

Imunoterapie metastazujícího melanomu

Ivana Krajsová

Dermatovenerologická klinika VFN v Praze

Aktivace imunitního systému je velmi důležitým krokem v léčebné strategii metastazujícího melanomu a větší pochopení funkce kontrolních bodů imunity vedlo k vývoji řady checkpoint inhibitorů. Ipilimumab, monoklonální protilátka proti CTLA-4 byl první lék, který prokázal zlepšení přežití u pacientů s metastazujícím melanomem. Medián celkového přežití (OS) u pacientů léčených ipilimumabem byl, při porovnání s pacienty léčenými gp100 vakcínou, delší (10,9 proti 6,4 měsíce) a také pacienti léčení ipilimumabem a DTIC měli, proti pacientům léčeným samotným DTIC zlepšené OS (11,2 proti 9,1 měsíce). Většina nežádoucích účinků vyvolaných léčbou ipilimumabem jsou imunitně zprostředkované a mezi nejčastější patří gastrointestinální a kožní toxicita, endokrinopatie a hepatotoxicita. Koncem roku 2014 byly schváleny FDA pembrolizumab a nivolumab, nové monoklonální protilátky proti dalšímu významnému kontrolnímu bodu imunity PD-1 receptoru. Vstupujeme do nové éry v léčbě melanomu, ale nemůžeme říci, že je problematika léčby melanomu vyřešena. Je nutný další výzkum v oblasti biomarkerů a kombinované léčby, včetně optimálního dávkování i doby terapie.

Klíčová slova: melanom, imunoterapie, anti CTLA-4.

Immunotherapy for metastatic melanoma

Activation of the immune system is very important step in the treatment strategy of metastatic melanoma and greater understanding of function of the immune checkpoints led to the development of several immune checkpoint inhibitors. Ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, was the first agent to demonstrate a survival benefit in patients with metastatic cutaneous melanoma. The median OS rate for patients treated with ipilimumab was, compared with patients receiving a gp100 vaccine longer (10.9 versus 6.4 months), and also patients treated with ipilimumab and DTIC compared with those treated with DTIC alone had improved OS (median OS 11.2 versus 9.1 months.) The majority of ipilimumab-related adverse events are immune related, and the most common are gastrointestinal and skin toxicity, endocrinopathy and hepatotoxicity. New monoclonal antibody against other important immunity checkpoint PD-1 receptor, pembrolizumab and nivolumab, got FDA approval at the end of 2014. We are approaching the new era of the treatment of melanoma but we cannot say, that we resolved the problem. Further research of biomarkers, combination therapies and also optimal dosing, and duration of treatment is needed.

Key words: melanoma, immunotherapy, anti CTLA-4.

Úvod

Imunoterapie má již dlouhodobě v léčbě pokročilého i metastazujícího melanomu své nezastupitelné místo. Lepší pochopení principů vzájemné interakce nádoru a imunitního systému hostitele umožnilo postupný rozvoj imunoterapeutických postupů a přechod od nespecifické imunoterapie v imunoterapii specifickou, zaměřenou na konkrétní cíle. Jednou z cest, která umožňuje rozvoj nádoru, je únik nádorových buněk před detekcí imunitním systémem. Nádorová tolerance může být způsobena nízkou imunogenicitou samotného nádoru, ale také jeho schopností tlumit imunitní reakce. Vznik nádorové tolerance je velmi složitý a komplexní proces, kterého se účastní řada mechanismů. Na jejím vzniku se mohou podílet také některé kontrolní body imunity tzv. checkpoints, mezi které patří cytotoxický T-lymfocytární antigen 4 (CTLA-4) a programmed death-1 (PD-1) receptor a ligand PD-1 receptoru programmed death ligand-1 (PD-L1). Fyziologickou funkcí těchto receptorů je zpětnovazebný mechanismus, ochrana před nadměrnou imunitní reakcí, před

