

Inhibítory kontrolných bodov v liečbe malígnych lymfómov

MUDr. Barbora Kašperová

Department of Oncohematology, National Cancer Institute, Bratislava

Cielená liečba onkologických ochorení pridala k zaužívaným chemoterapeutickým režimom nový rozmer, pozitívne v znížení morbidity a mortality pacientov sa osvedčili viaceré typy monoklonových protilátok. Bližšie pochopenie imunoregulačných dráh, funkcie mikroprostredia ako aj mechanizmov úniku nádorovej bunky pred imunitným systémom viedlo k objaveniu inhibítorov kontrolných bodov, tzv. checkpoint inhibítorov (CPI). Ich hlavnou úlohou je odblokovanie protinádorovej imunity, keďže nádorová bunka dokáže utlmiť hostiteľský imunitný systém, a tak pred ním uniknúť. CPI preukázali veľmi dobrú účinnosť v liečbe metastatického malígneho melanómu, čo bola aj prvá indikácia schválená Americkým úradom pre kontrolu potravín a liečiv (FDA) v roku 2011. Následne bola ich efektivita dokázaná aj pri iných pokročilých nádorových ochoreniach, ako sú nemalobunkový karcinóm pľúc, karcinóm obličky, karcinóm močového mechúra, epidermoidný karcinóm hlavy a krku, určité typy kolorektálneho karcinómu a ďalšie. V prípade hematologických malignít boli jednoznačne účinné v prípade klasického Hodgkinovho lymfómu (cHL), čo viedlo k schváleniu nivolumabu FDA v roku 2016 u ťažko predliečených pacientov. Odpovede na liečbu zaznamenali aj pri niektorých podtypoch difúzneho veľkobunkového B-lymfómu, folikulového lymfómu a T-bunkových lymfómov. Tento článok opisuje mechanizmus účinku CPI, prehľad vybraných štúdií hodnotiacich efekt liečby a toxicitu pri jednotlivých typoch lymfómov, ako aj postavenie CPI u alogénne transplantovaných pacientov s cHL.

Kľúčové slová: malígny lymfóm, checkpoint inhibítory, protinádorová imunitná odpoveď

Checkpoint inhibitors in treatment of malignant lymphoma

Targeted treatment of cancer has added a new promising option to standardly used chemotherapeutic regimens. Several types of monoclonal antibodies have already proven reduction of morbidity and mortality. Closer insight into the function of tumor microenvironment, ongoing immunoregulatory pathways and elucidation of tumor cell evasion mechanisms from immune response has led to the discovery of checkpoint inhibitors (CPI). Their main role is to enhance anti-tumor immunity, since the tumor cell is able to dampen the host's immune system and thus evade elimination. CPI achieved very good responses in treatment of metastatic malignant melanoma, which was also the first indication approved by Food and Drug Administration (FDA) in 2011. Consequently, they seem to be a good treatment option in other advanced cancer types such as non-small cell lung cancer, kidney cancer, bladder cancer, epidermoid head and neck cancer, some types of colorectal cancer and others. In case of hematological malignancies CPI showed a good efficacy in classical Hodgkin's lymphoma (cHL), which led to the approval of nivolumab by FDA in 2016 in heavily pretreated patients with cHL. Treatment responses have also been reported in some subtypes of diffuse large B-cell lymphoma, follicular lymphoma, and T-cell lymphomas. This review describes the mechanism of action of CPI, an overview of selected studies evaluating the effect of treatment and toxicity in specific types of lymphoma, the position of CPI in cHL patients before/after allogeneic transplantation.

Key words: malignant lymphoma, checkpoint inhibitors, anti-cancer immune response

Onkológia (Bratisl.), 2019;14(3):172-179

Úvod

Ročne na celom svete pribúda viac ako 250 000 nových pacientov s malígnym lymfómom, ktoré spôsobujú približne 3 % úmrtí spojených s onkologickým ochorením (1). Lymfómy tvoria rôznorodú skupinu ochorení z hľadiska histopatologických, klinických, molekulárnych vlastností a senzitivity na liečbu. Do konca 20. storočia sa využívala na ich liečbu cytotoxická chemoterapia, s pridaním rádioterapie alebo bez nej. Dosiahnuté výsledky neboli uspokojivé, často spojené s vysokou mierou toxicity a relapsov. Novú nádej pre pacientov priniesol rozvoj imunoterapie a prida-

nie monoklonových protilátok ako anti-CD20 pri B-non-Hodgkinových lymfómoch (B-NHL) a anti-CD30 pri cHL a T-bunkových lymfómoch. Napriek tomu je stále veľké množstvo relabujúcich/refraktérnych pacientov (R/R), ktorí aj po viacerých líniiach liečby vrátane transplantácie kmeňových buniek zaznamenajú relaps ochorenia alebo z dôvodu toxicity nedokážu podstúpiť vysokodávkovanú chemoterapiu. Potreba nových molekúl s tolerovateľnou toxicitou v liečbe malígnych lymfómov u ťažko predliečených pacientov ostáva stále aktuálna. Vďaka pribúdaniu poznatkov z oblasti molekulárnej biológie sa do štandard-

ných terapeutických postupov zaradili napríklad inhibítory brutónovej kinázy, imunomodulačnú liečbu a v súčasnosti sa dostávajú do popredia aj CPI pri špecifických typoch malignít, pričom stále prebiehajú štúdie na bližšie stanovenie ich účinnosti a toxicity (2).

História

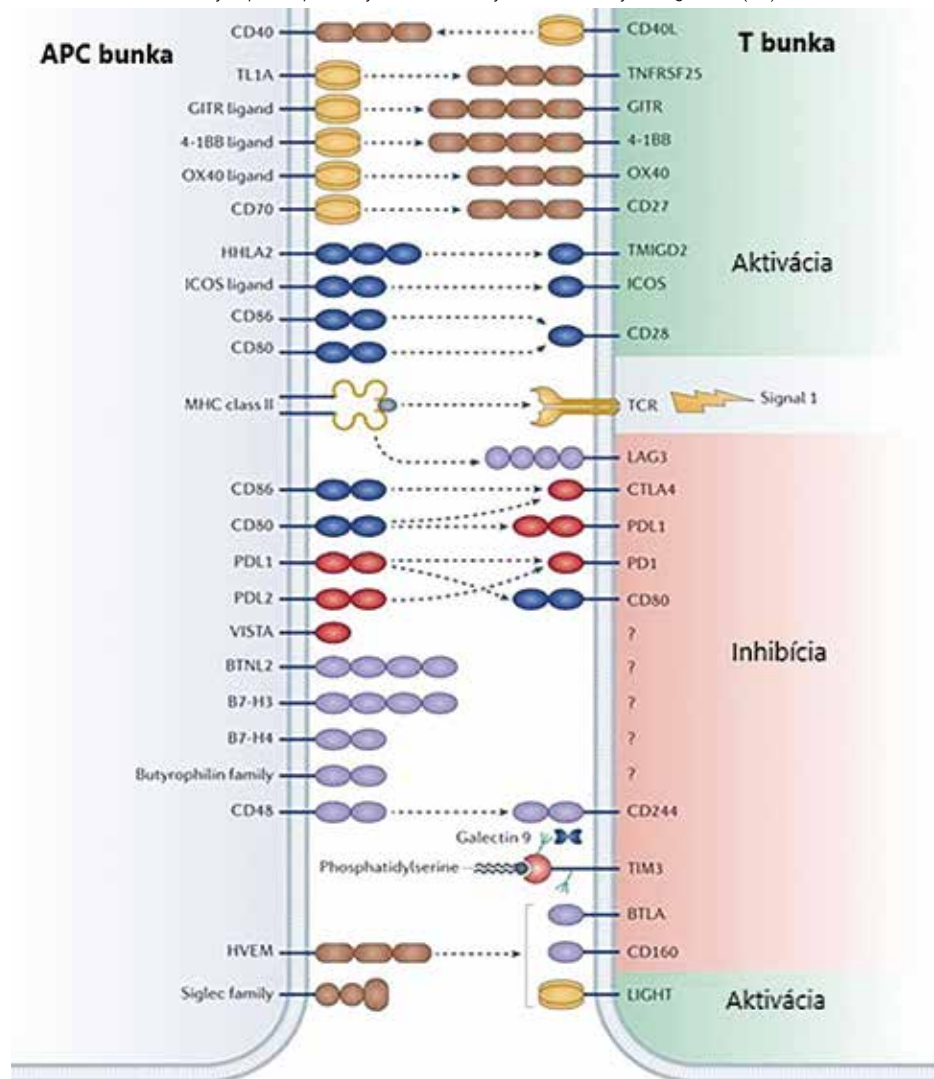
Už v roku 1910 si dvaja viedenski lekári Ernest Freund a Gisa Kaminer všimli, že krvné sérum odobraté zdravým jedincom je schopné ničiť nádorové bunky, na rozdiel od krvného séra pacientov s rakovinou. Neskôr extrahovali vzorku z čreva pacientov s nádorom, ktorá po pridaní

