

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Pokroky v imunoterapii

Advances in Immunotherapy

Kolektiv autorů



Slovenská
onkologická
spoločnosť

Vydává ČLS JEP. ISSN 0862-495X. ISSN 1802-5307 on-line přístup
Indexed in MEDLINE/PubMed, EMBASE/Excerpta Medica, EBSCO,
SCOPUS, Bibliographia medica čechoslovaca, Index Copernicus

ročník 30 | 2017 | Supplementum 3

OPDIVO
(nivolumab)



YERVOY
(ipilimumab)

COMBO

První a jediná schválená kombinace inhibitorů kontrolních bodů imunitní reakce v léčbě pokročilého melanomu

Přípravek Opdivo® (nivolumab) je indikován v monoterapii nebo v kombinaci s ipilimumabem k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých¹

1. Souhrn údajů o přípravku OPDIVO® (nivolumab)



Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Název přípravku: OPDIVO 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok.

Kvalitativní a kvantitativní složení: Nivolumabum 10 mg v 1 ml koncentrátu. **Indikace:*** Melanom: v monoterapii/kombinaci s ipilimumabem u pokročilého (neresekovatelného nebo metastatického) melanomu u dospělých. Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC): monoterapie lokálně pokročilého nebo metastatického NSCLC po předchozí chemoterapii u dospělých. Renální karcinom (RCC): monoterapie pokročilého RCC po předchozí terapii u dospělých. Klasický Hodgkinův lymfom (cHL): monoterapie recidivujícího nebo rezistentního cHL po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT) a léčbě brentuximab vedotinem. Skvamózní karcinom hlavy a krku (SCCHN): monoterapie SCCHN progresujícího při nebo po léčbě platinovými deriváty u dospělých. Urotheliální karcinom (UC): monoterapie lokálně pokročilého nesekovatelného nebo metastazujícího UC u dospělých po selhání léčby platinovými deriváty. **Dávkování:*** Monoterapie: dávka 3 mg/kg i.v. infuze (60 minut) každé 2 týdny; kombinace s ipilimumabem: 1 mg/kg nivolumabu i.v. infuze (60 minut) s ipilimumabem 3 mg/kg i.v. infuze (90 minut) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuze (60 minut), první dávka za 3 týdny, a pak dále každé 2 týdny. Léčba pokračuje, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud ji pacient snáší. Způsob podání: Pouze k i.v. podání, jako i.v. infuze (60 minut). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:*** Nivolumab je spojen s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Pacienti mají být průběžně sledováni (min. do 5 měsíců po poslední dávce). Podle závažnosti NU se nivolumab vysadí a podají se kortikosteroidy. Po zlepšení se musí dávka kortikosteroidů snižovat postupně po dobu min. 1 měsíce. V případě závažných, opakujících se nebo jakýchkoli život ohrožujících imunitně podmíněných NU musí být nivolumab trvale vysazen. U pacientů s výchozím ECOG ≥ 2 , s aktivními mozkovými metastázami, očním melanomem, autoimunitním onemocněním, symptomatickým intersticiálním plicním onemocněním a u pacientů, kteří již užívali systémová imunosupresiva, je třeba přípravek používat jen s opatrností. **Interakce:** Nivolumab je humánní monoklonální protilátka, a nepředpokládá se, že inhibice nebo indukce enzymů cytochromu P450 (CYP) nebo jiných enzymů metabolizujících léky současně podávanými přípravky bude mít dopad na jeho farmakokinetiku. Vzhledem k potenciální interferenci systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv s farmakodynamikou nivolumabu je třeba se jejich podávání na počátku, před zahájením léčby, vyhnout. Lze je nicméně použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. **Těhotenství a kojení:** Nivolumab se nedoporučuje během těhotenství a fertilním ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pokud klinický přínos nepřevyšuje možné riziko. Není známo, zda se nivolumab vylučuje do mateřského mléka. **Nežádoucí účinky:*** **Velmi časté:** neutropenie, únava, vyrážka, svědění, průjem a nauzea, zvýšení AST, ALT, alkalické fosfatázy, lipázy, amylázy, kreatininu, hypokalcémie, lymfopenie, leukopenie, trombocytopenie, anémie, hyperkalcémie, hyperkalcémie, hypokalcémie, hypomagnezémie, hyponatremie; u kombinace s ipilimumabem i hypotyreóza, bolest hlavy, dyspnoe, kolitida, zvracení, bolest břicha, artralgie, horečka, hypoglykémie a zvýšený celkový bilirubin. Další podrobnosti k NU, zvláště imunitně podmíněným, viz SPC. **Předávkování:** Pacienti musí být pečlivě monitorováni s ohledem na příznaky nežádoucích účinků a zahájena vhodná symptomatická léčba. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem. **Balení:** 4 ml nebo 10 ml koncentrátu v 10 ml injekční lahvičce s uzávěrem a tmavým modrým, resp. šedým odklápacím uzávěrem. **Velikost balení:** 1 injekční lahvička. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb EELG, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex UB8 3DH, Velká Británie. Registrační číslo: EU/1/15/1014/001-002. **Datum první registrace:** 19. 6. 2015. **Datum poslední revize textu:** říjen 2017.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění v indikaci pokročilý maligní melanom v monoterapii a s účinností od 1. 10. 2017 také v indikaci pokročilý renální karcinom. Podrobné informace o tomto přípravku jsou dostupné na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, www.b-ms.cz. Před předepsáním se seznáme s úplnou informací o přípravku.

*Všimněte si, prosím, změn v Souhrnu údajů o přípravku.

Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Název: YERVOY 5 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku

Kvalitativní a kvantitativní složení: Jeden ml koncentrátu obsahuje ipilimumabum 5 mg. **Terapeutické indikace:** Léčba pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých. **Dávkování a způsob podání:** Indukční režim: 3 mg/kg intravenózně po dobu 90 minut každé 3 týdny, celkem 4 dávky. Celý indukční režim (4 dávky) je třeba dodržet dle tolerance, bez ohledu na vzhled nových lézí nebo růst existujících lézí. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Imunitně podmíněné nežádoucí účinky, které mohou být závažné nebo život ohrožující, se mohou týkat gastrointestinálního traktu, jater, kůže, nervové, endokrinní nebo jiné orgánové soustavy. Pokud není identifikována jiná etiologie, je nutno průjem, zvýšenou frekvenci stolice, krvavou stolicí, zvýšení jaterních testů, vyrážku a endokrinní poruchy považovat za zánětlivé a související s přípravkem YERVOY. U pacientů se závažnou aktivní autoimunitní chorobou, kde je další imunitní aktivace potenciálně bezprostředně život ohrožující, se přípravek nemá podávat. **Interakce:** Ipilimumab je lidská monoklonální protilátka, která není metabolizována cytochromem P450 (CYP) ani jinými enzymy metabolizujícími léky. Použití systémových kortikosteroidů před zahájením podávání přípravku YERVOY je třeba se vyhnout kvůli jejich potenciální interferenci s farmakodynamickou aktivitou a účinností přípravku. Systémové kortikosteroidy nebo jiná imunosupresiva je však možné používat za účelem léčby imunitně podmíněných nežádoucích účinků přípravku. Použití antikoagulantů zvyšuje riziko gastrointestinálního krvácení, což je nežádoucí účinek přípravku YERVOY, a proto musejí být pacienti se souběžnou léčbou antikoagulanty pečlivě monitorováni. **Těhotenství a kojení:** Podávání přípravku YERVOY se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci, nedoporučuje. Není známo, zda se ipilimumab vylučuje do lidského mléka. **Nežádoucí účinky:*** **Velmi časté:** snížená chuť k jídlu, průjem, zvracení, nevolnost, vyrážka, pruritus, únava, reakce v místě injekce, pyrexie. **Časté:** nádorová bolest, anémie, lymfopenie, hypopituitarismus (včetně hypofyzitidy), hypotyreóza, dehydratace, hypokalcémie, zmatenost, periferní senzorická neuropatie, závrat, bolest hlavy, letargie, rozmazané vidění, bolesti oka, hypotenze, zčervenání, návaly horka, dušnost, kašel, gastrointestinální krvácení, kolitida, zácpa, gastroezofageální refluxní choroba, bolesti břicha, abnormální jaterní funkce, dermatitida, erytém, vitiligo, kopřivka, alopecie, noční pocení, suchá kůže, artralgie, myalgie, muskuloskeletální bolest, svalové spazmy, třesavka, asténie, otok, bolest, zvýšené hodnoty jaterních testů, snížení hmotnosti. **Další nežádoucí účinky - viz SPC.** **Předávkování:** V případě předávkování se doporučuje pacienta důkladně monitorovat s ohledem na příznaky nežádoucích účinků a zahájit odpovídající symptomatickou léčbu. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Druh obalu a velikost balení:** injekční lahvička (sklo typu I) s uzávěrem (potaženým butylovou gumou) a odklápacím uzávěrem (aluminium). **Velikost balení:** 1 lahvička 10 ml nebo 1 lahvička 40 ml. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EELG, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex UB8 3DH, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/11/698/001-2. **Datum první registrace:** 13. 07. 2011. **Datum poslední revize textu:** září 2017.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je od 1. 8. 2015 hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Dříve než předepíšete tento lék, přečtěte si prosím úplné znění Souhrnu údajů o přípravku. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo jsou dostupné na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, tel.: +420 221 016 111, www.b-ms.cz.