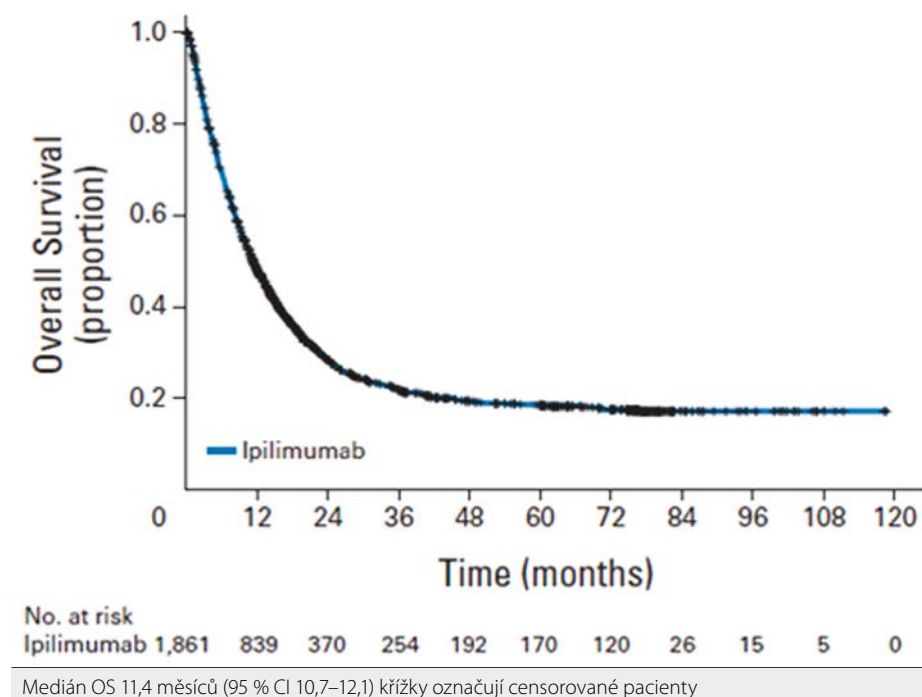
vyvoláním autoimunity. Jejich aktivace chrání organismus před vznikem autoimunitních reakcí, ale současně umožňuje navození nádorové tolerance. Vývoj nových monoklonálních protilátek inhibujících receptory CTLA-4 a PD-1 znamenal možnost regulace T buněčné aktivace a proliferace s navazujícím ovlivněním T buněčné protinádorové imunitní reakce. Klinické studie s monoklonálními protilátkami, proti CTLA-4 ipilimumabem a proti PD-1 pembrolizumabem a nivolumabem, prokázaly jejich účinnost v léčbě metastazujícího melanomu. Rok 2011 je v moderní léčbě metastazujícího melanomu považován za zásadní. FDA byl schválen nový lék ipilimumab, který jako první v historii prokázal schopnost statisticky významného prodloužení celkového přežívání (OS) pacientů s metastazujícím melanomem. Velmi brzy následovalo schválení i dalších léků – pegylovaného interferonu alfa pro adjuvantní léčbu pokročilého melanomu a BRAF a MEK inhibitorů, vemurafenibu, dabrafenibu a trametinibu pro terapii BRAF pozitivních melanomů. V roce 2014 byly schváleny monoklonální protilátky proti

PD-1 receptoru pembrolizumab a nivolumab. Ve studiích fáze III prokazují četné a dlouhodobé léčebné odpovědi i prodloužení celkového přežití a mírnou, dobře zvládnutelnou toxicitu.