k normálnemu séru znížila jeho schopnosť ničiť rakovinové bunky. O mnoho rokov neskôr v roku 1966 si švédsky pár Karl a Ingegerd Hellstromovci všimli, že sérum odobraté myšiam s nádorom potláčalo reakciu lymfocytov. Tento fenomén pripísali blokujúcim protilátkam, ktoré sa viažu na nádorovú bunku a maskujú ju pred lymfocytmi imunitného systému. Následne v roku 1987 francúzska skupina výskumníkov vedená Jean-Francoise Brunetom detegovala nový proteín na povrchu T-lymfocytov: antigén 4 asociovaný s cytotoxickým T lymfocytom (CTLA-4). Úloha tejto molekuly bola niekoľko rokov neznáma, až kým v roku 1995 dva tímy pracujúce nezávisle od seba: jeden vedený Jamesom Allisonom na Californskej univerzite v Berkeley a druhý s Dr. Jeffrey Bluestonom v San Franciscu objasnili jej inhibičný mechanizmus účinku. Dr. Allison napokon ako prvý využil tento antigén v podobe monoklonovej protilátky v liečbe rakoviny u myši, čo prinieslo povzbudivé výsledky. Najšť spoločnosť, ktorá podporí tento výskum, nebolo jednoduché, mnohí výskumníci boli skeptickí proti nápadu, keďže princíp účinku protilátky sa významne odlišoval od mechanizmov rozmáhajúcej sa imunoterapie. Napokon bol v roku 1999 Allisonov patent licencovaný za pomoci malej biotechnologickej spoločnosti v Princetone nazývanej Medarex, v spolupráci s vedcami spoločnosti, ktorí pochopili potenciál tohto výskumu – Alan Korman a Nils Lonberg. V roku 2000 Medarex spustil svoje prvé klinické štúdie s protilátkou anti-CTLA-4 ipilimumabom, prvým CPI na trhu. Proteín programovanej bunkovej smrti 1 (PD-1) bol prvýkrát objavený v roku 1992 Tasuku Honjom a jeho kolegami. Čoskoro potom, Gordon Freeman a kolegovia z Inštitútu Dana-Farber demonštrovali, že rakovinové bunky nesú antigén PD-1, aby sa vyhli protinádorovej imunite. Prvá anti-PD-1 protilátka – nivolumab bola v roku 2005 vyvinutá spoločnosťou Medarex. V októbri 2018 dostali za objav checkpoint inhibície James Allison a Tasuku Honjo Nobelovu cenu (3).

Protinádorová imunita, únik nádorových buniek

Prirodzenou súčasťou imunitného systému sú regulačné mechanizmy, tzv.

Obrázok 1. Imunitná synapsa s početnými stimulačnými a inhibičnými signálmi (44)



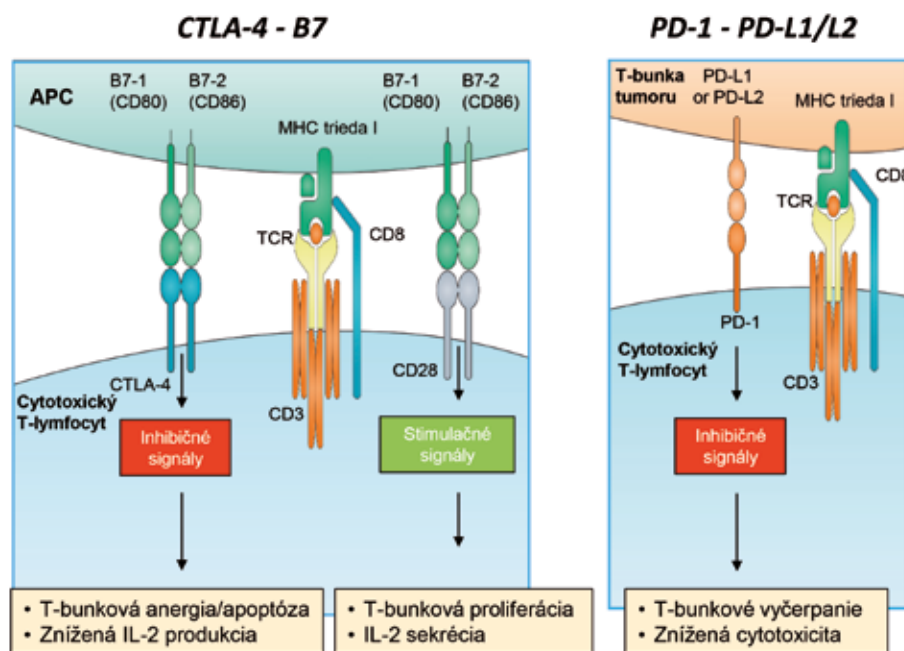
imunitné kontrolné body, ktoré udržiavajú imunitné reakcie vo fyziologickom rozmedzí. Uplatňujú sa v prípade telu vlastných antigénov a pri chronických zápaloch, ktoré by mohli mať deštruktívne účinky na organizmus. Takáto imunitná tolerancia organizmu je zabezpečovaná na centrálnej úrovni negatívnu selekciou autoreaktívnych klonov v týmuse a na periférii pomocou T regulačných lymfocytov (Treg) a aktiváciou inhibičných signálnych dráh a cytokínov.

Na imunitnej synapse sa nachádza veľké množstvo stimulačných a inhibičných molekúl, ktoré ovplyvňujú priebeh imunitnej reakcie (obrázok 1). Napríklad na aktiváciu T-lymfocytu na imunitnej synapse nestačí interakcia medzi MHC (major histocompatibility complex) molekulou dendritickej bunky a TCR (T-bunkový receptor) T-lymfocytu, potrebná je aj aktivácia ko-stimulačných

signálov, z ktorých sa najčastejšie uplatňujú molekuly: B7 na dendritickej bunke a CD28 T-lymfocytu. V prípade úspešnej aktivácie dochádza k proliferácii a diferenciácii T-lymfocytov na zrelé efektorové bunky, schopné púťovať krvným obehom k cieľovému orgánu. Ak sa ko-stimulačné signály na synapse neuplatnia, naopak, prevládajú ko-inhibičné signály, tzv. imunitné kontrolné body, T-lymfocyt ostáva deaktivovaný – anergný.

Ludský organizmus má potenciál zničiť nádorové bunky a inhibovať rast nádoru uplatnením najmä antigén-špecifickej získanej imunity. Inicialne dochádza k aktivácii nezrelých dendritických buniek, ktoré infiltrujú nádor a dokážu zachytiť uvoľňujúce sa antigény nádorových buniek. Dendritické bunky ich následne prezentujú na svojom povrchu pomocou MHC molekúl naivným T-lymfocytom v tumor-drenujúcich lymfatických uzli-

Obrázok 2. Mechanizmus účinku dráh kontrolných bodov (45)



nách. Aktivácia T-lymfocyту je úspešná v prípade interakcie antigén-MHC komplexu na dendritických bunkách a TCR na T-lymfocytoch, ale zároveň aj ko-stimulačnej dráhy B7-CD28. Takto aktivovaný efektorový cytotoxický T-lymfocyt je schopný po infiltrácii nádoru rozpoznať a priamo usmrtiť nádorové bunky. Okrem toho, aktivované T pomocné lymfocyty vylučujú cytokíny, ktoré indukujú zápal a priťahujú iné imunitné bunky do nádorového mikroprostredia (4).

Pri malígnom procese však často dochádza k dysregulácii týchto procesov. Nádorová bunka dokáže uniknúť imunitnému systému stratou špecifických nádorových antigénov, modifikovaním mikroprostredia cytokínmi, ktoré zvýšia T regulačné lymfocyty v nádore a pomocou exprimovania inhibičných molekúl, ktorými aktivuje imunitné kontrolné body. Vďaka týmto mechanizmom nádorová bunka navodí imunosupresívne mikroprostredie a môže nekontrolovateľne rásť (5).