*Všimněte si, prosím, změn v Souhrnu údajů o přípravku

URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST

466C21705497-01, datum schválení 24. 11. 2017



Bristol-Myers Squibb

Editorial

Imuno-onkologie zažívá v posledních letech prudký rozvoj díky příchodu nové třídy léků, které mohou reaktivovat inhibované protinádorové lymfocyty. Tyto checkpoint inhibitory zaměřené na receptory CTLA-4 a dráhu PD-1/PD-L1 jsou potenciálně účinné proti širokému spektru nádorů. Navzdory tomu, že imuno-onkologické léky zásadně zlepšily prognózu nemocných s maligním melanomem a refrakterním Hodgkinovým lymfomem, výsledky této modality u dalších diagnóz představují jen mírné zlepšení oproti konvenční systémové léčbě.

Jaké jsou tedy další perspektivy imuno-onkologické léčby? V klinických studiích různé fáze se zkoumají kombinace imunologických léků, které by měly zvýšit účinnost léčby a v optimálním případě navodit imunitní odpověď u nádorů bez infiltrace imunitními buňkami („immune desert“).

Jednou z možností zlepšení účinku imunoterapie je ovlivnění mikrobiomu. V dnešní době je již prokázáno, že efekt imunoterapie u nemocných s metasta-

tickým maligním melanomem i nežádoucí účinky léčby do jisté míry závisí na složení střevní flóry [1–4]. Toto složení by přitom mohlo být celkem jednoduše ovlivnitelné probiotiky, antibiotiky, případně transplantací stolice (nutno dodat, že dosud nemáme důkaz o prospěšnosti intervencí na změnu mikrobiomu).

V léčbě malignit lymfoidní řady se již uplatňují upravené autologní cytotoxické lymfocyty, zvané CAR T buňky. Jejich výhodou je schopnost dlouhodobě perzistovat a proliferovat v organizmu pacienta, vysoká cytotoxická účinnost na nádorové buňky a schopnost vytvářet paměťové lymfocyty zaručující dlouhodobou imunitu proti danému antigenu. U solidních nádorů je tato strategie zatím v plenkách, z důvodu nutnosti vyrovnat se s vysoce imunosupresivním mikroprostředím solidních nádorů. Nové metody pro editování buněčného genomu však zásadně zjednodušily a zlevnily přípravu modifikovaných lymfocytů [5].

Nakonec nelze nezmínit prediktivní parametry pro imuno-onkologické léky.

Jejich hledání pokračuje, ale dosud se nepromítlo do klinické praxe. Identifikace jasného prediktivního parametru pro účinek a/nebo toxicitu imunoterapie by jistě znamenalo značný benefit pro pacienty a také nezanedbatelnou finanční úsporu.

Literatura

1. Chaput N, Lepage P, Coutzac C et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Ann Oncol* 2017; 28(6): 1368–1379. doi: 10.1093/annonc/mdx108.
2. Dubin K, Callahan MK, Ren B et al. Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis. *Nat Commun* 2016; 7: 10391. doi: 10.1038/ncomms10391.
3. Vétizou M, Pitt JM, Daillière R et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science* 2015; 350(6264): 1079–1084. doi: 10.1126/science.aad1329.
4. Sivan A, Corrales L, Hubert N et al. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science* 2015; 350(6264): 1084–1089. doi: 10.1126/science.aac4255.
5. Scarfò I, Maus MV. Current approaches to increase CAR T cell potency in solid tumors: targeting the tumor microenvironment. *J Immunother Cancer* 2017; 5: 28. doi: 10.1186/s40425-017-0230-9.

*doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.
editor supplementa*

Obsah | Contents

Editorial	3S3
Imunoterapie karcinomu močového měchýře Immunotherapy for Bladder Cancer Büchler T.	3S6
Hodnocení zánětlivé celulózy (tumor infiltrujících lymfocytů) u solidních nádorů Evaluation of Inflammatory Cells (Tumor Infiltrating Lymphocytes) in Solid Tumors Dundr P., Němejcová K., Bártů M., Matěj R., Rohan Z., Tichá I.	3S10
Imunoterapie v léčbě karcinomu plic Immunotherapy in the Treatment of Lung Cancer Fiala O., Šorejs O., Pešek M., Finek J.	3S22
Souhrnné srovnání kritérií RECIST 1.1 a iRECIST pro hodnocení odpovědi na onkologickou léčbu solidních tumorů Comparison of RECIST 1.1 and iRECIST for Response Evaluation in Solid Tumours Houdek Š., Büchler T., Kindlová E.	3S32
Pokroky v imunoterapii maligního melanomu Advances in Immunotherapy of Malignant Melanoma Krajsová I.	3S40
Kombinované režimy v imunoterapii Combined Regimens in Immunotherapy Melichar B., Spisarová M.	3S45
Checkpoint inhibitory v léčbě nádorů horního gastrointestinálního traktu Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Upper Gastrointestinal Tract Tumors Obermannová R.	3S50
Imunoterapie zhoubného nádoru ledviny Immunotherapy of Renal Cell Carcinoma Poprach A., Lakomý R., Büchler T.	3S55
Imunoterapie nádorů dolní části trávicí trubice Immunotherapy of Colorectal and Anal Carcinoma Tomášek J.	3S62

Podpořte činnost České onkologické společnosti!

„Fond České onkologické společnosti ČLS JEP pro vědu, vzdělávání a propagaci“ byl založen výborem ČOS ČLS JEP za účelem získávání finančních prostředků pro:

1

Podpora vydávání a distribuce doporučených postupů „Modrá kniha ČOS“, časopisu Klinická onkologie a provozu internetových stránek ČOS „www.linkos.cz“.

2

Podpora a propagace Národního onkologického programu ČR.

3

Podpora a propagace vzdělávání a výzkumu v onkologii (včetně akademických klinických studií) v ČR.

Fond existuje v podobě samostatného nákladového střediska České onkologické společnosti v rámci účetnictví České lékařské společnosti ČLS JEP, které je ČOS ČLS JEP organizační součástí. To zaručuje maximální transparentnost a kontrolu hospodaření fondu a současně nevytváří žádné dodatečné náklady na provoz. O použití finančních prostředků rozhoduje Výbor ČOS ČLS JEP.

Finanční prostředky na tento Fond lze poukázat nejlépe cestou darovací smlouvy, přičemž účel použití darovaných prostředků může být přesně specifikován, nad rámec uvedený výše.



Bankovní spojení: **ČSOB, číslo účtu: 500 617 613/0300**
Variabilní symbol Fondu ČOS pro vědu, vzdělávání a propagaci: **503002**

Děkujeme!

doc. MUDr. Jana Prausová, Ph.D., MBA
předsedkyně ČOS ČLS JEP

MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D.
pokladník ČOS ČLS JEP

www.linkos.cz

**Česká
onkologická
společnost ČLS JEP**

Imunoterapie karcinomu močového měchýře

Immunotherapy for Bladder Cancer

Büchler T.

Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

Souhrn

Uroteliální karcinom je nejčastější urologickou malignitou. Uroteliální nádory patří mezi malignity výrazně ovlivnitelné imunoterapií. Nespecifická imunoterapie vakcínou Bacillus Calmette-Guerin se již dlouho používá v léčbě povrchového karcinomu močového měchýře s vysokým rizikem v adjuvanci po jejich odstranění transuretrální endoskopickou resekcí. U metastatického onemocnění je v současnosti hlavní léčebnou modalitou chemoterapie. V 1. linii jsou indikovány kombinované režimy s cisplatinou. U nemocných s nádorem refrakterním na cisplatinu je indikována chemoterapie 2. linie – v Evropě je standardem vinflunin. Dalšími možnostmi systémové léčby s nižší úrovní důkazu než u vinfluninu je paklitaxel nebo docetaxel. Analýzy nádorového mikroprostředí svědčí pro významnou roli imunitního systému v patogenezi uroteliálních nádorů, jejichž prognóza koreluje s přítomností CD8 lymfocytárního infiltrátu. U uroteliálních nádorů se ve studiích opakovaně prokázala dobrá korelace mezi expresí PD-L1 v nádoru a odpovědí na inhibitory PD-1/PD-L1. V klinických studiích pozdních fází se nachází několik inhibitorů dráhy PD-1/PD-L1, z nichž atezolizumab, nivolumab, pembrolizumab, durvalumab a avelumab již mají dočasnou nebo trvalou registraci ve Spojených státech, zejména k léčbě 2. linie u nemocných s progresí na chemoterapii cisplatinou. V Evropě jsou zatím registrovány tři z těchto léků: nivolumab pro léčbu 2. linie a atezolizumab a pembrolizumab v 1. linii pro léčbu nemocných s kontraindikací cisplatinu a pro léčbu 2. linie. Imuno-onkologická léčba karcinomu močového měchýře je relativně dobře snášena a proto by mohla být vhodná i pro nemocné s kontraindikací nebo intolerancí platinových režimů. Mezi její hlavní nežádoucí účinky patří asténie/únava, lymfopenie, anémie, muskuloskeletální bolesti, snížená chuť k jídlu a nauzea.