Imunoterapie metastazujícího melanomu pomocí inhibice receptoru CTLA-4

Cytotoxický T lymfocytární antigen 4 (CTLA-4) je považován za významný kontrolní bod imunitního systému, jehož úkolem je ochrana před nadměrnou aktivací imunitního systému, před vznikem autoimunitních reakcí. Tento zpětnovazebný mechanismus ale současně umožňuje vznik nádorové tolerance, protože usnadňuje únik nádorových buněk před protinádorovou T lymfocytární imunitní reakcí. Blokáda CTLA-4 receptoru ipilimumabem prodlužuje aktivaci T lymfocytů a obnovuje jejich proliferaci, čímž zesiluje T buněčné imunitní reakce a podporuje účinnou protinádorovou imunitní odpověď. Již první studie fáze II s ipilimumabem, plně humánní IgG1 monoklonální protilátkou, která blokuje CTLA-4 receptor, naznačovaly, že tento

Onkologie 2015; 9(4): 183–189

Graf 1. Analýza přežití 1 861 pacientů léčených ipilimumabem v rámci 12 klinických studií (převzato z 5)

způsob aktivace imunitního systému dokáže příznivě ovlivnit celkové přežívání (OS) pacientů s metastazujícím melanomem (1). Byla to velmi překvapivá pozorování, protože do té doby se prodloužení celkového přežití nemocných s metastazujícím melanomem zdálo nedostižným cílem. Zásadní pro klinické využití ipilimumabu byly výsledky Hodiho studie fáze III publikované v NEJM v roce 2010 (2). Studie porovnávala účinnost terapie ipilimumabem v kombinaci s gp100 vakcínou, ipilimumabem samotným a samotnou gp100 vakcínou a prokázala významné prodloužení OS. Ipilimumab byl podáván v dávce 3 mg/kg. Medián celkového přežití byl u pacientů léčených ipilimumabem + gp100 vakcínou 10,0 měsíců, u pacientů léčených ipilimumabem 10,1 měsíců, zatímco u pacientů léčených samotnou vakcínou byl pouze 6,4 měsíců ($p < 0,001$). U pacientů, léčených ipilimumabem, došlo ke snížení rizika o 32 resp. 34 % proti léčbě samotnou vakcínou. Ještě pozoruhodnější bylo zlepšení dlouhodobého přežití. Při hodnocení po 24 měsících od zahájení léčby přežívalo 21,6 a 23,5 % pacientů léčených ipilimumabem a pouze 13,7 % pacientů léčených gp100 vakcínou. Podobné výsledky potvrdila i další studie fáze III hodnotící účinnost kombinované léčby ipilimumabem s DTIC proti léčbě samotným DTIC u nemocných v první linii léčby metastazujícího melanomu (3). Primárním cílem bylo hodnocení OS, které bylo signifikantně delší ve skupině nemocných léčených ipilimumabem s DTIC – 11,2 měsíců proti 9,1 měsícům u pacientů, kteří dostávali pouze DTIC ($p < 0,001$). Jeden rok po zahájení léčby

přežívalo 47,3 % proti 36,3 % nemocných, 2 roky 28,5 % proti 17,9 % a 3 roky 20,8 % proti 12,2 %.

Ipilimumab v léčbě metastazujícího melanomu byl zkoušen v řadě studií fáze II a III v různém dávkování i v různých léčebných schématech. V listopadu 2014 byly v Annals of Oncology publikovány zajímavé výsledky studie BMS 025 (C. Lebbé a kolektiv) aktualizující pěti až šestileté sledování a přežití pacientů, původně léčených ipilimumabem ve studiích fáze II. Cílem bylo zhodnotit medián doby přežití a četnost přežití od podání první dávky ipilimumabu v původních studiích k červnu 2013 a zhodnocení nežádoucích účinků léčby. Do studie bylo zařazeno 248 pacientů, u 93 byla zahájena nová léčba ipilimumabem, 91 nemocných pokračovalo v udržovací léčbě, a 58 bylo sledováno bez léčby. Pětileté přežití u pacientů léčených v druhé či další linii léčby ze studií BMS 184–007, 008 a 022 bylo 12,3 % pro ipilimumab v dávce 0,3 mg/kg, 16,5 % pro ipilimumab 3 mg/kg a 18,2–28,4 % u dávek 10 mg/kg. U nemocných, kteří dostávali ipilimumab v první linii léčby společně s budesonidem či placebem – studie CA 184–007, bylo dosaženo pětileté přežití u 37,7 % ve skupině ipilimumab + placebo a u 49,5 % ve skupině ipilimumab + budesonid. Nebyly popsány žádné neočekávané nežádoucí účinky léčby, shodovaly se s běžně pozorovanými v jiných studiích (4). Podrobně budou zmíněny v kapitole věnované této problematice. Výsledky studie BMS 184–025 mají svá omezení, protože byla analyzována data různě projektovaných studií, s různými populacemi pacientů i odlišným dávkováním. Přesto je možné pozorovat stejný