Podobne už spomínané zvýšenie Treg v mikroprostredí nádoru aktivuje imunitné kontrolné body. Treg bunky sa vyvinuli z buniek pôvodne v týmuse odstránených negatívnou selekciou. Namiesto stimulačnej molekuly CD28 je na ich povrchu inhibičná molekula CTLA-4, ktorá má vyššiu afinitu k B7 ako CD28 – spúšťa tak inhibičný signál. Treg preto dokážu pomocou molekuly CTLA-4 deaktivovať antigén prezentujúce bun-

ky, efektorové T lymfocyty a mnohé iné, znižujú proliferáciu a diferenciáciu efektorových T-lymfocytov, produkujú tlmivé cytokíny (6). Kým Treg lymfocyty normálne tvoria len asi 4 % CD4+ T buniek, v mikroprostredí nádoru môžu dosahovať až 20 – 30 % celkovej populácie CD4+. Existuje korelácia medzi vyššou hodnotou Treg buniek a nepriaznivou prognózou pri karcinómoch ovárií, prsníka, pankreasu, žalúdka, krčka maternice, pri nemalobunkovom karcinóme pľúc a hepatocelulárnom karcinóme. Naproti tomu sa ukázalo, že zvýšené hladiny Treg lymfocytov u pacientov s kolorektálnym karcinómom, folikulárnym lymfómom, difúznym veľkobunkovým lymfómom s GCB fenotypom, Hodgkinovým lymfómom a pri skvamóznom karcinóme hlavy a krku sú spojené s lepšou prognózou, pravdepodobne v týchto prípadoch potlačenie zápalu je žiaduce, zníži sa zápalom podporovaná angiogenéza a proliferácia nádoru. Vplyv zvýšeného množstva Treg v nádore na vlastnú protinádorovú imunitu pravdepodobne závisí od typu nádoru, zloženia mikroprostredia. V súčasnosti je snaha o bližšie objasnenie úlohy T regulačných lymfocytov a optimalizáciu cielenej liečby pri jednotlivých typoch nádorov (7).

Imunitné kontrolné body využívané na liečbu

Stratégia účinnosti inhibítorov kontrolných bodov spočíva v ob-

novení prirodzenej tumor-špecifickej T-bunkovej imunitnej odpovede. Medzi najlepšie preskúmané dráhy imunitných kontrolných bodov patria: receptor na T-lymfocytoch pre programovanú smrť bunky (PD-1) – naviazaný na ligand PD-L1 alebo 2 a antigén asociovaný s CTLA-4, ktorý má afinitu k B7 ligandu.

CTLA-4 bol objavený v roku 1987 a podobne ako CD28 je členom imunoglobulinovej superrodiny, má niektoré proteínové sekvencie identické (8). CTLA-4 je exprimovaný na Treg bunkách a môže byť indukovaný aj na aktivovaných T lymfocytoch. Viaže sa s vyššou aviditou na rovnaké ligandy B7 (CD80 a CD86) ako CD28, čo vedie ku kompetitívnej väzbe medzi kostimulačnými a koinhibičnými receptormi. Zapojenie CTLA-4 inhibuje proliferáciu T-buniek a produkciu IL-2. Predpokladá sa, že CTLA-4 sa uplatňuje najmä v úvodnej fáze imunitnej reakcie v lymfatických uzlinách, pretože ligandy B7 sú exprimované najmä na antigén prezentujúcich bunkách, ale podieľa sa aj pri riadení supresie Treg buniek, ktoré infiltrujú nádor. Centrálnou úlohou CTLA-4 v zabezpečovaní periférnej tolerancie imunitného systému potvrdzuje aj masívny rozvoj lymfoproliferatívnych ochorení s vysokou mortalitou u myši pri bialelickej delícii tohto antigénu (9). Medzi prvé inhibitory kontrolných bodov skúšané v onkológii patria protilátky anti-CTLA-4: ipilimumab a tremelimumab.

PD-1 (alebo CD279) je takisto členom superrodiny imunoglobulínov a viaže sa na ligand programovanej smrti 1 a 2 (PD-L1 a 2). Je častejší ako CTLA-4 a môže byť detegovaný na aktivovaných T a B lymfocytoch, NK bunkách. Uplatňuje sa predovšetkým v mikroprostredí tumoru, kde sú ligandy PD-L 1 a 2 bežne nadmerne exprimované nádorovými bunkami, ako aj infiltrujúcimi leukocyty. Interakcia PD-1 a PD-L priamo inhibuje apoptózu nádorových buniek, znižuje aktivitu efektorových T-lymfocytov, spôsobuje premenu efektorových T-lymfocytov na Treg bunky. Dosiaľ sú známe dva spôsoby, ktorými nádorová bunka upreguluje tvorbu PD-L, tzv. vnútorná a adaptívna imunitná rezistencia. K mechanizmom vnútornej rezistencie radíme genetické zmeny nádorových buniek a aktiváciu určitých signálnych dráh, ako je napri-

klad pri mnohých typoch nádorov AKT a STAT3. Tieto signálne dráhy indukujú expresiu PD-L1, dôvod, prečo dochádza k ich zvýšenej aktivácii v nádorových bunkách, ešte nie je presne objasnený. Adaptívna rezistencia sa týka vplyvu zápalových cytokínov, najmä IFN gamma, ktoré zvyšujú expresiu PD-L1 na nádorových bunkách a myeloidných bunkách v mikroprostredí nádoru. Pretože IFN gamma je produkovaný až po aktivácii pomocných CD4 buniek typu Th1 a buniek CD8 a NK, tento mechanizmus predstavuje adaptáciu nádorových buniek na „snímanie“ zápalového imunitného mikroprostredia, ktoré „ohrozuje“ nádor (10).

Informácie získané zo štúdií s anti-CTLA-4 molekulou viedli k vývoju liekov blokujúcich PD-1 alebo jeho hlavný ligand, PD-L1. Nadobudnuté poznatky nasvedčujú, že majú lepšiu selektivitu nádorových buniek a nižšiu toxicitu v porovnaní s anti-CTLA-4, a širšie spektrum protinádorovej aktivity. Medzi anti-PD-1 protilátky patrí pembrolizumab, nivolumab a z anti-PD-L1 sú v klinickom skúšaní: atezolizumab, avelumab, durvalumab.

Ďalšie potenciálne ciele inhibície kontrolných bodov v klinickom skúšaní: ko-inhibičné receptory: BTLA (B a T lymphocyte attenuator), VISTA (V-domain Ig supressor of T cell activation), TIM-3 (T cell immunoglobulin and mucin domain 3), LAG3 (lymphocyte activation gene 3), CD47, KIR (NK-cell inhibitory receptor). Ko-stimulačné receptory: 4-1BB (CD137), OX40 (CD134), GITR (CD357, glucocorticoid-induced tumor necrosis factor-like receptor), ICOS (inducible T cell co-stimulator), CD40, CD28, CD27, CD278 (2).

Mechanizmus účinku CPI pri malígnych lymfómoch

Typický a najlepšie objasnený príklad ineffektívnej protinádorovej imunity vidíme pri klasickom Hodgkinovom lymfóme (cHL). Hodgkinove a Reed-Sternbergove (HRS) bunky predstavujú iba 1 %, v ich okolí sa nachádza bohaté mikroprostredie, ktoré vďaka tlmivým cytokínom a aktivovaným kontrolným bodom nedokáže proti HRS bunkám bojovať. HRS bunky majú prítomnú amplifikáciu chromozómu 9p24.1, ktorá kóduje

Tabuľka 1. Mechanizmus účinku kontrolných bodov pri malígnych lymfómoch – zhrnutie

Typ lymfómu	Patofyziológia
cHL	– amplifikácia chromozómu 9p24.1, zvýšená expresia PD-L a JAK2 na HRS bunkách – EBV vírus môže indukovať expresiu PDL – bohaté inefektívne mikroprostredie, produkcia cytokínov
non-GCB DLBCL	– zvýšená expresia PD-L (zlý prognostický faktor)
PCNSL, PMBL, Primárny testikulárny DLBCL	– zmeny chromozómu 9p24.1, zvýšená expresia PD-L1,2 – pri PMBL aj génové fúzie medzi vysoko aktívnym promótorom (MHC transaktívatorom triedy II) a PD-L1 alebo PD-L2
FL	– imunosupresívne mikroprostredie
MCL, T-lymfómy	– zvýšená expresia PD-1 a PD-L1
CLL	– zvýšená expresia CTLA-4 a PD-L1 a PD-1
HIV/EBV/HCV asociované lymfómy	– vírusmi indukovaná expresia PD-L