Klíčová slova

karcinom močového měchýře – imunoterapie – PD-1 receptor – monoklonální protilátky

Summary

Urothelial carcinoma is the most common urological malignancy. Nonspecific immunotherapy using the Bacillus Calmette-Guerin vaccine has long been the mainstay for the treatment of high-risk superficial bladder carcinoma in an adjuvant setting after transurethral endoscopic resection. In metastatic disease, cisplatin-based chemotherapy remains the main therapeutic modality. In Europe, the standard second-line chemotherapy for patients with cisplatin-refractory tumours is vinflunine. Other systemic treatments with a lower level of evidence include paclitaxel and docetaxel. Studies of tumour microenvironment indicate a significant role for the immune system in the pathogenesis of urothelial tumours and the presence of a CD8 lymphocyte infiltrate is associated with better survival. In urothelial tumours, the correlation between PD-L1 expression in the tumour and the response to PD-1/PD-L1 inhibitors has been repeatedly demonstrated in clinical studies. Several inhibitors of PD-1/PD-L1 pathway are undergoing advanced-phase clinical trials and atezolizumab, nivolumab, pembrolizumab, durvalumab, and avelumab have already have received permanent or temporary registration status in the United States, mostly as second-line treatments for patients progressing on cisplatin-based chemotherapy. Three of these agents are currently registered in Europe: nivolumab for second line treatment and atezolizumab and pembrolizumab for first line treatment in patients not eligible for cisplatin as well as and for second line treatment. These novel immunotherapeutic agents for bladder cancer are relatively well tolerated and therefore potentially useful for patients with contraindications or intolerance to platinum regimens. The main toxicities include asthenia/fatigue, lymphopenia, anaemia, musculoskeletal pain, decreased appetite, and nausea.

Key words

bladder cancer – immunotherapy – PD-1 receptor – antibodies – monoclonal

Podpořeno MZ ČR – RVO Thomayerova nemocnice – TN 0064190.

This work was supported by the Czech Ministry of Health CR – RVO Thomayer Hospital – TN 0064190.

Autor deklaruje, že v souvislosti s předmětem studie nemá žádné komerční zájmy.

The author declare he has no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.

Onkologická klinika

1. LF UK a Thomayerovy nemocnice

Vídeňská 800

140 59 Praha 4

e-mail: tomas.buchler@ftn.cz

Obdrženo/Submitted: 29. 8. 2017

Přijato/Accepted: 3. 10. 2017

doi: 10.14735/amko20173S6

Úvod

Karcinom močového měchýře tvoří asi 5 % všech malignit. Jeho incidence i mortalita je za posledních 12 let přibližně stacionární. Incidence v roce 2015 podle údajů z Národního onkologického registru dosáhla 20,4/100 000 obyvatel, mortalita 5,41/100 000 obyvatel [1].

Histologicky se v 90 % případů jedná o uroteliální karcinom. Karcinom močového měchýře častěji u mužů. Nejčastější záchyt je v šesté a sedmé dekádě života. Hlavním rizikovým faktorem

je kouření. Pro uroteliální karcinom je charakteristický postupný vývoj z dysplastických změn uroepitelu, přes preinvazivní karcinom až do invazivního karcinomu. Protože buněčné atypie postihují celou sliznici močového měchýře, ledvinných pániček, ureterů a močové trubice („field change“), uroteliální karcinomy se často vyskytují multifokálně (synchronně nebo metachronně).

V počátečních stádiích je volbou léčby chirurgický zákrok, obvykle proveden cystoskopicky. U pokročilejších lokalizo-

vaných stádií je standardní léčbou cystektomie, které může předcházet neoadjuvantní chemoterapie. U metastatického onemocnění je hlavní léčebnou modalitou chemoterapie. V 1. linii jsou indikovány kombinované režimy s cisplatinou. U nemocných s nádorem refrakterním na cisplatinu je indikována chemoterapie 2. linie – v Evropě je standardem vinflunin. Dalšími možnostmi systémové léčby s nižší úrovní důkazu než u vinfluninu je paklitaxel nebo gemcitabin.

Protože uroteliální karcinomy vznikají nejčastěji v močovém měchýři, konvenčně se při popisu systémové léčby používá výraz karcinom močového měchýře jako synonymum pro uroteliální karcinom. Diseminované uroteliální nádory jakékoli primární lokalizace se léčí identicky.

Tab. 1. Podmínky registrace imuno-onkologických léků v indikaci karcinom močového měchýře ve Spojených státech (stav k 1. 9. 2017).

atezolizumab*	– akcelerovaná (dočasná) registrace pro léčbu pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem močového měchýře, jejichž onemocnění progredovalo během chemoterapie obsahující platinu nebo po ní, nebo během 12 měsíců od posledního podání neoadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapie – akcelerovaná (dočasná) registrace pro léčbu 1. linie u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým uroteliálním karcinomem, kteří nejsou vhodní pro chemoterapii na bázi cisplatinu
nivolumab*	– akcelerovaná (dočasná) registrace pro léčbu pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem močového měchýře, jejichž onemocnění progredovalo během chemoterapie obsahující platinu nebo po ní, nebo během 12 měsíců od posledního podání neoadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapie
pembrolizumab*	– trvalá registrace pro lokálně pokročilý nebo metastatický karcinom močového měchýře u pacientů, jejichž onemocnění progredovalo během chemoterapie obsahující platinu nebo po ní, nebo během 12 měsíců od posledního podání neoadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapie – akcelerovaná (dočasná) registrace pro léčbu pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem močového měchýře, kteří nejsou vhodní pro chemoterapii obsahující cisplatinu
durvalumab	– akcelerovaná (dočasná) registrace pro léčbu pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem močového měchýře, jejichž onemocnění progredovalo během chemoterapie obsahující platinu nebo po ní, nebo během 12 měsíců od posledního podání neoadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapie
avelumab	– akcelerovaná (dočasná) registrace pro léčbu pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem močového měchýře, jejichž onemocnění progredovalo během chemoterapie obsahující platinu nebo po ní, nebo během 12 měsíců od posledního podání neoadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapie

* léky již registrované v Evropě

Imunologie karcinomů močového měchýře

Analýzy nádorového mikroprostředí svědčí pro významnou roli imunitního systému v patogenezi uroteliálních nádorů. Přežití bez relapsu (event-free survival – EFS) u pacientů s invazivním karcinomem (stadia T2-4) koreluje s infiltrací CD8+ lymfocyty (vysoká infiltrace > 80 měsíců vs. 13 měsíců nízká infiltrace; $p < 0,001$) [2]. Imunoterapie se již dlouho používá v léčbě povrchového karcinomu močového měchýře (stadia Ta, T1 a Tis) s vysokým rizikem nebo rekurentních, po jejich odstranění transuretrální endoskopickou resekcí. Instilace suspenze Bacillus Calmette-Guerin (BCG) způsobí povrchový nespecifický zánět, který snižuje riziko rekurence nádoru po transuretrální resekci [3,4]. Pro metastatický uroteliální karcinom je v klinických studiích pokročilá fáze nebo již registrováno několik imuno-onkologických léků – inhibitorů dráhy PD-1 (programmed death – PD). U uroteliálních nádorů se ve studiích opakovaně prokázala dobrá korelace mezi expresí PD-L1 v nádoru a odpovědí na inhibitory PD-1/PD-L1 [4].

Inhibitory imunoregulačních receptorů v léčbě karcinomu močového měchýře

V terapii metastatického močového měchýře je intenzivně zkoumána řada inhibitorů imunitních kontrolních bodů. V současnosti je několik z nich regist-

rováno ve Spojených státech agenturou FDA (Food and Drug Administration) (tab. 1) V Evropě jsou t.č. k léčbě uroteliálního karcinomu registrovány dva z těchto léků: nivolumab pro léčbu 2. linie po selhání chemoterapie s platinovými deriváty a atezolizumab pro léčbu 2. linie po selhání chemoterapie s platinovými deriváty nebo nemocné s kontraindikací léčby cisplatinou [5].

Atezolizumab

Atezolizumab je inhibitor PD-L1. Atezolizumab vykazuje vysokou aktivitu u předlčených pacientů. U nemocných s PD-L1 pozitivními nádory byla pozorována míra objektivní odpovědi (objective response rate – ORR) 43 %. Lék byl relativně dobře snášen, s toxicitou stupně 3–4 jen 4 % [6].

V dubnu 2017 udělila FDA atezolizumabu akcelerovanou registraci pro pacienty, u nichž v 1. linii léčby nelze použít chemoterapii s cisplatinou a pro 2. linii léčby. V září 2017 schválila registraci atezolizumabu v této indikaci i Evropská léková agentura (EMA). Stalo se to na základě výsledků studie fáze II s 310 pacienty IMvigor 210 [7]. V kohortě pacientů, kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií a u nichž byla cisplatinou kontraindikována (n = 119), dosáhla ORR 24 %, u nemocných předlčených cisplatinou 15 %. Medián trvání léčebných odpovědí po 1,5 roku sledování nebyl dosažen. Nejčastější nežádoucí účinky byly únava (31 %) a nauzea (14 %).