trend jako v dalších ipilimumabových studiích, tedy dlouhé trvání dosažených léčebných odpovědí i dlouhodobé přežívání léčených pacientů. V této studii 82,6 % nemocných, kteří žili 3 roky po zahájení léčby, žili i v odstupu 5 let (4). Také další analýza studií fáze II a III s ipilimumabem v léčbě metastazujícího melanomu zpracovaná Schadendorfem a publikovaná v únoru 2015 v JCO (Journal of Clinical Oncology) potvrzuje dlouhodobý efekt léčby. Hodnoceno bylo celkem 1 861 pacientů z 12 klinických studií. Medián OS byl 11,4 měsíce a 3 roky přežívalo 22 % nemocných (graf 1). Na křivce OS je patrné plateau objevující se v odstupu 3 let od zahájení léčby. Potvrzuje, že většina nemocných léčených ipilimumabem, kteří přežívají 36 měsíců a déle, má vysokou šanci na dlouhodobé přežití (5).

Praktické využití ipilimumabu

Ipilimumab pod firemním názvem Yervoy je v současné době v ČR schválen pro terapii metastazujícího melanomu v druhé a další linii léčby, tedy po předchozím selhání chemoterapie a v případě BRAF pozitivních nádorů po selhání léčby BRAF inhibitory a chemoterapií. Smí být aplikován pouze v rámci stanovených onkologických center (obrazek 1).

Yervoy je podáván v dávce 3 mg/kg intravenózně v 90 minut trvající infuzi, celkem 4x v třítydenních intervalech, celá léčba trvá 9 týdnů. Léčebný účinek nastupuje většinou výrazně později než u chemoterapie, která se projevuje přímým cytostatickým účinkem. Ipilimumab nejprve zablokuje receptor CTLA-4 a teprve poté dochází k aktivaci a proliferaci T lymfocytů následované protinádorovou T imunitní reakcí. Infiltrace nádoru T lymfocyty může v některých případech způsobit i zvětšení ložiska a imitovat progresi onemocnění. Jsou popisovány i případy vzniku nových ložisek při současné stabilizaci nebo zmenšování ostatních. V jiných případech nenastane objektivní zmenšení nádorových mas, podle RECIST či WHO kritérií, přesto nedochází k progresi a onemocnění může zůstat i mnoho let stabilizované. Vzhledem k odlišnostem v charakteru léčebných odpovědí byla navržena nová hodnotící kritéria označovaná jako immune related response criteria (irRC). Zhodnocení léčebných odpovědí se provádí nejdříve v rozmezí 12–16 týdnů po první dávce ipilimumabu a dále ve 12týdenních intervalech.

Nežádoucí účinky imunoterapie anti CTLA-4 a jejich léčba

Léčba ipilimumabem je spojena s nežádoucími účinky, které jsou vyvolané aktivací imunitního systému. Za normálních okolností

