacientov tvoria tí, ktorí majú BRAF mutovaný malígny melanóm s veľkým rozsahom postihnutia a zlý výkonnostný stav. Títo pacienti vyžadujú liečbu BRAF/MEK inhibítormi a nie imunoterapiu. Pacienti liečení inhibítormi kontrolných bodov môžu mať prechodné zhoršenie choroby. U niektorých sa objavujú nové metastázy alebo sa zväčšia pôvodné pred stabilizáciou ochorenia. Táto zmena nemusí byť prejavom progresie ochorenia a viesť k ukončeniu liečby. U týchto pacientov je potrebné pokračovať v liečbe a zopakovať kontrolné vyšetrenie. Až pri potvrdení progresie ochorenia má význam imunoterapiu ukončiť.

Toxicita liekov je významná, závažné nežiaduce účinky máva 20 % pacientov liečených ipilimumabom, 12 % nivolumabom a 10 % – 13 % pembrolizumabom. Liečbu malígnych melanómov posúva dopredu kombinovaná liečba nivolumab + ipilimumab, ktorá je účinnejšia v porovnaní s ipilimumabom alebo inhibítorom PD-1. Musíme vyčkať na výsledky ďalších štúdií porovnávajúcich kombinovanú liečbu pembrolizumabom + ipilimumabom s monoterapiou ipilimumabom. Imunoterapia má svoje miesto v adjuvantnej liečbe malígnych melanómov s vysokým rizikom recidívy ochorenia. Interferón alfa alebo pegylovaný interferón môže byť použitý v adjuvantnej liečbe, pretože predlžuje čas do recidívy ochorenia a zrejme predlžuje celkové prežívanie. Prebiehajú štúdie, ktoré majú posúdiť význam adjuvantnej liečby ipilimumabom, pembrolizumabom alebo kombináciou nivolumab + ipilimumab. Imunoterapia má svoju úlohu v liečbe metastatického a neresekabilného malígneho melanómu, ale pre pacientov má význam zúčastniť sa klinických štúdií, pretože liečba stále nie je dostatočná. V súčasnosti môže až 35 – 40 % pacientov s metastatickým malígnym melanómom prežívať tri roky. Približne 40 % pacientov liečených nivolumabom, 38 % pacientov s BRAF mutovaným melanómom liečených dabrafenibom a trametinibom alebo kombináciou vemurafenibu a cobimetinibu prežíva tri roky. Zatiaľ máme informácie o 5-ročnom prežívaní pacientov liečených CTLA-4 inhibítorom ipilimumabom. Vďaka liečbe ipilimumabom 18 %

pacientov prežíva 5 rokov. Ďalším pokrokom pri použití novej systémovej liečby je predĺženie mediánu prežívania pacientov z 9 mesiacov až na 11 mesiacov, dokonca v klinických štúdiách na 25 – 30 mesiacov. Zlepšuje liečebnú odpoveď z 10 % na 50 %, ktorú pacient môže dosiahnuť počas krátkého obdobia liečby.

Literatúra

1. Řihová B, et al. Imunitná reakcia ako spolutvorca úspešnej protinádorovej terapie. *Onkologická imunológia*. 2015.
2. Hodi FS, O Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363:711–723.
3. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364:2517–2526.
4. Maio M, Grob JJ, Aamdal S, et al. Five-year survival rates for treatment-naïve patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. *J Clin Oncol*. 2015;10:1191–1196.
5. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trial of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma [online]. *J Clin Oncol*. 2015;33. Available from: <<http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2014.56.2736>>.
6. Ribas A, Kefford R, Marshall MA, et al. Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2013;31:616–622.
7. Weber JS, Minor D, D Angelo, et al. A phase 3 randomized, open-label study of nivolumab versus investigator's choice chemotherapy (IC) in patients with advanced melanoma with prior anti-CTLA-4 therapy. Presented at the European Society for Medical Oncology 2014 Congress, Madrid. 2014.
8. Carolina R, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *NEJM*. 2015;372:320–330.
9. KEYTRUDA® (pembrolizumab). *Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC)*. Júl 2015.
10. Robert C, et al. for the KEYNOTE-006 investigators. Supplementary Appendix to: Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2521–2532.
11. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzales R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015;doi:10.1056/NEJMoa1504030.
12. ASCO 2015. *Abstract LBA1*.
13. T-VEC. *Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC)*. Júl 2015. Štúdia 005/05.
14. Sosman JA. *Adjuvant immunotherapy for melanoma* [online]. UpToDate. May 2016. Available from: <www.uptodate.com>.

MUDr. Iveta Andrežalová Vochyanová

Klinika klinickej onkológie
Národný onkologický ústav
Klenová 1, 833 10 Bratislava
iveta.andrezalova@nou.sk