V květnu 2017 však výrobce atezolizumabu, firma Roche, oznámila, že studie fáze III IMvigor 211, která hodnotila přípravu u pacientů s dříve léčeným lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem nesplnila svůj primární cíl celkového přežití (OS) ve srovnání s chemoterapií (ve srovnávacím rameni byla monoterapie s docetaxelem, paklitaxelem nebo vinfluninem). Navzdory této negativní (nebo alespoň neprokazující superioritu atezolizumabu oproti stávajícím možnostem) studii bude atezolizumab pro karcinom močového měchýře pravděpodobně registrován v Evropě.

Nivolumab

Nivolumab, humánní protilátka anti-PD-1 IgG4, obdržela ve Spojených stá-

tech akcelerovanou registraci pro léčbu pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým uroteliálním karcinomem, kteří měli progresi onemocnění během nebo po chemoterapii obsahující platinu nebo do 12 měsíců od neoadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapie obsahující platinu. V Evropě je nivolumab registrován pro léčbu nemocných s progresí na režimu s platinou. Tato registrace je založena na výsledcích studie CheckMate 275, což byla jednoramenná studie s 270 nemocnými. Procento ORR dosáhlo 19,6 %, přičemž medián trvání odpovědi byl 10,3 měsíce [8]. Regrese nádoru korelovala s expresí PD-L1.

Nejčastější nežádoucí příhody vyskytující se u ≥ 20 % pacientů byla asténie/únava, lymfopenie, anémie, muskuloskeletální bolesti, snížená chuť k jídlu a nauzea. Mezi nejčastější nežádoucí příhody stupně 3–4 patřila asténie/únava, infekce močových cest, lymfopenie a anémie.

Pembrolizumab

Pembrolizumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti PD-1. U pacientů s uroteliálními nádory probíhá studie KEYNOTE-012 u předlčených pacientů. V této studii dosáhli nemocní léčení pembrolizumabem odpovědi 27,6 % a mediánu celkového přežití 12,7 měsíce [9].

Pembrolizumab se zkouší v mezinárodní otevřené studii fáze II (KEYNOTE-052) jako léčba 1. linie u dospělých s neresekovatelným nebo metastatickým uroteliálním karcinomem ledvin, pánvičky, močovodu, močového měchýře nebo močové trubice, u nichž není možné podat cisplatinu. ORR byla 29 % (95% CI 24–34), přičemž 25 (7 %) pacientů dosáhlo kompletní regrese a 81 (22 %) parciální regrese nádoru. U dalších 69 nemocných (19 %) došlo k stabilizaci nádoru [10].

Pembrolizumab byl také srovnáván s léčbou dle volby zkoušejícího (paklitaxel, docetaxel nebo vinflunin) ve studii fáze III KEYNOTE-045 u dříve léčeného metastatického uroteliálního karcinomu [11]. Do této studie bylo zařazeno 542 nemocných a v rameni s pembrolizumabem bylo dosaženo OS 10,3 vs. 7,4 měsíce v kontrolním rameni s chemoterapií (HR 0,73; 95% CI 0,59–0,91). Procento nádorových regresí bylo také významně

zlepšeno u pembrolizumabu (21,1 vs. 11,4 %; p = 0,0011). V rameni s pembrolizumabem byl vyšší výskyt pruritu (20 vs. 3 %) a, podle očekávání, také incidence imunologicky podmíněných toxicit, jako jsou abnormality funkce štítné žlázy (9 vs. 2 %), pneumonitida (4 vs. 0,4 %) a kolitida (2 vs. 0,4 %).

Durvalumab

Durvalumab je inhibitor PD-L1. Při léčbě durvalumabem se dosáhlo u pacientů předlčených cisplatinou s nádory vysoce exprimujícími PD-L1 ORR 26 % (95% CI 17,8–36,4). Tito pacienti tvořili přibližně 3/4 zařazené populace. Pokud byla exprese PD-L1 nulová nebo nízká, činilo procento ORR jen 4,1 % (95% CI 0,9–11,5) u 73 pacientů s nízkým nebo negativním PD-L1 v nádoru [12]. V důsledku těchto výsledků FDA poskytla tomuto léku akcelerovanou, podmíněnou registraci u pacientů s PD-L1-pozitivním neoperabilním nebo metastatickým uroteliálním karcinomem močového měchýře. Studie fáze III s durvalumabem s nebo bez tremelimumabu vs. standardní chemoterapie probíhá.

Nejčastějšími nežádoucími účinky s výskytem u nejméně 15 % pacientů byla únava, muskuloskeletální bolest, zácpa, snížená chuť k jídlu, nauzea, periferní edém a infekce močových cest. Podle očekávání se u pacientů léčených durvalumabem vyskytly nežádoucí účinky spojené s imunitou, jako pneumonitida, hepatitida, kolitida, poruchy funkce štítné žlázy, adrenální insuficience a diabetes.

Avelumab

Avelumab je další protilátka proti PD-L1. Na základě pozitivních výsledků studie fáze Ib se nyní zkouší ve studii fáze III. Avelumab se liší od ostatních inhibitorů PD-L1 tím, že kromě inhibice PD-L1 vykazuje buněčnou cytotoxicitu zprostředkovanou protilátkou (antibody-dependent cellular cytotoxicity – ADCC), která vede k přímé lýze nádorových buněk [13].

Závěr

Imuno-onkologická léčba má naději stát se novým standardem v léčbě pacientů s metastatickým karcinomem močového měchýře. Svůj účinek u nemocných refrak-

terních na standardní chemoterapii s cisplatinou nebo u pacientů neschopných této chemoterapie prokázalo několik léků (atezolizumab, nivolumab, pembrolizumab, durvalumab a avelumab). Další studie, které mají potvrdit tuto indikaci imuno-onkologických léků, v současnosti probíhají.

Literatura

1. Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. Masarykova univerzita [online]. Dostupné na: <http://www.svod.cz>.
2. Sharma P, Shen Y, Wen S et al. CD8 tumor-infiltrating lymphocytes are predictive of survival in muscle-invasive urothelial carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(10): 3967–3972. doi: 10.1073/pnas.0611618104.
3. Patard J, Moudouni S, Saint F et al. Tumor progression and survival in patients with T1G3 bladder tumors: multicentric retrospective study comparing 94 patients treated during 17 years. *Urology* 2001; 58(4): 551–556. doi: 10.1016/S0090-4295(01)01324-3.
4. Lamm DL, Blumenstein BA, Crawford ED et al. A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with bacille Calmette-Guérin for transitional-cell carcinoma of the bladder. *N Engl J Med* 1991; 325(17): 1205–1209. doi: 10.1056/NEJM199110243251703.
5. National Cancer Institute [online]. FDA Approves Immunotherapy Drugs for Patients with Bladder Cancer [online]. Available from: <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2017/approvals-fda-checkpoint-bladder>.
6. Powles T, Eder JP, Fine GD et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature* 2014; 515(7528): 558–562. doi: 10.1038/nature13904.
7. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016; 387(10031): 1909–1920. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00561-4.
8. Galsky MD, Retz M, Siefker-Radtke AO et al. Efficacy and safety of nivolumab monotherapy in patients with metastatic urothelial cancer (mUC) who have received prior treatment: Results from the phase II CheckMate 275 study. *Ann Oncol* 2016; 27 (Suppl 6): abstr LBA31 PR. doi: 10.1093/annonc/mdw435.24.
9. Plimack ER, Bellmunt J, Gupta S et al. Safety and activity of pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-012): a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol* 2017; 18(2): 212–220. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30007-4.
10. O'Donnell PH, Grivas P, Vasant Balar AV et al. Biomarker findings and mature clinical results from KEYNOTE-052: First-line pembrolizumab (pembro) in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer (UC). *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl): abstr. 4502.
11. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2017; 376(11): 1015–1026. doi: 10.1056/NEJMoa1613683.
12. Massard C, Gordon MS, Sharma S et al. Safety and Efficacy of Durvalumab (MEDI4736), an Anti-Programmed Cell Death Ligand-1 Immune Checkpoint Inhibitor, in Patients With Advanced Urothelial Bladder Cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34(26): 3119–3125. doi: 10.1200/JCO.2016.67.9761.
13. Bellmunt J, Powles T, Vogelzang NJ. A review on the evolution of PD-1/PD-L1 immunotherapy for bladder cancer: The future is now. *Cancer Treat Rev* 2017; 54: 58–67. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.01.007.