Obrázek 1. Metastazující melanom**Obrázek 2.** Kožní toxicita při léčbě ipilimumabem

receptor CTLA-4 reguluje, tlumí imunitní reakce a chrání před vznikem autoimunity. Zablokování CTLA-4 ipilimumabem tak může spustit širokou škálu autoimunitních reakcí zaměřených na různé orgány. Označují se jako immune-related adverse events (irAEs) a jsou typickými nežádoucími účinky této léčby. Jejich charakter odpovídá principu léčby – zesílení T buněčné reaktivity. Studie věnovaná účinnosti léčby ipilimumabem při použití různých dávek 0,3–3,0–10,0 mg/kg naznačila, že se zvyšující se dávkou stoupá nejen účinnost ale i toxicita léčby (6). Dávka 10 mg/kg je spojena zejména s vyšší četností nežádoucích

účinků v oblasti GIT. Retrospektivní analýza proběhlých a ukončených studií s různými dávkami ipilimumabu ukázala, že irAEs byly popisovány asi u 64 % léčených pacientů, ale komplikace vedoucí ke smrti nemocných byly nižší než 1 % (7). Nejčastěji popisovanými nežádoucími účinky jsou: gastrointestinální (GIT) a kožní toxicita, dále hepatotoxicita a endokrinní toxicita. Méně často se objevuje oftalmologická či neurologická toxicita a velmi vzácně byly zaznamenány nežádoucí účinky postihující respirační nebo genitourinární trakt. Většina irAEs bývá popisována již v průběhu indukční léčby tedy během

prvních 6–9 týdnů po úvodní dávce ipilimumabu, pouze v omezeném počtu případů dochází k jejich vzniku až v odstupu týdnů nebo měsíců po zahájení léčby. Doba trvání nežádoucích účinků se pohybuje nejčastěji mezi 4,3–7,7 týdny, nejdůležitější pro jejich rychlý ústup je včasné rozpoznání a zahájení léčby (8). Terapie jednotlivých irAEs se řídí charakterem postižení jednotlivých orgánů i jejich závažností. Lékem volby, zejména u stupně 3 a 4 jsou systémově podávané kortikoidy.

Nejčastěji je při léčbě ipilimumabem popisována kožní toxicita, ale za nejzávažnější je nutné považovat postižení gastrointestinálního traktu.

GIT toxicita

Gastrointestinální toxicita patří mezi typické nežádoucí účinky léčby ipilimumabem a je pro ni charakteristický pestrý klinický obraz. Může se projevovat pouze neurčitými nevýraznými bolestmi břicha, nechutenstvím či nauzeou, zvýrazněnou střevní peristaltikou, ale také zvracením a průjmy. Průjmovitou stolicí je možné považovat za dominantní příznak GIT toxicity. Bývá popisována u 30–35 % léčených pacientů. Potíže začínají většinou náhle velmi řídkou až vodnatou stolicí, která se může opakovat krátce po sobě s následným několikahodinovým vymizením příznaků a poté návratem potíží. Průjmy se objevují převážně mezi 5–12 týdnem od zahájení léčby, nejčastěji tedy po druhé nebo třetí dávce ipilimumabu. Neléčená, průjmovitá stolice se trvale zhoršuje a může vést k těžké kolitidě s ulceracemi, případně i k perforaci střeva. Správně léčená GIT toxicita naopak odeznívá většinou v průběhu 4 týdnů. Na základě tíže postižení, hodnoceného podle CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) kritérií verze 3 nebo 4, lékař rozhodne o dalším léčebném postupu. Při mírném postižení stupně 1 a 2 může být dostačující pouze symptomatická léčba, dostatečná hydratace, střevo šetřící dieta a případně loperamid, živočišné uhlí a podobné přípravky. Je však nutný pečlivý monitoring pacienta a odložení další dávky ipilimumabu do odeznění příznaků nebo zmírnění na stupeň 1. Pokud potíže neustupují a přetrvává závažnost stupně 2 nebo se průjmy zhoršují, je vhodné zvážit koloskopii, vyloučení infekční etiologie, ale zejména je vhodné již v této fázi zahájit podávání kortikosteroidů. Při průjmech stupně 3 a 4 nebo při potvrzené kolitidě musí být trvale ukončena terapie ipilimumabem a musí být zahájeno podávání kortikosteroidů ve vysokých dávkách, nejlépe methyprednisolon v úvodní dávce 2 mg/kg i.v. a dále dle stavu pacienta udržovací léčba