Vysvetlivky: cHL – klasický Hodgkinov lymfóm, PD-L – ligand programovanej smrti, PD – receptor pre programovanú smrť, CTLA-4 – antigén 4 asociovaný s cytotoxickým T lymfocytom, JAK 2 – Janusova kináza 2, HRS – Hodgkin a Reed-Sternbergovej bunky, EBV – Epsteinov-Barrovej vírus, non-GCB DLBCL – difúzny veľkobunkový lymfóm podtyp z buniek zárodočných centier, PCNSL – primárny lymfóm centrálnej nervovej sústavy, PMBL – primárny mediastinálny lymfóm, FL – folikulový lymfóm, MCL – lymfóm z plášťových buniek, CLL – chronická lymfocytová leukémia, HIV – vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti, HCV – vírus hepatitídy C

PD-L, a preto ho zvýšene exprimujú. Táto chromozómová alterácia sa vyskytuje u 97 % prípadov cHL (11). Tento lokus kóduje aj Janus kinázu 2, ktorá prostredníctvom signálnej dráhy JAK2/STAT ešte viac zvyšuje množstvo PD-L. Aj infekcia Epsteinov-Barrovej vírusom sa považuje za možný induktor PD-L1 expresie (12). Dosiaľ nemáme presne objasnené prediktívne faktory úspešnosti liečby CPI pri HL.

Na rozdiel od cHL pri malígnych B non-Hodgkinových lymfómoch (B-NHL) nie je overexpresia PD-L1 často prítomná, výnimkou je agresívny difúzny veľkobunkový lymfóm (DLBCL) s non-GCB fenotypom, primárny mediastinálny (PMBL), primárny testikulárny (PTL) a primárny CNS lymfóm (PCNSL). PMBL zvyčajne vykazujú aj génové fúzie medzi MHC transaktívatorom triedy II a PD-L1 alebo PD-L2, pričom PD-1 ligandy sú pod transkripčnou kontrolou promótoru CIITA, ktorý je vysoko aktívny v B-lymfómoch. Vo francúzskej štúdií Dr. Rossille et al. (13) z roku 2014 uvádzajú, že zvýšená plazmatická koncentrácia PD-L1 u pacientov s DLBCL bola spojená s horšou prognózou, a je to potenciálny biomarker na zaradenie CPI do liečby. Pri folikulovom lymfóme (FL) sa ukázali ako kľúčové mikroprostredie a genomové zloženie nemalígnych stromálnych buniek, viac ak samotné malígne bunky. Snahy o pochopenie jednotlivých genomových prediktívnych skupín na

imunohistochemickej úrovni zatiaľ neboli úspešné. Podobne vplyv PD-1/PD-L1 signálnej dráhy sa nepodarilo objasniť, pravdepodobne z dôvodu technických nedostatkov a predliečenia pacientov rôznou chemoimunoterapiou v sledovaných skupinách (14). Pri lymfóme z plášťových buniek (MCL) sú potrebné ďalšie štúdie, dosiaľ výsledky naznačujú zvýšenej expresii PD-L1 bunkami lymfómu (15). U pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL) je deficit T-bunkovej imunity známy, vo veľkej miere pre ich vyčerpanie a deaktiváciu, čo vedie k zlyhaniu protinádorovej imunity a zvýšenej infekčnej lability. Bunky CLL preukázali zvýšenú expresiu PD-L1, dokonca aj PD-1, podobne aj T-lymfocyty mikroprostredia produkovali viac antigénov CTLA-4 a PD-1. Tieto preklinické dáta nasvedčujú dobrému výsledku imunomodulačnej liečby vrátane CPI (16). Z ďalších predbežných výsledkov sa predpokladá účinok CPI liečby aj u pacientov s vírusmi-asociovanými lymfómami. Retrovirus je známy upreguláciou imunitných kontrolných bodov, preto PD-1 blokáda by mohla byť účinná nielen v liečbe HIV asociovaných lymfómov, ale aj samotnej HIV vírusovej infekcie. Podobný princíp a možný účinok sa predpokladá aj pri lymfómoch asociovaných s EBV a HCV (17). Pri periférnych T-bunkových lymfómoch sa potvrdili zvýšené hodnoty PD-1 a PD-L1. Napríklad pri extranodálnom NK/T-bunkovom

lymfóme, anaplastickom veľkobunkovom lymfóme, pri adultnej T-leukémii/lymfóme, pri anioimunoblastickom lymfóme, primárnom kožnom lymfóme a mycosis fungoides (18).

Schválené CPI v liečbe malígnych lymfómov

Nivolumab bol ako prvý z CPI schválený v máji 2016 FDA a neskôr aj Európskym systémom pre reguláciu liečiv (EMA) na liečbu pacientov s relabujúcim/refraktérnym (R/R) cHL po zlyhaní autológnej transplantácie (ASCT) a brentuximab vedotínu (BV) alebo po troch a viac línách liečby zahrňajúcej ASCT. Pembrolizumab následne v marci 2017 bol podobne schválený FDA pre pediatrických a dospelých pacientov s R/R cHL po viac ako troch línách liečby a EMA u dospelých pacientov s R/R cHL po zlyhaní ASCT a BV. V roku 2018 pridala FDA schválenie pembrolizumabu aj u pediatrických a dospelých pacientov s R/R PMBL po viac ako dvoch línách liečby, okrem použitia ako akútnej cytoredukčnej liečby.

Klinické implikácie

Hodgkinov lymfóm

Ako prvý CPI testovaný ipilimumab v štúdií fázy I, podávaný v 1 – 2 dávkach s koncentráciami od 0,1 – 3 mg/kg u 14 pacientov s r R/R cHL po alogénnej transplantácii. Dvaja pacienti dosiahli kompletnú remisiu (CR) po podaní jednej a dvoch dávok ipilimumabu 3 mg/kg v trvaní 37 a 9 mesiacov, dvaja pacienti po podaní jednej dávky ipilimumabu 3 mg/kg dosiahli stabilizáciu ochorenia (SD) na 3 a 6 mesiacov. Liek bol dobre tolerovaný, žiadne prípady závažnej GVHD (graft versus host disease) sa nevyskytli. Nežiaduce účinky (NÚ) boli podobného spektra ako pri solídnych tumoroch, predchádzajúca alogénna transplantácia nepreukázala vplyv na NÚ. Po podaní jednej dávky ipilimumabu v dávke 3 mg/kg boli pozorovateľné účinné hodnoty lieku v sére po dobu viac ako 30 dní (19).

Nivolumab bol schválený FDA na liečbu cHL vzhľadom na výsledky dvoch štúdií. Štúdia fázy I hodnotila efekt liečby u 23 pacientov s R/R cHL, 78 % z nich bolo po zlyhaní aj ASCT a BV, celkovú

mieru odpovede (ORR) dosiahlo 87 % pacientov z toho 17 % CR a 70 % partiálnu remisiu (PR). V aktualizovanom zhodnotení s mediánom sledovania 101 týždňov malo CR 22 % a u 56 % pacientov pretrvávala PR. Liečba bola dobre tolerovaná, nevyskytovali sa Gr. 4 – 5 NÚ a z Gr. 3 NÚ imunitne podmienených sa vyskytlo po jednom prípade pankreatitídy, zvýšenej hladiny lipázy, stomatitídy, kolitídy, pneumonitídy, MDS. Dvaja pacienti prerušili liečbu pre pankreatitídu a MDS, ostatné NÚ boli zvládnuté (20). Younes et al. (21) publikovali výsledky štúdie fázy II u 80 pacientov s R/R cHL, ktorí nereagovali na ASCT a BV, v rámci štúdie Checkmate 205 ide o skupinu B. Celková miera odpovede bola 66 %, s 9 % CR a 58 % PR. Pri 12-mesačnom hodnotení zaznamenali prežívania bez progresie (PFS) a celkové prežívania (OS) 55 % a 95 %. U 25 % pacientov sa vyskytli Gr. 3 – 4 NÚ súvisiace s liečbou, a to zvýšenie lipázy, AST a neutropénia. V multiskupinovej štúdií Checkmate 205 sa sleduje aj skupina pacientov, ktorí mali zachytenú progresiu ochorenia (PD) na zobrazovacích vyšetreniach, avšak boli bez klinického zhoršenia. Ide o tzv. TBP pacienti (treatment beyond progression) a v podávaní CPI sa u nich pokračovalo, celkovo tvorili 28,8 % zo všetkých zaradených pacientov (70/243). Liečba bola prerušená až pri zaznamenaní klinického zhoršenia alebo nárastu objemu tumoru o 10 %. Predbežné výsledky prinášajú nový pohľad na účinok CPI aj napriek zdanlivej progresii ochorenia. U 44 % pacientov došlo k zmenšeniu objemu tumoru, 30 % stále pokračuje v liečbe. Jednoročný OS u TBP verus nonTBP pacientov je vyšší (84 % vs 61 %).