Hodnocení zánětlivé celulizace (tumor infiltrujících lymfocytů) u solidních nádorů

Evaluation of Inflammatory Cells (Tumor Infiltrating Lymphocytes) in Solid Tumors

Dundr P.¹, Němejcová K.¹, Bártů M.¹, Matěj R.^{1,2}, Rohan Z.^{1,2}, Tichá I.¹

¹ Ústav patologie 1. LF UK a VFN v Praze

² Oddělení patologie a molekulární medicíny, Thomayerova nemocnice, Praha

Souhrn

Východiska: Nádorové mikroprostředí hraje významnou roli v celém procesu tumorigeneze i vztahu mezi nádorem a hostitelem. Jeho významnou složku představuje zánětlivá celulizace, jejíž hodnocení má u solidních nádorů prognostický a zdá se, že i prediktivní význam (ten je aktuální zejména s ohledem na potenciální predikci léčby imunitními checkpoint inhibitory). Problém však představuje metodický aspekt hodnocení, který je standardizován pouze pro určité typy nádorů. **Cíl:** Podat přehled současné problematiky týkající se hodnocení zánětlivé celulizace (nejčastěji označované jako tzv. tumor infiltrující lymfocyty – TIL) u solidních nádorů, konkrétně u karcinomu prsu, plic, dlaždíobuněčného karcinomu v oblasti hlavy a krku, maligního mezoteliomu, nádorů gastrointestinálního traktu, ženského genitálu, urogenitálního traktu, mozku a maligního melanomu. Zmíněny jsou metodické možnosti hodnocení včetně snahy o jejich standardizaci a hodnocení významu imunofenotypizace zánětlivého infiltrátu. S ohledem na klinický dopad je diskutován prognostický a také prediktivní význam. **Závěr:** Hodnocení TIL má u solidních nádorů často prediktivní význam, výsledky studií však nejsou zcela jednoznačné. Nejednoznačnost panuje i s ohledem na prediktivní využití tohoto markeru. Přes veškerý metodický rozvoj umožňující využití komplikovaných technologií hodnotících nejrůznější aspekty přítomného zánětlivého infiltrátu včetně funkčních charakteristik (obrazová analýza, multiplexní fluorescenční imunohistochemie, hmotnostní spektrometrie) je snahou v této fázi vývoje vyvinout a standardizovat levnou a všeobecně dostupnou metodiku umožňující široké využití hodnocení TIL v klinické praxi. Recentně navrhovaný sjednocený postup testování shodný pro všechny solidní nádory by mohl vyřešit jednu z hlavních limitací rutinního využití TIL, která je dána právě nejednotnou metodikou.

Klíčová slova

solidní nádory – tumor infiltrující lymfocyty – zánětlivá celulizace

Práce byla realizována za podpory MZ ČR (projekt RVO-VFN 64165 a projekt AZV 16-30954A), Univerzity Karlovy (projekt Progres Q28/LF1) a OPBK (Výzkumná laboratoř nádorových onemocnění CZ.2.16/3.1.00/24509).

This work was supported by program of the Czech Ministry of Health No. RVO-VFN 64165 and AZV project No. 16-30954A, Charles University and OPBK (CZ.2.16/3.1.00/24509).

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



prof. MUDr. Pavel Dundr, Ph.D.

Ústav patologie 1. LF UK

a VFN v Praze

Studničkova 2

128 00 Praha 2

e-mail: pdundr@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 24. 9. 2017

Přijato/Accepted: 3. 10. 2017

doi: 10.14735/amko20173510

Summary

Background: The tumor microenvironment plays an important role in tumorigenesis and the tumor-host relationship. An important part of the tumor microenvironment is inflammatory infiltration. Its evaluation in solid tumors has prognostic meaning and appears also to be predictive of outcome, which is particularly important for predicting responses to immune checkpoint inhibitors. However, the methodology used to assess inflammatory infiltration is problematic, because it has been standardized only for certain types of tumors. **Objective:** The present study provides an overview of current issues related to the evaluation of inflammatory cells (tumor infiltrating lymphocytes) in solid tumors, specifically in tumors of the breast, lung, head and neck, gastrointestinal tract, female genital tract, urogenital tract, brain, malignant mesothelioma, and malignant melanoma. Various methodologies for evaluation are mentioned, including the efforts that are being made to standardize these methodologies and the importance of immunophenotyping inflammatory infiltrates. With regard to clinical meaning, prognostic and predictive significance are also discussed. **Conclusion:** The evaluation of TILs in solid tumors often has predictive value; however, the results have been equivocal. There is also ambiguity about the predictive use of this marker. Despite all the methodological developments, which have resulted in the implementation of complicated technologies (image analysis, multiplex fluorescence immunohistochemistry, and mass spectrometry) for the evaluation of the various aspects of inflammatory infiltrates present in tumors, including their functional characteristics, there is still a need for standardization and development of inexpensive and universally available methodologies to enable the wide use of TIL evaluations in clinical settings. The recently proposed unified methodology may be used in all solid tumors and could help resolve one of the main limitations of the routine use of TIL, i.e., the inconsistent approach to assessment.

Key words

solid tumors – tumor-infiltrating lymphocytes – inflammatory cells

Úvod

Hodnocení zánětlivé celulizace (tzv. tumor infiltrujících lymfocytů – TIL) je u některých nádorů předmětem zájmu už poměrně dlouhou dobu, v současné době však nabývá na aktuálnosti nejen s ohledem na prognostický význam, ale i potenciál využít tento marker jako prediktor odpovědi na léčbu zejména imunitními checkpoint inhibitory [1,2]. V rutinní praxi je hodnocení TIL omezeno na několik solidních nádorů – kromě maligního melanomu (malignant melanoma – MM) však není automaticky běžnou součástí bioptického vyšetření. Důvodů je hned několik, k základním problémům patří zejména: 1. Metodický aspekt – u každého typu nádoru se postupuje poněkud jiným způsobem, od pouhého hodnocení v podobě odhadu z barvení hematoxylin-eozinem (kvalitativního či semikvantitativního) až po postupy využívající softwarové hodnocení (obrazovou analýzu) a imunohistochemickou subtypizaci přítomných zánětlivých elementů. U některých nádorů je způsob hodnocení standardizován s definováním přesných postupů, jinde však způsob hodnocení určen není, což limituje interpretaci a klinické využití získaných dat. Rutinní využití limituje i dostupnost metodiky (resp. zejména v případě tzv. imunoskóre (immunoscoring – IS) u kolo- rektálního karcinomu (colorectal cancer – CRC) její nedostupnost) a případně i její náročnost (obrazová analýza, imu-

nohistochemické vyšetření). 2. Prognostický význam – byť i je u většiny zkoumaných nádorů tento význam v části studií prokázán, nadále nejsou výsledky zcela jednoznačné a existují i studie, které ho neprokázaly (to však může mít různé příčiny diskutované níže, včetně nejednotné metodiky hodnocení TIL). Klinický význam a reálný dopad vyšetření je v tomto ohledu problematický. 3. Prediktivní význam – tento význam nabývá na důležitosti zejména (avšak nejen) s ohledem na imunoterapii – nadále však platí, že jde o prediktor ve fázi výzkumu a pro rutinní využití v klinické praxi není v současné době validovaný.

V následujícím sdělení jsou diskutovány možnosti, limitace a současný i budoucí možný klinický význam hodnocení zánětlivé celulizace (TIL) u nejčastějších solidních nádorů.

Maligní melanom

První práce hodnotící prognostický význam přítomnosti zánětlivé celulizace u MM byla uveřejněna již v roce 1981 [3]. O něco později definoval Clark et al metodiku hodnocení přítomnosti TIL s dělením na 3 stupně – absent, non-brisk, brisk, přičemž poslední dvě kategorie lze ještě dělit na periferní (infiltrát pouze v periférii nádoru) a difúzní (infiltrát v celém rozsahu nádoru) [4]. Jedná se o způsob hodnocení, který je dosud používán nejčastěji a odkazují se na něj i všechny hlavní guidelines, podle kte-

rých by hodnocení TIL mělo být u MM standardní součástí bioptického vyšetření (The Royal College of Pathologists (UK), The Royal College of Pathologists of Australasia, College of American Pathologists – ICCR). Metodika hodnocení podle Clarka et al vykazuje vysokou reprodukovatelnost, není však optimální. Mezi hlavní problémy patří zejména: 1. heterogenita skupiny non-brisk (zahrnující případy se zcela minimální infiltrací i případy s výraznou, nikoliv však difúzní infiltrací, která může postihovat desítky procent objemu nádoru); 2. existence kategorie periferní brisk, která zejména u velkých nádorů nezohledňuje reálný rozsah infiltrace s ohledem na procentuální vyjádření (které je u velkých nádorů malé); 3. absence hodnocení stromálních a periferních TIL.

Snaha je tedy o nalezení jiného způsobu hodnocení s vyšší výpovědní hodnotou. V posledních letech bylo uveřejněno několik studií využívajících nové semikvantitativní přístupy, které uvedené nevýhody do určité míry řeší [5–7]. Pro jejich praktické využití by však bylo nutné větší rozšíření a „naprahování“ výsledků do prognosticky významných skupin.

Literární data jsou s ohledem na prognostický význam hodnocení TIL u MM nejednoznačná. Studie používající hodnocení podle Clarka et al mají rozporuplné výsledky, u většiny se prognostický význam přítomnosti TIL prokázal,

jiné však tento význam neprokázaly či jej prokázaly pouze pro určité hodnocené parametry [8,9]. Mezi tyto studie patří např. práce Burtona et al (515 pacientů), kteří prokázali prognostický význam TIL s ohledem na postižení sentinelové uzliny (sentinel lymph node – SLN), neprokázali však nezávislý význam TIL pro přežití bez příznaků (disease-free survival – DFS) a celkové přežití (overall survival – OS) [10]. Vysvětlení těchto diskrepancí je pravděpodobně multifaktoriální, zahrnuje zejména použitou metodiku hodnocení, složení souboru a v neposlední řadě i faktory zahrnuté do multivariátní analýzy. Například v již zmíněné studii Burtona et al, která neprokázala prediktivní význam TIL pro DFS a OS, sami autoři upozorňují, že tento význam by byl prokázán v případě vyloučení stavu SLN z multivariátních analýz.