v dávkách 1–2 mg/kg. Teprve po ústupu příznaků a zmírnění potíží je možné velmi pomalu dávky kortikoidů snižovat. Ke kompletnímu vysazení steroidů by nemělo dojít dříve než za 30 dní, vhodnější je postupné snižování dávky až v rozmezí 45–60 dní, jinak hrozí recidiva potíží (9). Pro léčbu průjmů je možné někdy využít také budenosid v dávce 9 mg denně. Jeho profylaktické podávání ale vzniku GIT toxicity zabránit nedokáže, jak prokázala studie BMS 184–007. Ve vzácných případech rezistence k léčbě kortikoidy je nutné aplikovat infliximab v dávce 5 mg/kg. Základem léčby GIT toxicity je včasné rozpoznání příznaků a včasné zahájení odpovídající léčby. Ještě před zahájením podávání ipilimumabu je nezbytné nemocné správně instruovat o nutnosti okamžité informovat ošetřujícího lékaře o vzniku průjmu či zažívacích potíží. Důležité je primárně každý průjem vzniklý v průběhu léčby ipilimumabem považovat za komplikaci léčby a odpovídajícím způsobem léčit.

Kožní toxicita

Nejčastějším nežádoucím účinkem léčby ipilimumabem je kožní toxicita, popisovaná u 40–60% pacientů. Ve většině případů nezpůsobuje nemocným závažné potíže. Patří mezi nejčasněji vznikající nežádoucí účinky, objevuje se často již po první nebo druhé dávce ipilimumabu. Typickým příznakem je svědění kůže, které může, ale nemusí být provázeno kožními projevy a bývá popisováno až u 30% nemocných. Pokud dojde ke kožnímu poškození, projevuje se většinou makulopapulózním exantémem postihujícím různé partie těla (obrázek 2). Příznakem kožní toxicity může být také vznik vitiliga, objevující se u 4–11% nemocných, jako příznak autoimunitní reakce proti melanocytem. Byly popsány případy exacerbace atopického ekzému, ložiskové defluviu nebo vznik kožní sarkoidózy. Velmi vzácně, v méně než 1% případů, je popisována závažnější kožní toxicita v podobě Stevens-Johnsonova syndromu či Lyelova syndromu, dále fotosenzitivita nebo DRESS syndrom (drug reaction and eosinophilia with systemic symptoms). Léčba kožní toxicity je závislá na charakteru a tíži poškození. Většinou je dostačující lokální léčba kortikoidními externy, u těžších případů kožní toxicity je vhodné systémové podání kortikoidů (10). Pouze závažná kožní toxicita vyžaduje trvalé ukončení léčby ipilimumabem.

Hepatotoxicita

Hepatotoxicita bývá často asymptomatická, bez subjektivních potíží, detekovatelná pouze

průkazem elevace jaterních testů. Je proto nezbytné v průběhu léčby ipilimumabem pečlivě monitorovat hodnoty transamináz a bilirubinu. Objevuje se většinou v rozmezí 3–9 týdnů od zahájení léčby. V diferenciální diagnostice je nutné vyloučit infekční hepatitidy či jaterní metastázy. U závažné hepatotoxicity stupně 3 a 4, která je indikací k trvalému ukončení léčby ipilimumabem, jsou lékem volby opět systémově podávané kortikoidy, nejčastěji methylprednisolon v dávce 1–2 mg/kg. Základem úspěšnosti léčby je její včasné zahájení a pomalé postupné vysazování. Při správné léčbě většinou dochází k normalizaci jaterních funkcí v průběhu 4 týdnů. Ve vzácných případech rezistence k terapii kortikoidy je indikováno podávání mycophenolat mofetilu (9, 10).