Kombinovaná liečba: Výsledky štúdie fázy I/II s podávaním ipilimumabu 3 mg/kg v kombinácii s brentuximab vedotínom (BV) u pacientov s R/R cHL preukázali ich synergický účinok, z 18 hodnotených pacientov dosiahlo 67 % ORR, z toho 42 % CR. Dvaja pacienti mali stabilizáciu ochorenia. Liečba bola dobre tolerovaná, z najčastejších imunitne podmienených nežiaducich účinkov sa vyskytli hnačky, exantém, periférna senzoričná neuropatia (22).

Povzbudivé výsledky viedli k pokračovaniu v klinickom skúšaní kombiná-

ciou nivolumab a BV u 19 pacientov, z toho 4/19 predliečení BV. Z hodnotených 17 pacientov zaznamenali ORR 89 %, CR 50 %. Vyskytli sa aj závažnejšie nežiaduce účinky: jeden prípad pneumonitídy a tyflitídy Gr. 3 s vyliečením a 1-krát úmrtie na pneumonitídu u staršieho pacienta. NÚ Gr. 1 – 2 boli podobného spektra ako pri predchádzajúcej štúdií (23). Poznáme aj predbežné výsledky štúdie fázy I, kde použili triplet: nivolumab, ipilimumab a BV. Terapia bola dobre tolerovaná, ale NÚ Gr. 3 – 4 boli v porovnaní s dvojkombináciou častejšie, liečbu museli pre NÚ prerušiť traja pacienti, úmrtie súvisiace s liečbou nezaznamenali. Odpovede u 19/22 hodnotených pacientov sa javia veľmi sľubne: ORR 95 %, CR 79 % (24). Prvýkrát bol nivolumab použitý aj ako záchranná liečba v kombinácii s BV Herrerom et al. (25) u 62 pacientov s cHL. Po štyroch cykloch liečby bol ORR 82 % a CR 61 %. Dosiahnuté odpovede sú porovnateľné so záchrannou chemoterapiou a morbidita je nižšia. Nebol preukázaný negatívny vplyv nivolumabu na mobilizáciu kmeňových buniek ani na priebeh transplantácie či akútnu toxicitu. Neskorá toxicita a miera relapsu sa naďalej sleduje. Tento režim by mohol byť alternatívou k štandardnej záchrannej liečbe (25). Podobne ako pri solídnych nádoroch bola aj pri cHL skúšaná kombinácia nivolumab a ipilimumab u 31 pacientov. Liečba bola horšie tolerovaná, Gr. 3/4 NÚ sa vyskytli u 48 % pacientov, bez úmrtí spojených s liečbou. Na rozdiel od efektivity dvojkombinácie pri solídnych tumoroch, pri cHL nebol pozorovaný výraznejší nárast odpovedí v porovnaní s nivolumabom v monoterapii. ORR dosiahlo 74 % a CR: 19 % pacientov s cHL (26).

Pembrolizumab podobne preukázal sľubné výsledky v prebiehajúcej štúdií fázy Ib u pacientov s R/R hematologickými malignitami. Zaradených bolo 31 pacientov s cHL po zlyhaní liečby BV a ASCT s dosiahnutou mierou objektívnej odpovede 65 % a 5 pacientov s CR (16 %), 24- a 52-týždňový PFS bol 69 % a 46 %. Podobne ako nivolumab, liečba bola dobre tolerovaná s Gr. 3 NÚ asociovanými s liečbou u 5 pacientov a žiadnymi Gr. 4 – 5 NÚ (27). Predbežné výsledky multiskupinovej štúdie fázy II u R/R cHL

Tabuľka 2. Prehľad klinických štúdií kontrolných bodov pri Hodgkinovom lymfóme so zameraním na dosiahnuté liečebné odpovede a najčastejšie nežiaduce účinky

Liek (fáza štúdie)	Počet pacientov	Výsledok	Najčastejšie NÚ imunitne podmienené
(19) ipilimumab (I)	14	ORR: 14 %, CR: 14 %	únava, horúčka, bolesť brucha
(20) nivolumab (I)	23	ORR: 87 %, CR: 22 %	raš, hnačka, hypotyreoidizmus
(21) nivolumab (II)	243	ORR: 69 %, CR: 16 %	únava, hnačka, IRR
(28) pembrolizumab (II)	210	ORR: 69 %, CR: 22 %	hypotyreoidizmus, horúčka
(27) pembrolizumab (Ib)	31	ORR: 65 %, CR: 16 %	hypotyreoidizmus, hnačka, nauzea
(22) ipilimumab + BV (I)	23	ORR: 67 %, CR: 42 %	hnačka, raš, neuropatia
(23) nivolumab + BV	19	ORR: 89 %, CR: 50 %	transaminitída, neuropatia, raš
(25) nivolumab + BV *záchranná liečba	62	ORR: 82 %, CR: 61 %	nauzea, únava, IRR
(26) nivolumab + ipilimumab	31	ORR: 74 %, CR: 19 %	únava, horúčka, hnačka
(24) nivolumab, ipilimumab a BV (I)	19	ORR: 95 %, CR: 79 %	bolesti hlavy, pruritus, raš, leukopénia

Vysvetlivky: NÚ – nežiaduce účinky, ORR – objektivná odpoveď, CR – kompletná remisia, BV – brentuximab vedotín, IRR – reakcie asociované s podávaním infúzie

takisto potvrdzujú dobrú aktivitu pembrolizumabu v tejto indikácii. V skupine sú pacienti po zlyhaní ASCT a BV, skupinu 2 tvoria pacienti predliečení BV, ale nevhodní na ASCT a skupinu 3 po ASCT bez predliečenia BV. Dosiahnutá miera objektivnej odpovede v jednotlivých skupinách bola 73 %, 65 % a 67 % a CR sa pohybovali okolo 22 % (tabuľka 2) (28).

Pri R/R cHL je dôležitou liečebnou modalitou alogénna transplantácia (alloSCT), bezpečnosť liečby CPI v kombinácii s alloSCT je dnes často diskutovaný problém. Dosiaľ nadobudnuté výsledky nasvedčujú, že CPI môžu prispievať k závažnej GVHD pri podávaní po alloSCT, ale, naopak, aj zvyšovať GVT (graft-versus-tumor) efekt, pravdepodobne v dôsledku zvýšenej aktivity a proliferácie donorských T-lymfocytov. V multicentrickej štúdií Haverkos et al. (29) publikovali priebeh liečby anti-PD-1 protilátkou u 31 pacientov po alloSCT (29 s cHL, 1 s transformovaným FL a 1 s duplexnou malignitou FL+cHL). CPI bol podaný v čase po alloSCT s mediánom 2,2 roka. Odpovede na liečbu boli vysoké – ORR 77 %, CR 50 %, ale aj histologicky potvrdená exacerbácia GVHD bola prítomná u 55 % pacientov, a to najmä GVHD kože a pečene. U väčšiny sa objavila už po 1 – 2 dávkach CPI a bolo nutné podávanie kombinovanej imunosupresívnej liečby. V štúdií zaznamenali mortalitu spojenú s GVHD u 8 pacientov, z toho 5