Na vliv metodiky poukazuje studie Saldanha et al (655 pacientů), ve které autoři prokázali statisticky signifikantní význam přítomnosti TIL pro přežití bez metastáz (metastasis-free survival – MFS), OS a specifické přežití pro nemoc (disease-specific survival – DSS) pouze při použití jimi navrženého nového systému hodnocení [7]. Při použití metodiky podle Clarka et al bylo v jejich studii statisticky signifikantní pouze přežití bez melanomu, nikoliv však DSS a OS.

Na dosud asi největším publikovaném souboru čítajícím 1 865 případů byla prokázána korelace mezi rozsahem (grade) TIL a rizikem postižení SLN (při metodice hodnocení používané v rámci Melanoma Institute Australia s dělením na 4 stupně podle rozsahu a denzity zánětlivé infiltrace) [5]. V této studii byl také prokázán prognostický význam TIL s ohledem na OS a riziko recidivy (grade TIL byl třetí prognosticky nejsilnější faktor – za Breslowovým skóre a ulcerací – s ohledem na přežití bez recidivy onemocnění (recurrence-free survival – RFS), s ohledem na DSS se jednalo o slabší, avšak statisticky významný prognostický faktor).

Studie Parka et al, při které byla použita modifikace skórovacího systému použitého při analýze TIL u MM ze studie TCGA (The Cancer Genome Atlas), klasi-

fikovala MM (177 pacientů) podle lymfocytárního skóre (lymphocyte score – LS) v jednotlivých kompartmentech (tumor/okolí nádoru) [6,11]. Prognostický význam s ohledem na DFS či OS se nepodařilo prokázat, pouze ve skupině akčně lentiginózního melanomu (80 pacientů) byla přítomnost vysokého LS v obou kompartmentech spojena s delším DFS.

Z uvedeného vyplývá, že hodnocení prognostického významu TIL je u MM do určité míry diskutabilní a naráží na několik problémů, které jsou zčásti metodického rázu. Hodnocení TIL by však dle guidelines mělo být součástí každého bioptického vyšetření MM. Toto hodnocení by mělo být na pracovišti standardizované a v nálezu by měl být uveden způsob, dle kterého bylo provedeno – podle současných doporučení by se i přes uvedené limitace mělo hodnotit podle Clarka et al, nicméně uvedení skórování TIL i podle některého z alternativních semikvantitativních způsobů či navrhovaného jednotného skórovacího postupu pro solidní nádory (viz níže) může přinést dodatečné informace. Nutné jsou však další studie zaměřené na metodický aspekt a srovnání prognostického významu přítomnosti TIL a u semikvantitativních systémů jejich přesné „naprahování“ se snahou o vytvoření prognosticky co nejvíce relevantních skupin.

Byť i literární údaje jsou limitované, hodnocení TIL se zdá mít u MM i prediktivní význam, v jedné práci spojený zejména s výskytem CD8+ lymfocytů v invazivním okraji v periférii nádoru a v přilehlém stromatu [12].

Kolorektální karcinom

Role tumor infiltrujících lymfocytů u CRC je předmětem intenzivního studia již více než 10 let. Jedním z nejvýznamnějších pozorování je fakt, že klinický průběh onemocnění se může významně lišit i mezi pacienty s onemocněním ve stejném stadiu a hodnocení TIL se zdá být markerem, který umožňuje s ohledem na prognózu přesnější stratifikaci pacientů než TNM klasifikace [13–17].

Asi nejznámější je u CRC koncepce IS. Stanovení IS je založeno na hodnocení denzity dvou lymfocytárních populací

(CD3+, CD8+ nebo CD45RO+) a její kvantifikace pomocí obrazové analýzy pro dvě přesně vymezené oblasti daného nádoru – centrum (centre – CT) a invazivní okraj (invasive margin – IM) [13]. Na základě stanovených denzit je poté vyhodnoceno celkové skóre, které sahá od IS 0 (nízká denzita obou typů lymfocytů v obou hodnocených oblastech) až po IS 4 (vysoká denzita obou typů lymfocytů v obou hodnocených oblastech).

První poznatky v této oblasti a samotnou metodiku stanovení IS publikovali Galon et al, kteří zjistili, že karcinomy s vysokou denzitou T lymfocytů vykazují nižší pravděpodobnost diseminace do lymfovaskulárních a perineurálních struktur a do regionálních lymfatických uzlin [13]. Na základě kombinovaných analýz přítomnost TIL korelovala s příznivější prognózou bez ohledu na lokální rozsah tumoru a postižení lymfatických uzlin (stadia I, II a III). Naopak, slabá lokální imunitní odpověď korelovala se špatnou prognózou – a to i v případě pacientů s minimálně invazivními nádory (stadium I). Pro nádory v časných stádiích (TNM I–II) došla k obdobným závěrům i další studie, ve které autoři demonstrovali signifikantní rozdíly v celkovém přežití a relapsu onemocnění u pacientů s rozdílnými hodnotami imunoskóre [18].

Imunoskóre je také statisticky signifikantním nezávislým kritériem pro DFS a OS, což dále podporuje předpoklad, že jeho prognostická hodnota je v porovnání se samotnou TNM klasifikací vyšší [19]. Při zkombinování imunoskóre s klasickými klinicko-patologickými parametry zůstává z hlediska DFS a OS signifikantní pouze stanovení poměru počtu pozitivních lymfatických uzlin k celkovému počtu vyšetřených uzlin [20].

Možné využití upraveného IS v rutinní praxi se ovšem netýká pouze jeho prognostického významu u resekátů, ale má význam i u diagnostických biopsií. Jedna z recentních prací prokázala infiltraci CD8+ či CD45RO+ T lymfocyty u předoperačních biopsií jako spolehlivý nezávislý prognostický marker, který je asociovaný s příznivým OS po resekci (nezávisle na TNM stadiu a pooperační terapii) a predikuje lokálně méně pokro-

čilý nádor společně s absencí uzlinových metastáz a lymfovaskulární invaze [21]. Naopak nízká denzita CD8+ T lymfocytů byla spojena s vysokým rizikem pokročilého nádorového onemocnění.

Prediktivní potenciál IS byl do současné doby studován pouze v několika studiích, zdá se však, že hodnocení TIL by mohlo být významné i v tomto směru. Například studie publikovaná Morrisovou et al udává delší celkové přežití u pacientů s TIL, kteří obdrželi adjuvantní chemoterapii založenou na 5-fluorouracilu [22]. Obdobně při hodnocení předoperačních biopsií u pacientů vs karcinomem rekta (rectal carcinoma – RC), kteří podstoupili pCRT, dominovala vysoká infiltrace CD3+ T lymfocyty u skupiny pacientů, kteří na neoadjuvantní terapii odpověděli příznivě (72 %). Naopak u pacientů, kteří byli klasifikováni jako non-respondenti k neoadjuvantní terapii, vykazovalo 63 % biopsií nízkou denzitu infiltrátu [20]. Hodnocení míry imunitního infiltrátu v biopsiích by tak mohlo být jedním z nástrojů predikce pacientovy odpovědi na neoadjuvantní terapii.

Jiná studie se zabývala jaterními metastázami CRC, kdy vysoká denzita CD3+, CD8+ a granzym B+ lymfocytů v invazivním okraji byla prediktivní pro prodloužené RFS u pacientů léčených konvenční chemoterapií či chemoterapií v kombinaci s cetuximabem či bevacizumabem [23].

Vzhledem k potenciálním benefitům zařazení IS do rutinní praxe a určité snaze o vytvoření nové komponenty klasifikace CRC, která by se tak přejmenovala na TNM-I (TNM-Immune), probíhá od roku 2012 mezinárodní validační studie [24]. Tento systematický přístup k validaci je zastřešen pracovní skupinou The Worldwide Immunoscore Consortium, která zahrnuje 23 center v 17 zemích (vč. ČR) a > 3 000 pacientů. Celý uvedený systém IS je koncept založen na vysoce standardizovaném testování a prahování, které však není volně dostupné. Prognostický význam hodnocení TIL u CRC však prokázaly i další studie využívající alternativních způsobů hodnocení.

Žaludek

Přítomnost TIL byla u karcinomů žaludku hodnocena ve více studiích, často

i s imunohistochemickou subtypizací přítomných elementů. Publikované výsledky svědčí pro fakt, že zejména vysoká přítomnost CD3 a CD8 T lymfocytů představuje příznivý prognostický faktor [25]. Diskutabilní je role CD4+, CD25+ a FOXP3+ regulačních T lymfocytů, kde jsou výsledky nesourodé, a objevují se jak závěry označující jejich vysokou denzitu za negativní prognostický faktor predikující horší OS [26], tak závěry, které naopak svědčí o pozitivním prognostickém významu [26–28].