Endokrinní toxicita

Typickými a nejčastějšími endokrinopatiemi vyvolanými léčbou ipilimumabem jsou autoimunní tyreoiditida, hypofyzitida a insuficience nadledvin, objevující se asi u 4–8% pacientů (2). První příznaky nastupují většinou až ke konci léčby mezi 6.–9. týdnem a projevují se výraznou únavou, bolestmi hlavy, závratěmi, poruchami zraku, ztrátou libida a řadou dalších ne zcela specifických příznaků. Nejčastěji mohou připomínat metastatické poškození CNS. Etiologii potíží v těchto případech snadno odhalí vyšetření hladin minerálů, kortizolu, FT3, FT4, TSH a případně pohlavních hormonů. Při podezření na hypofyzitidu je doporučováno CT či MR CNS se zaměřením na oblast tureckého sedla. Nejúčinnější léčbou je hormonální substituce odpovídající zjištěné endokrinopatii – tedy nejčastěji podávání thyroxinu nebo kortizolu, méně často také sexuálních hormonů. Na rozdíl od předchozích nežádoucích účinků bývají autoimunitně vyvolané endokrinopatie dlouhodobé, většinou s trvalou potřebou hormonální substituce (11).

Méně časté nežádoucí účinky

Byly popsány i případy poškození dalších orgánů, vyskytující se ale většinou v méně než 1% případů. Jedná se například o neurologickou toxicitu v podobě senzorické i motorické neuropatie nebo myastenii gravis. Zcela ojediněle byly zaznamenány případy Guillain-Barré syndromu. Oční toxicita se projevuje převážně vznikem uveitidy, episkleritidy nebo iritidy. V jejich léčbě je většinou dostačující lokální aplikace steroidů, vzácně je nutná systémová léčba kortikoidy. Byly popsány také ojedinělé případy plicní toxicity v podobě atypických pneumonií nebo plicní sarkoidózy (9).

Základem úspěšnosti léčby nežádoucích účinků je jejich včasná diagnostika a včasné zahájení léčby. Obecně jsou lékem volby kortikoidy, u toxicity stupně 3 a vyšší většinou v iniciační dávce 2 mg/kg intravenózně s postupným poklesem na 1 mg/kg a následným přechodem na perorální podávání. I když se může zdát například léčba průjmů kortikoidy přinejmenším zvláštní, je zcela nezbytná, protože etiologicky jsou tyto průjmy vyvolané autoimunitní reakcí v oblasti GIT. Vždy je nutné pomalé vysazování léčby, jinak hrozí recidiva potíží.

Závěr

Metastazující melanom je vysoce rezistentní ke klasickým léčebným postupům jako je chemoterapie nebo aktinoterapie. Ještě v nedávné době se medián přežití těchto pacientů pohyboval na úrovni 6–9 měsíců a 5 let přeživalo maximálně 10% nemocných. Zavedení cílené imunoterapie zaměřené na kontrolní body imunity znamenalo zcela nový směr v léčbě tohoto onemocnění. V současné době jsou v klinické praxi největší zkušenosti s terapií inhibitory CTLA-4 ipilimumabem. Jeho klinická aktivita, v léčbě metastazujícího melanomu, představuje zcela nové možnosti terapie tohoto agresivního onemocnění. Hlavním přínosem ipilimumabu je dlouhá doba trvání léčebných odpovědí a významné prodloužení celkového přežití (12). Pět let přežívá 25–35% nemocných. Koncem roku 2014 byly pro léčbu metastazujícího melanomu schváleny další dva imunoterapeutické preparáty, zaměřené na inhibici receptoru PD-1, pembrolizumab (KeyTruda) a nivolumab (Opdivo). V ČR je dostupná léčba pembrolizumabem v rámci specifického léčebného programu u nemocných u kterých selhala předchozí léčba ipilimumabem a nivolumab zatím v rámci klinických studií ve stejné indikaci. V letošním roce i následujících letech jsou očekávány výsledky řady klinických studií s kombinovanou léčbou ipilimumab plus nivolumab, či kombinace imunoterapie s léčbou BRAF inhibitory, s chemoterapií nebo s aktinoterapií. Probíhají a připravují se také studie s využitím ipilimumabu, nivolumabu i pembrolizumabu v adjuvantním podávání u nemocných po operaci pokročilého kožního melanomu a první předběžné výsledky naznačují jejich účinnost i v této indikaci. I když vstupujeme do nové éry v léčbě metastazujícího melanomu, stále nemůžeme říci, že tato problematika byla vyřešena. Hlavní otázkou imunoterapie zůstává nalezení prediktivních faktorů, biomarkerů, které by lépe označily nemocné profitující z této léčby, nalezení optimálního dávkování i optimálního léčebného schématu.