na závažnú GVHD pečene. Vo francúzskej štúdií z roku 2017 prezentovali Herbaux et al. (30) podanie nivolumabu u 20 pacientov s R/R cHL po alloSCT, kde opäť pozorovali vysokú mieru odpovede s ORR 95 % a CR 42 %, s 1-ročným PFS 58 %. Exacerbácia akútnej GVHD (aGVHD) sa vyskytla u 30 % (6/20) pacientov do 1 týždňa po podaní 1 dávky nivolumabu, všetci pacienti mali predchádzajúcu históriu aGVHD. Z nich zaznamenali dve úmrtia a dvaja pacienti boli refraktérni na kortikoidy. Podávanie imunosupresie pri aGVHD nemalo vplyv na odpoveď na liečbu. Liečba CPI po alloSCT by mala byť starostlivo monitorovaná, najmä u pacientov s históriou aGVHD, s nutnosťou včasného začatia imunosupresie pri podozrení na GVHD. Ďalšie publikácie (19, 31) nasvedčujú, že redukovanie dávky, väčší časový odstup od alloSCT a možno aj použitie anti-CTLA-4 by mohli znížiť výskyt GVHD. Na stanovenie bezpečných postupov a schém podávania CPI po alloSCT sú potrebné ďalšie štúdie. V medzinárodnej retrospektívnej analýze Merryman et al. (32) hodnotili vplyv CPI predliečenia na efektivitu a bezpečnosť alloSCT u 39 pacientov s relabujúcim lymfómom, z toho 31 s cHL. Medián času do alloSCT po liečbe CPI bol 62 dní (7–260), pacienti boli liečení redukovaným prípravným režimom (RIC, 38/39) a všetci dostali štepy bez T-bunkovej deplécie. U pacientov, ktorí dostali pred alloSCT

viac ako 8 dávok CPI, bol zaznamenaný signifikantne vyšší 1-ročný PFS (91 % vs. 54 %), bez vplyvu na OS. Celkovo bol zaznamenaný nižší výskyt relapsov po alloSCT u pacientov s cHL predliečených CPI (1-ročná miera relapsov v tejto štúdií bola 16 % vs. 26 % – 41 % v predchádzajúcich štúdiách s porovnateľnými skupinami pacientov). Incidencia akútnej a chronickej GVHD nebola vyššia ako sa pri liečbe RIC pri alloSCT očakávalo, ale zaznamenali vyšší výskyt Gr. 4 aGVHD oproti predchádzajúcim štúdiám (13 % vs. 3 – 4 %). Úmrtia neasociované s relapsom neboli častejšie, aj keď u troch pacientov v tejto štúdií zaznamenali fulminantný priebeh úmrtia na aGVHD, čo nie je typické po prípravnom režime RIC. Výskyt GVHD bol signifikantne nižší pri použití štepu z kostnej drene v porovnaní s periférnymi kmeňovými bunkami. Ďalej zaznamenali vyšší výskyt syndrómu sinusoidálnej obštrukcie a atypický febrilný syndróm, ktorý nespĺňal kritériá engraftment syndrómu a zle reagoval na kortikoidnú liečbu. Výsledky nasvedčujú, že čas od poslednej dávky CPI a transplantácie neovplyvnil výskyt GVHD ani dosiahnuté odpovede. Vzhľadom na včasné úmrtia FDA odporúča vyššiu opatrnosť pri alloSCT u pacientov predliečených CPI (32). Aktuálne prebieha v rámci štúdie CHECKMATE 205 Armand et al. (21) sledovanie 44 pacientov s cHL, ktorí po liečbe nivolumabom absolvovali alloSCT, očakávame teda nové poznatky v tejto oblasti.

Difúzy veľkobunkový lymfóm

Iniciálne boli pri DLBCL realizované štúdie s malým množstvom pacientov, ktoré naznačovali možnú účinnosť nivolumabu a ipilimumabu (33, 37). Predpoklady o účinnosti sa však nepotvrdili, podľa štúdie publikovanej v roku 2019 Ansell et al. (34) bolo 121 pacientov s DLBCL liečených monoterapiou nivolumabom, z toho dosiahlo ORR len 10 % a traja pacienti dlhotrvajúcu CR. Štúdia potvrdila údaj o nízkej prítomnosti amplifikácie génu 9p24.1 u týchto pacientov. Rozdiel medzi GCB a non-GCB fenotypom v miere odpovedí nebol potvrdený, vplyv „dvojitého a trojitého zásahu“ ani EBV vírusu na efektivitu liečby sa nedá posúdiť pre chýbajúce údaje. Výnimkou sú niektoré podtypy DLBCL.

Napríklad, pri R/R PMBL pacientov pembrolizumab preukázal sľubnú protinádorovú aktivitu v štúdiu fázy I. Zo 17 hodnotených pacientov dosiahlo ORR 41 %, CR 13 % a stabilizáciu ochorenia (SD) 35 %. Tolerancia liečby bola dobrá, Gr. 3/4 NÚ súvisiace s liekom nezaznamenali (35). Nayak et al. (36) v roku 2017 publikovali liečbu nivolumabom „off-label“ podávanú u 5 pacientov s relabovaným/refraktérnym CNS lymfómom, primárne z PCNSL a sekundárne z PTL. Výsledky v paliatívnom štádiu ochorenia boli prekvapujúce, ORR dosiahlo 100 % pacientov s trvaním viac ako jeden rok s pretrváváním odpovede u troch pacientov v čase publikácie.

Folikulový lymfóm

Nivolumab bol v monoterapii podávaný 10 pacientom s R/R FL v štúdiu fázy I, s dosiahnutím objektívnej odpovede u 40 % a CR u jedného pacienta (10 %). Imunitne podmienené NÚ Gr. 3/4 boli najmä pneumonitída, stomatitída, exantém (37).

Chronická lymfocytová leukémia/ Lymfóm z malých buniek

Na využitie CPI u pacientov s CLL/ SLL máme limitované údaje. V štúdiu fázy I nivolumabu v monoterapii z dvoch SLL pacientov neodpovedal ani jeden na liečbu (37). Kombinácia nivolumab a ibrutinib bola skúšaná vo fáze II, kde predbežné výsledky potvrdili účinnosť – najlepšia dosiahnutá odpoveď bola PR u 66 % (8/12) pacientov vrátane tých s Richterovým syndrómom, ale je potrebné dlhodobšie sledovanie na definitívnu interpretáciu výsledkov (38). V štúdiu fázy II v monoterapii pembrolizumabom bolo zaradených 25 predliečených pacientov s CLL, z toho 9 s Richterovým syndrómom. Objektívna dosiahnutá odpoveď v celej skupine bola 16 %, zaujímavosť je, že odpoveď na liečbu bola zaznamenaná len v skupine s Richterovým syndrómom, kde dosiahol 11 % CR a 33 % PR. Šesťmesačný OS pre skupinu s Richterovým syndrómom dosiahol 73 % a u ďalších pacientov s CLL 59 %. Najčastejší NÚ bola elevácia hepatálnych transamináz (39).

T-bunkové lymfómy

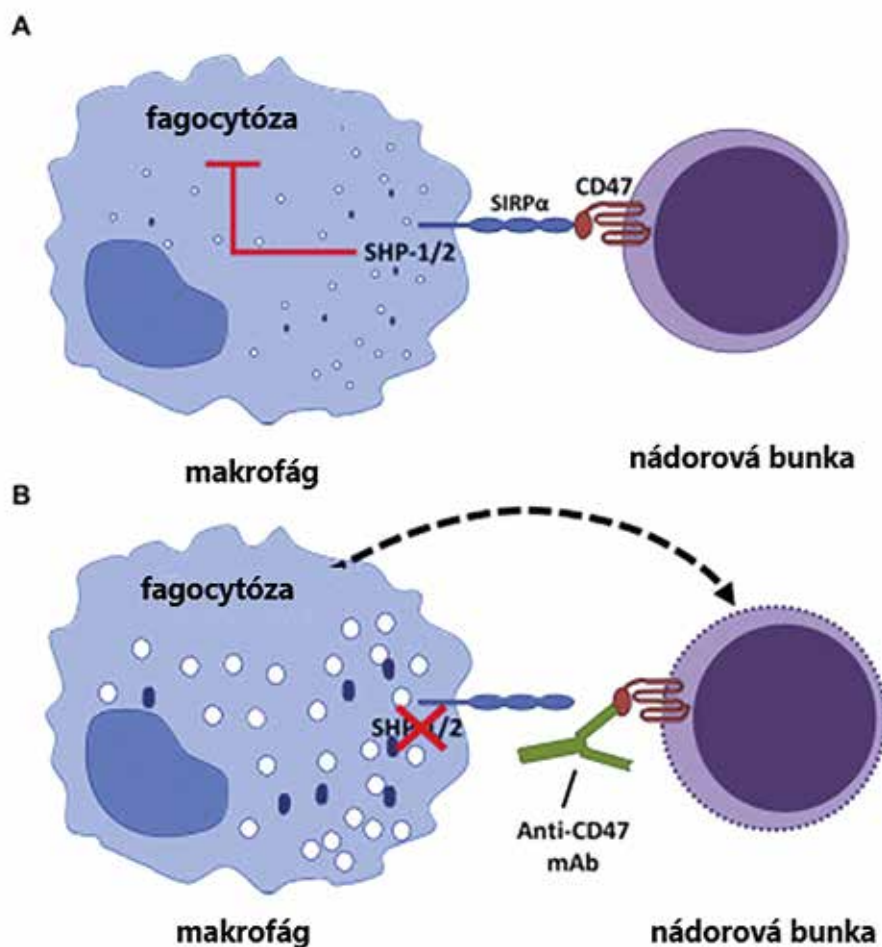
Lehoskin et al. (37) prezentovali výsledky u 23 pacientov s R/R T-NHL v štúdiu fázy I s nivolumabom v monoterapii. ORR