Pro karcinomy žaludku je charakteristická častá asociace s infekčními onemocněními (*Helicobacter pylori*, Epstein-Barr virus – EBV) a s mikrosatelitovou instabilitou [2]. Karcinom žaludku asociovaný s EBV byl dokonce v roce 2014 označen za čtvrtý samostatný molekulární podtyp, který je charakterizovaný amplifikací PD-L1 a lepší prognózou [29]. Tato studie dále také ukazuje, že karcinom žaludku asociovaný s EBV infekcí vede k vyšší mobilizaci T lymfocytů do místa nádoru, což by mohlo vysvětlit lepší výsledky u pacientů s EBV+ karcinomem v porovnání s pacienty EBV–. Práce publikovaná Daiem et al k tomuto dále dodává, že z jimi vyšetřovaných 97 vzorků karcinomu žaludku bylo téměř 10 % vzorků EBV+ a tyto vzorky také vykazovaly nejen vysokou PD-L1 expresi, ale i vysokou denzitu TIL [30]. Obdobné výsledky vycházejí také z řady dalších studií a naznačují, že vysoká denzita TIL představuje nezávislý pozitivní prognostický marker a její asociace s pozitivitou PD-L1 by mohla řadit tyto pacienty mezi skupinu profitující z anti-PD-1/PD-L1 terapie [31–33]. Prognostický význam TIL u karcinomů asociovaných s EBV byl recentně potvrzen i další prací, která navíc rozděluje tyto karcinomy do tří histologických podtypů – lymphoepithelioma-like carcinoma, carcinoma with Crohn's disease-like lymphoid reaction, konvenční typ adenokarcinomu – a udává, že nejlepších výsledků dosahují pacienti s lymphoepithelioma-like podtypem infiltrace, kteří vykazují signifikantně delší OS a DFS v porovnání s ostatními dvěma podtypy [34]. Obecné hodnocení stromálních a intratumorálních TIL dále ukázalo, že stromální TIL pozitivita byla statisticky významně spojená s delším RFS

a DFS, ale již ne s OS, zatímco intratumorální TIL nedosahovaly statistické významnosti. Histologická subklasifikace karcinomů společně s přítomností TIL by tak mohla být použita jako prognostické faktory pro RFS a DFS u pacientů s EBV asociovaným karcinomem žaludku či mikrosatelitní nestabilitou (microsatellite instability – MSI) high karcinomů.

Pankreas

Bohaté desmoplastické stroma představuje jednu ze základních charakteristik ductálního karcinomu pankreatu a řada studií potvrzuje, že role aktivovaného stromálního mikroprostředí má zásadní vliv na agresivitu tumoru a jeho odpověď na terapii [35,36]. Příznivý prognostický význam vysoké denzity TIL byl demonstrován pro několik jejich podtypů, především CD4+, CD8+ T lymfocyty a M1 intratumorální makrofágy [37]. Toto složení imunitního mikroprostředí je také spojeno s méně pokročilými TNM stadii a menším rozsahem nádorové invaze v době diagnózy [32,38]. Naopak přítomnost četných tumor infiltrujících makrofágů, M2 makrofágů, neutrofilů a poměr Treg/CD4+ jsou asociované s kratší dobou celkového přežití [37].

Játra

Řada recentních prací poukazuje na pozitivní prediktivní význam vysoké denzity CD3+, CD4+ a CD8+ TIL, které jsou zpravidla lokalizované intratumorálně. Jejich přítomnost je spojená se signifikantně delším OS, nižším počtem rekurencí během 5 let a prodlouženým RFS [2,32,39,40]. Při korelaci denzity CD3+ a CD8+ T lymfocytů s expresí PD-L1 je uváděn pozitivní vztah a PD-L1 se tak podílí na predikci nižšího počtu rekurencí a prodlouženého RFS [39,41]. Jiná studie se zabývala korelací vysoké denzity CD8+ TIL s expresí IL-2, přičemž pacienti s IL-2 pozitivními nádory vykazovali signifikantně delší OS [32]. Expresí IL-2 se tak objevuje jako další prognostický biomarker (potvrzený v uni- i multivariantních studiích) nezávislý na stadiu tumoru. Odlišné závěry pro expresi PD-L1 uvádí Chang et al, v jejichž práci představovala vysoká exprese PD-L1 nezávislý negativní prognostický faktor s ohledem na DFS a byla spojená

s lokálně více pokročilým nádorem, vasikulární invazí, nádorovou embolizací a vyššími preoperativními hodnotami sérového alfa-fetoproteinu (AFP) [42]. Ostatní studované biomarkery zahrnují zejména Treg lymfocyty, kdy několik prací potvrzuje přítomnost intratumorálních Treg lymfocytů jako negativní nezávislý prognostický faktor, který navíc koreluje s větší velikostí primárního tumoru [43]. Naopak infiltrace B lymfocyty společně s cytotoxickými T lymfocyty je u pacientů spojená s prognózou příznivější [44].

Prs

Prognosticky pozitivní význam přítomnosti TIL byl u karcinomu prsu potvrzen ve více studiích, a to bez ohledu na typ nádoru. Bylo prokázáno, že vyšší intenzita lymfocytárního infiltrátu bývá přítomna zejména u tzv. triple negativních a HER2+ nádorů, ve 20 %, resp. v 16 %, oproti karcinomům estrogen pozitivním, kdy bývá přítomna asi jen v 6 % [45]. Prognostický a i potenciálně prediktivní význam TIL u časných stadií triple negativních a HER2+ karcinomů byl následně potvrzen i v další poměrně recentní studii, kde se diskutuje i predikce odpovědi na imunoterapii checkpoint inhibitory a adjuvantní i neoadjuvantní chemoterapii [46]. V roce 2016 dvě velké metaanalytické a přehledové studie prokázaly, že pozitivní asociace vyšší hladiny TIL s DFS a OS platí pouze pro triple negativní a HER2+ karcinomy, nikoli pro karcinomy estrogen pozitivní [47,48].

Prediktivním významem TIL pro neoadjuvantní a adjuvantní chemoterapii se zabývalo hned několik klinických studií. Například Denkert et al prokázali TIL jako nezávislý prognostický faktor odpovědi na neoadjuvantní chemoterapii [49]. Posléze se při analýze primárních prsních karcinomů s pozitivní lymfatickou uzlinou (u triple negativních karcinomů) zjistilo, že každý 10% nárůst intratumorálních a stromálních TIL je asociován se 17%, resp. 15% poklesem rizika relapsu a s 27% a 17% snížením rizika smrti, a to bez ohledu na typ užití chemoterapie [50,51]. Tyto výsledky byly potvrzeny dalšími studiemi, kde byl u triple negativních a HER2+ karcinomů s každým

10% zvýšením TIL prokázán pokles DFS (11–14 %) a snížení rizika úmrtí (cca o 17 %) [45,52,53]. I přítomnost v reziduálním nádoru po neoadjuvantní terapii je spojena s lepší prognózou [54].

Z hlediska lokalizace TIL bylo při samotném hodnocení intratumorálních i stromálních TIL ve velkých prospektivních i retrospektivních studiích dosaženo obdobných výsledků, nicméně v multivariantských modelech se ukazuje, že hodnocení intratumorálních lymfocytů nejspíše nepřináší další prognosticky přínosnou informaci [51,55]. Z tohoto důvodu se u prsních karcinomů v současné době hodnotí pouze přítomnost stromálních lymfocytů a nikoli lymfocyty intratumorální. Nicméně fakt, že hodnocení intratumorálních lymfocytů v barvení HE (hematoxylin-eozin) může být v některých případech značně obtížné, mohl v důsledku vést k podhodnocení jejich významu. V současné době běží práce zabývající se potenciálním významem intratumorálních TIL a jejich detekcí s využitím imunohistochemie a/nebo obrazové analýzy [56].

Co se týká imunofenotypizace infiltrátu, ukazuje se, že také může korelovat s prognózou. Například přítomnost FOXP3+ Treg je obecně asociována s horší prognózou a navíc je hladina Treg také spojena s dalšími nepříznivými prognostickými faktory, jako jsou grade, metastázy v lymfatických uzlinách, negativita estrogenních receptorů a pozitivita HER2 [57,58]. To ovšem platí jen pro estrogen pozitivní nádory, naopak u estrogen negativních nádorů má vyšší zastoupení FOXP3+ Treg lymfocytů prognosticky příznivý efekt jakožto marker aktivní imunitní odpovědi [59]. Toho by se dalo terapeuticky využít, protože je známo, že jak hormonální terapie, tak i cytotoxická terapie má imunomodulační účinky a některé léky, např. inhibitory aromatázy mohou působit proti imunosupresivnímu efektu estrogenů kupříkladu redukcí počtu Treg [60].

V současnosti také probíhá řada studií zabývajících se významem PD-1 a PD-L1 u TIL prsu jak z hlediska imunoterapie PD-1/PD-L1 inhibitory, tak z hlediska jejich využití v neoadjuvantní terapii, kdy se ukazuje, že exprese těchto

markerů je pravděpodobně asociována s lepší odpovědí na neoadjuvantní chemoterapii [61].