Literatura

1. O'Day SJ, Maio M, Chiarion-Sileni V, Gajewski TF, Pehamberger H, Bondarenko IN, Queirolo P, Lundgren L, Mikhailov S, Roman L, Verschraegen C, Humphrey R, Ibrahim R, de Pril V, Hoos A, Wolchok JD. Ann Oncol. 2010; 21(8): 1712–1717. doi: 10.1093/annonc/mdq013. Epub 2010 Feb 10.
2. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJ, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbe C, Peschel C, Quirt I, Clark JI, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A, Ura WJ. N Engl J Med. 2010; 363(8): 711–723. doi: 10.1056/NEJMoa1003466. Epub 2010 Jun 5.
3. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, Lebbe C, Baurain JF, Testori A, Grob JJ, Davidson N, Richards J, Maio M, Hauschild A, Miller WH Jr, Gascon P, Lotem M, Harmankaya K, Ibrahim R, Francis S, Chen TT, Humphrey R, Hoos A, Wolchok JD. N Engl J Med. 2011; 364(26): 2517–26. doi: 10.1056/NEJMoa1104621. Epub 2011 Jun 5.
4. Lebbe C, Weber JS, Maio M, Neyns B, Wolchok JD, et al. Survival follow-up and ipilimumab retreatment of patients with advanced melanoma who received ipilimumab in prior phase II studies. Annals of Oncology, 2014; 25(11): 2277–2284.
5. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Wolchok JD, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. J Clin Oncol, 2015, doi: 10.1200/JCO.2014.56.2736
6. Wolchok JD, Neyns B, Lebbe C, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomized double-blind, multicentre, phase 2, dose ranging study. The Lancet Oncology, 2010; 11: 155–164.
7. Ibrahim R, Berman D, DePril V, et al. Ipilimumab safety profil: summary of findings from completed trials in advanced melanoma. J Clin Oncol. 2011; 29(Suppl): Abstract 8583.
8. Andrews S, Holden R. Characteristics and management of immune-related adverse effects associated with ipilimumab, a new immunotherapy for metastatic melanoma. Cancer management and Research, 2012; 4: 299–307.
9. Scarpati GV, Fusciello C, Sabbatino F, Pepe S, et al. Ipilimumab in the treatment of metastatic melanoma: management of adverse events. OncoTargets and Therapy, 2014; 7: 203–209.
10. Mavropoulos JC, Wang TS. Managing skin toxicities from new melanoma drug. Current Treatment Options in Oncology, 2014; 15: 281–301.
11. Tarhini A. Scientifica (Cairo). 2013; 2013:857519. doi: 10.1155/2013/857519. Epub 2013 Apr 17.
12. McDermott D, Lebbe C, Hodi FS, Balch MC, et al. Durable benefit and the potential for long term survival with immunotherapy in advanced melanoma. Cancer Treatment Reviews, 2014; (40): 1056–1064.

Článek přijat redakcí: 13. 3. 2015

Článek přijat k publikaci: 19. 3. 2015

MUDr. Ivana Krajsová, MBA

Dermatovenerologická klinika VFN v Praze
U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha
Ivana.Krajsova@vfn.cz