Tabuľka 3. Prehľad klinických štúdií využitia kontrolných bodov pri non-Hodgkinovom lymfóme so zameraním na dosiahnuté liečebné odpovede a najčastejšie nežiaduce účinky

Liek (fáza štúdie)	Počet pacientov	Výsledok	Najčastejšie imunitne podmienené NÚ
DLBCL			
(33) ipilimumab (I)	3	1pt CR, DOR > 31 M	hnačka, únava, bolesť brucha
(37) nivolumab (Ib)	11	ORR: 36 %, CR: 18 %	únava, pneumonitída
(34) nivolumab (II)	121	ORR: 10 % (PD po ASCT) 3 % (ASCT nevhodní)	nauzea, únava, hnačka
PMBL			
(35) pembrolizumab (Ib)	17	ORR: 41 %, CR: 12 %, SD: 35 %	hypotyroidizmus, nauzea
PCNSL, PTL			
(36) nivolumab	5	ORR: 100%	pruritus, únava
FL			
(37) nivolumab (Ib)	10	ORR: 40 %, CR: 10 %, SD: 60 %	únava, pneumonitída
T-NHL (PTCL+MF)			
(37) nivolumab (Ib)	23	PR: 17 %, SD: 43 %	únava, pneumonitída
(40) pembrolizumab	24	CR: 4 %, PR: 33 %	exantém kože

Vysvetlivky: NÚ – nežiaduce účinky, DOR – trvanie odpovede, ORR – objektívna odpoveď, CR – kompletná remisia, SD – stabilizácia ochorenia, PD – progresia ochorenia, ASCT – autológa transplantácia, pt – pacient, DLBCL – difúzny veľkobunkový lymfóm, PCNSL – primárny lymfóm centrálnej nervovej sústavy, PMBL – primárny mediastinálny lymfóm, PTL – primárny testikulárny lymfóm, T-NHL – T-bunkový lymfóm, PTCL – periférny T-bunkový lymfóm, MF – mycosis fungoides

Obrázok 3. A: Nádorová bunka pomocou antigénu CD-47 inhibuje aktivitu makrofágov
B: Po naviazaní 5F9 protilátky makrofág dokáže nádorovú bunku rozpoznať a eliminovať (46)



dosiahlo 17 % pacientov, najmä s periférnym T-bunkovým lymfómom a mycosis fungoides. V štúdiu fázy II bol podávaný pembrolizumab v monoterapii u 24 pacientov s mycosis fungoides a Sézaryho syndrómom, kde dosiahlo 4 % CR a 33 % PR. Toxicita bola podobná ako v predchádzajúcich štúdiách s pembrolizumabom, až na špecifickú kožnú reakciu spojenú so začervenaním u 40 % pacientov so Sézaryho syndrómom (tabuľka 3) (40).

Novinky v CPI pri malígnych lymfómoch

Koncom roka 2018 zverejnili Advani et al. (41) výsledky štúdie fázy 1b, kde bola podávaná protilátka anti-CD47 (5F9) v kombinácii s rituximabom u 22 pacientov s R/R B-NHL (15 DLBCL, 7 FL), pričom až 95 % pacientov bolo pred liečbou refraktérnych na rituximab. 5F9 sa naviaže na tzv. „do not eat me“ antifagocytárny antigén CD-47 na nádorovej bunke, ktorým sa chráni pred imunitným systémom hostiteľa. Po naviazaní protilátky sa preruší inhibičná signálna dráha a makrofág je schopný nádorovú bunku rozpoznať a eliminovať. Rituximab pôsobí synergicky pomáhaním fagocytóze, čo potvrdzujú aj predbežné výsledky. ORR dosiahlo 50 % pacientov a CR 36 % a pacienti s FL dosiahli mierne priaznivejšie výsledky oproti DLBCL. Z NÚ sa vyskytli anémia očakávané, keďže erytrocyty obsahujú CD-47 antigén a reakcie asociované s infúziou. Všetky boli zvládnuteľné, Gr. 1/2 (obrázok 3) (41).

Na Slovensku na klinike onkohematológie v Bratislave bol nivolumab podávaný 11 ťažko predliečeným pacientom s R/R cHL, predbežné výsledky sú podobné ako v popisovaných štúdiách, ORR dosiahlo 63 %, z toho 9 % pacientov CR a u 3 pacientov išlo o premostujúcu liečbu k alogénnej transplantácii. Liek bol dobre tolerovaný, medzi najčastejšie nežiaduce účinky patrili kožné reakcie, endokrinné poruchy a hepatotoxicita (42).

Záver

V súčasnosti prebieha veľké množstvo predklinického a klinického výskumu checkpoint inhibítorov v liečbe malígnych lymfómov, z ktorých už jednoznačnú účinnosť potvrdili anti-PD-1 protilátky pri klasickom

Hodgkinovom lymfóme, primárnom mediastinálnom lymfóme a predbežné výsledky nasvedčujú dobrej efektívnosti aj v prípadoch primárneho CNS lymfómu, primárneho testikulárneho lymfómu, pri Richterovom syndróme a folikulovom lymfóme či niektorých podtypoch T-bunkových lymfómov. CPI sú skúšané najmä u ťažko predliečených pacientov, ich včasnejšie zaradenie do liečby ostáva stále nezodpovedanou otázkou, ktorá po lepšom objasnení nežiaducich účinkov a ich manažmentu pravdepodobne bude predmetom ďalších klinických skúšaní. Pri cHL využitie nivolumabu v kombinácii s BV ako záchranej liečby pred autológnou transplantáciou už preukázalo porovnateľný účinok oproti štandardnej chemoterapii, pričom morbidita bola nižšia. Opatrnosť v zaradení CPI do bežných liečebných postupov vychádza nielen z ekonomickej náročnosti liečby, ale aj z rozpoznanej novej kategórie nežiaducich účinkov, tzv. imunitne podmienených. CPI totiž dokážu vyvolať zápal na autoimunitnom princípe, na ktoré je nutné myslieť v rámci diferenciálnej diagnostiky nežiaduceho účinku a v prípade podozrenia aj včasne liečiť imunopresiou. Z dosiaľ dostupných štúdií sa toxicita zdá tolerovateľná aj vďaka pribúdaniu algoritmov na jej včasnú detekciu a liečbu, pričom závažnejšie prípady boli pozorované pri alogénnej transplantácii a podávaní CPI v kombináciách. Medzi ďalšie odlišnosti od štandardnej liečby patria zmeny v hodnotení odpovede. Pri CPI ako aj inej imunomodulačnej liečbe môže nastať fenomén pseudoprogresie, kedy zväčšenie lézií na rádiologických skenoch môže byť výsledkom zápalu vyvolaného liekom alebo skutočného zväčšenia lézií a následnej oneskorenej odpovede. Cheson et al. (43) preto zaviedli nové kritériá hodnotenia odpovede LYRIC – Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria, ktoré obsahujú novú kategóriu, tzv. neurčitú odpoveď. Zohľadňujú pribudnutie nových lézií, zväčšenie cieľových lézií a zvýšenie ich viability na PET/CT. Umožňujú pokračovanie v liečbe a opätovné stanovenie odpovede s časovým odstupom. Pokračovanie v liečbe CPI aj napriek zachytenej progresii je sledované v štúdiu CHECKMATE u skupiny TBP

pacientov. Predbežné výsledky sú priaznivé, niektorí pacienti z liečby profitujú zmenšením lézií. Ďalšou výzvou do budúcnosti je objavenie prediktívnych faktorov s cieľom selekcie CPI senzibilných pacientov, ako aj spoľahlivých biomarkerov na monitorovanie efektivity liečby.

Liečba CPI priniesla novú nádej u ťažko predliečených pacientov s malígnymi lymfómami v kuratívnej intencii, ďalej ako premostenie k transplantácii kmeňových buniek, ako aj pri stabilizácii ochorenia na dlhšie časové obdobie. Veríme, že poznatky o využití a nových molekulách checkpoint inhibítorov budú neustále pribúdať, čím zdokonalíme liečebné postupy a zlepšime ich dostupnosť s cieľom dosiahnuť čo najlepšiu protinádorovú odpoveď a zároveň tolerovateľnú toxicitu.

Literatúra

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*. 2015, 136.5: E359-E386.
2. HUDE I, Sasse S, Engert A, et al. The emerging role of immune checkpoint inhibition in malignant lymphoma. *Haematologica*, 2017;102(1):30-42.
3. Marks L, et al. *Engineering Health. How Biotechnology Changed Medicine*. The Royal Society of Chemistry. 2018, ISBN: 978-1-78262-084-6
4. Černá M. Inhibitory imunitných kontrolných bodov v systémovej liečbe nemalobunkového karcinómu pľúc. *Onkológia (Bratisl.)*, 2015;10(6):358-362.
5. Godál R. Pokrok v imunoterapii malígneho melanómu a karcinómu pľúc inhibítorami imunitných kontrolných bodov. *Onkológia (Bratisl.)*, 2018;13(2):94-100.
6. Hořejší V, et al. *Základy imunologie*. 5. vyd. Praha: TRITON, 2013. ISBN 978-80-7387-713-2.
7. Oleinika K, Nibbs RJ, Graham G, et al. Suppression, subversion and escape: the role of regulatory T cells in cancer progression. *Clinical & Experimental Immunology*. 2013;171(1):36-45.
8. Chambers CA, Sullivan TJ, Allison JP, et al. Lymphoproliferation in CTLA-4-deficient mice is mediated by costimulation-dependent activation of CD4+ T cells. *Immunity*. 1997;7(6):885-895.
9. Waterhouse P, Penninger JM, Timms E, et al. Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in Ctl4. *Science*. 1995;270(5238):985-988.
10. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM, et al. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer cell*. 2015;27(4):450-461.
11. Roemer MG, Advani R., Ligon AH, et al. PD-L1 and PD-L2 genetic alterations define classical Hodgkin lymphoma and predict outcome. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(23):2690-2697.
12. Green MR, Monti S, Rodig SJ, et al. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 2010;116(17):3268-3277.
13. Rossille D, Gressier M, Damotte D, et al. High level of soluble programmed cell death ligand 1 in blood impacts overall survival in aggressive diffuse large B-Cell lymphoma: results from a French multicenter clinical trial. *Leukemia*. 2014;28(12):2367-2375.

14. Dave SS, Wright G, Tan B, et al. Prediction of survival in follicular lymphoma based on molecular features of tumor-infiltrating immune cells. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(21):2159-2169.
15. Wang L, Qian J, Lu Y, et al. Immune evasion of mantle cell lymphoma: expression of B7-H1 leads to inhibited T-cell response to and killing of tumor cells. *Haematologica*. 2013;98(9):1458-1466.
16. Grzywnowicz M, Karczmarczyk A, Skorka K, et al. Expression of Programmed Death 1 Ligand in Different Compartments of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Acta Haematol*. 2015;134(4):255-262.
17. Velu V, Shetty RD, Larsson M, et al. Role of PD-1 co-inhibitory pathway in HIV infection and potential therapeutic options. *Retrovirology*. 2015;12(1):14.
18. Dorfman DM, Brown JA, Shahsafaei A, et al. Programmed death-1 (PD-1) is a marker of germinal center-associated T cells and angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *The American journal of surgical pathology*. 2006;30(7):802-810.
19. Bashey A, Medina B, Corringham S, et al. CTLA4 blockade with ipilimumab to treat relapse of malignancy after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2009;113(7):1581-1588.
20. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;372:311-319.
21. Armand P, Engert A, Younes A, et al. Nivolumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma after failure of autologous hematopoietic cell transplantation: extended follow-up of the multicohort single-arm phase II CheckMate 205 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(14):1428-1439.
22. Diefenbach CS, Hong F, Cohen JB, et al. Preliminary safety and efficacy of the combination of brentuximab vedotin and ipilimumab in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: a trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E4412). 2015.
23. Diefenbach CS, Hong F, David K, et al. Safety and efficacy of combination of brentuximab vedotin and nivolumab in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: A trial of the ECOG-ACRIN cancer research group (E4412). *Hematological Oncology*. 2017;35(S2):84-85.
24. Diefenbach C, Hong F, Ambinder RF, et al. A Phase I Study with an expansion cohort of the combinations of ipilimumab, nivolumab and brentuximab vedotin in patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: A Trial of the ECOG-ACRIN Research Group (E4412: Arms G1). 2018.
25. Herrera AF, Moskowitz AJ, Bartlett NL, et al. Interim results of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018;131(11):1183-1194.
26. Ansell S, et al. A phase 1 study of nivolumab in combination with ipilimumab for relapsed or refractory hematologic malignancies (CheckMate 039). 2016;183-183.
27. Armand P, Shipp MA, Ribrag V, et al. Programmed death-1 blockade with pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(31):3733-3739.
28. Moskowitz CH, Zinzani PL, Fanale MA, et al. Pembrolizumab in relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: primary end point analysis of the phase 2 keynote-087 study. *Blood*. 2016;128:1107.
29. Haverkos BM, Abbott D, Hamadani M, et al. PD-1 blockade for relapsed lymphoma post-allogeneic hematopoietic cell transplant: high response rate but frequent GVHD. *Blood*. 2017;130(2): 21-228.
30. Herbaux C, Gauthier J, Brice P, et al. Efficacy and tolerability of nivolumab after allogeneic transplantation for relapsed Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2017;129(18):2471-2478.
31. Onizuka M, Kojima M, Matsui K, et al. Successful treatment with low-dose nivolumab in refractory Hodgkin lymphoma after allogeneic stem cell transplantation. *International journal of hematology*. 2017;106(1):141-145.
32. Merryman RW, Kim HT, Zinzani PL, et al. Safety and efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplant after PD-1 blockade in relapsed/refractory lymphoma. *Blood*. 2017;129(10):1380-1388.
33. Ansell SM, Hurvitz SA, Koenig PA, et al. Phase I study of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in patients with relapsed and refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Clinical Cancer Research*. 2009;15(20):6446-6453.
34. Ansell SM, Minnema MC, Johnson P, et al. Nivolumab for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma in patients ineligible for or having failed autologous transplantation: a single-arm, Phase II Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(6):481-489.
35. Zinzani PL, Ribrag V, Moskowitz CH, et al. Safety and tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 2017;130(3):267-270.
36. Nayak L, Iwamoto FM, LaCasce A, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed/refractory primary central nervous system and testicular lymphoma. *Blood*. 2017;129(23):3071-3073.
37. Lesokhin AM, Ansell SM, Armand P, et al. Nivolumab in patients with relapsed or refractory hematologic malignancy: preliminary results of a phase Ib study. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(23):2698.
38. Jain N, Basu S, Thompson PA, Ohanian M, et al. Nivolumab combined with ibrutinib for CLL and Richter transformation: a phase II trial. 2016.
39. Ding W, Le-Rademacher J, Call TG, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab in relapsed CLL including Richter's transformation: an updated report from a phase 2 trial (MC1485). *Blood*. 2016;128:4392.
40. Khodadoust M, Rook AH, Porcu P, et al. Pembrolizumab for treatment of relapsed/refractory mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical efficacy in a Citn multicenter phase 2 study. *Blood*. 2016;128:181.
41. Advani R, Flinn I, Popplewell L, et al. CD47 blockade by Hu5F9-G4 and rituximab in non-Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 2018;379(18):1711-1721.
42. Kašperová B, Ladická M, Drgoňa L, et al. Single institution experience with nivolumab in treatment of patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. (HL-151) *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2017, Supplement 2. S323. ISSN 2152-2650.
43. Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, et al. Refinement of the Lugano classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood*. 2016;128(21):2489-2496.
44. https://8.news0-1.com/l/7?id=564&site_id=1360&url=https://namechanel.club/?p=ge3wgmwga5gi3bpgm2tm&p=3
45. Goodman A, et al. PD-1-PD-L1 immune-checkpoint blockade in B-cell lymphomas. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14(4):203-220.
46. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804917307384>

MUDr. Barbora Kašperová

Department of Oncohematology,
National Cancer Institute,
Klenová 1, 833 10 Bratislava
kasperovabarbora@gmail.com