S ohledem na metodiku patří v současné době karcinomy prsu mezi nádory s nejlépe propracovaným systémem hodnocení TIL. Ve výše uvedených studiích byly v minulosti užity různé metodiky skórování, přesto bylo z hlediska prognózy i predikce dosaženo obdobných výsledků [62,63]. Z důvodů sjednocení hodnocení TIL u prsních karcinomů byl roku 2013 pracovní skupinou International Immuno-oncology Biomarker Working Group navržen a posléze schváleny guidelines, který standardizuje metodiku hodnocení TIL [64]. Výhodou je, že se vychází pouze z barvení HE [49]. Hodnotí se pouze stromální lymfocyty, konkrétně celkový procentuální rozsah denzity lymfocytární infiltrace stromatu v oblasti vymezené hranicemi invazivního nádoru. Klinicky relevantní cut off, který by rozdělil nádory na TIL+ a TIL–, však dosud nebyl stanoven.

Hodnocení TIL dále naráží na problém nádorové heterogenity, která může hodnocení komplikovat, ale v těchto případech se doporučuje spíše celkové zhodnocení než uvádění procentuálního zastoupení TIL v hot spotech [64].

Duktální karcinom *in situ*

V případě duktálního karcinomu *in situ* (ductal carcinoma *in situ* – DCIS), kterému bylo doposud věnováno méně pozornosti, se ukazuje, že TIL pravděpodobně nemají prognostický význam, ale jsou častěji asociovány s určitými klinicko-patologickými znaky, jako jsou grade, komedo nekrózy, HER2+ a věk [53]. Další práce se zabývaly imunofenotypizací lymfocytárního infiltrátu, významem přítomnosti CD68+ makrofágů a dalšími, nicméně ke zhodnocení potenciálního efektu TIL u DCIS bude potřeba další výzkum [65].

Ženský genitál

Ovaria

Prognostický význam hodnocení TIL v nádorech ženského genitálního systému byl nejlépe prostudován u karcinomů ovaria, nicméně jednotné standardizované hodnocení TIL v této oblasti dosud neexistuje. První studie, která pro-

kázala význam TIL v ovariálních karcinomech jako prognosticky příznivý faktor pro PFS a OS, je z roku 2003 [66]. Závěry této studie byly podpořeny dalšími pracemi a metaanalýza deseti prací prokázala, že absence TIL v ovariálních karcinomech je bez ohledu na jejich typ asociována s horší prognózou [67]. Na druhou stranu se však objevily i studie, které prognostický přínos TIL neprokázaly [68,69].

Několik prací se zabývalo i významem TIL ve vztahu k neoadjuvantní chemoterapii [70,71]. Ukazuje se, že počet TIL se u primárně TIL+ nádorů po neoadjuvantní chemoterapii zvyšuje a kromě toho mohou tyto lymfocyty exprimovat CTLA-4, PD-1 a PD-L1, a mohly by tedy být potenciálně imunoterapeuticky ovlivnitelné [70,72]. Toho by se dalo v budoucnu využít zejména u pokročilých inoperabilních nádorů, kde by mohla chemoterapie „nabudit“ imunitní odpověď, což je ovšem možné pouze u nádorů, ve kterých byly primárně TIL přítomné [72]. Nutné jsou však další studie.

Vyšší počet TIL byl také prokázán u *BRCA1* mutovaných nádorů (ovaria i prsu) a u high grade serózních karcinomů jsou TIL dokonce považovány za jedno z histologických kritérií predikce přítomnosti *BRCA1* mutace [73,74]. U *BRCA2* mutovaných nádorů jsou výsledky rozporupné [74–76].

Co se týká metodiky hodnocení TIL, u ovariálních karcinomů byly hodnoceny pouze intratumorózní lymfocyty – většina studií zdůrazňuje pozitivní prognostický význam intraepiteliálně lokalizovaných lymfocytů [77,78] a pouze ve dvou studiích byl oproti tomu prokázán pozitivní prognostický význam stromálních lymfocytů [79,80]. Metodika prací byla značně nejednotná, lymfocyty byly počítány jak manuálně, tak metodami digitální analýzy, byly užity různé hranice positivity, lišil se i počet zorných polí a velikost zvětšení [78]. Kromě denzity a lokalizace se řada studií také zabývala imunofenotypizací infiltrátu, se snahou zjistit prognostický význam jednotlivých subtypů T lymfocytů a interakcí mezi T lymfocyty a epiteliálními buňkami. Některé práce prokázaly pozitivní korelaci s prognózou u CD8+ lymfo-

cytů oproti CD3+ lymfocytům (vč. CD8+, granzym+ nebo TIA-1+), v dalších populacích (Treg lymfocyty) však byly výsledky rozporupné [67,81,82]. Dalším prognosticky příznivým faktorem se ukazuje být i přítomnost stromálních B lymfocytů a plazmatických buněk, která ukazuje na důležitost interakce mezi T a B lymfocyty a naznačuje, že je třeba brát do úvahy i stromální infiltraci a neomezovat se pouze na intraepiteliální komponentu [83,84].

Endometrium

V oblasti karcinomů endometria dosud nebyla provedena větší studie, která by se obecněji zabývala prognostickým významem TIL u všech nádorových typů. Výzkum TIL byl donedávna zaměřen hlavně na MSI, která se vyskytuje u 10–20 % endometroidních karcinomů, ať už ve formě germinálních mutací (Lynchův syndrom), či epigenetických změn. U endometroidních karcinomů s vyšší denzitou TIL jsou častěji nacházeny mutace MMR a kolektiv autorů Shia et al se podařilo prokázat, že vyšší počet TIL a přítomnost peritumorózních lymfocytů jsou významnými prediktory MSI-H fenotypu těchto nádorů. U zvýšeného počtu intraepiteliálních TIL (s cut off 40 intraepiteliálních TIL na 10 zorných polí velkého zvětšení) byla prokázána senzitivita predikce MSI 85 % se specifícností 46 % [85]. Přítomnost peritumorózních lymfocytů sama o sobě má senzitivitu predikce MSI 54 % se specifícností 76 %. Jejich metodika byla použita i v následných studiích [85,86]. Z výše uvedeného vyplývá, že v karcinomech endometria se nelze omezit pouze na hodnocení intratumorózních lymfocytů, ale zásadní význam má i hodnocení peritumorózních lymfocytů.

Recentní práce se zabývala TIL u endometroidních karcinomů s mutací v genu *POLE* (ultramutované), která se vyskytuje asi v 7 % endometroidních karcinomů. Tyto nádory jsou kromě specifických histologických znaků charakterizované i vyšší denzitou TIL jak v epitelu, tak ve stromatu [87,88]. Endometroidní karcinomy s vyšší denzitou intratumorózních lymfocytů (tedy i MSI a *POLE* mutované nádory) jsou považovány za nádory s pří-

znivější prognózou [89–91]. O objasnění se pokusilo několik studií, kde autoři navrhuji vysvětlení, že nádory s vysokým počtem mutací nejspíše generují vyšší počet neoantigenů, a proto se v nich také vyskytuje vyšší počet CD3+ lymfocytů (Howitt et al, van Gool et al). Zároveň byla v těchto typech nádorů zjištěna i vyšší exprese PD-L1 a v současné době jsou zkoumány možnosti imunoterapeutického ovlivnění těchto typů nádorů, s prvními slibnými výsledky ve skupině MMR mutovaných karcinomů [92–94].

Z hlediska imunofenotypu a lokalizace jednotlivých populací T lymfocytů byl u endometroidních karcinomů prokázán prognostický význam intraepiteliálních CD8+ (vč. CD8+, PD-1+/CD103+) a stromálních CD3+ lymfocytů [90,95,96]. Oproti tomu Treg lymfocyty jsou asociovány naopak s prognózou špatnou [97].

Plic

V nemalobuněčných karcinomech plic (non-small cell lung cancer – NSCLC), bez ohledu na podtyp (skvamocelulární či adenokarcinom), bylo imunitní mikroprostředí podrobně zkoumáno, protože hraje výraznou úlohu v patofyziologii plicní kancerogeneze. Obdobně jako v případě MM je přítomna vysoká mutační zátěž a současně je zřejmá dobrá odpověď na léčbu tzv. checkpoint inhibitory. Ve velké většině případů je v nádorovém mikroprostředí přítomna výrazná příměs TIL, které se ještě dělí na intratumorové a stromální. TIL jsou zastoupeny ve velké většině T lymfocyty, makrofágy a dendritickými buňkami. V metaanalytické studii shrnuli Zeng et al, že zvýšený počet CD8+, CD3+ a CD4+ má prognostický význam s ohledem na délku celkového přežití i riziko recidivy, obdobně jako poměr FOXP3/CD3 [98,99]. Význam B lymfocytů u NSCLC není zatím stále jasný, nicméně jejich vysoká denzita v okolí i ve vlastním nádoru pozitivně korelovala s délkou celkového přežití [99].

V současné době nejsou v rutinní praxi pravidla pro skórování jednotlivých podtypů TIL zavedena, i když bylo navrhováno zahrnutí systému IS obdobného charakteru jako u CRC. Kromě počítání imunitních buněk v rámci běžného barvení existují práce založené na se-

mikvantitativní analýze přítomnosti TIL s využitím speciálních metod vč. imunohistochemie a fluorescence. V rámci jednotlivých studií se však často liší reproducibilita a interobservační variabilita, a rutinní využitelnost analýz k diagnostice či prognostické stratifikaci je tak omezená.

Nejpřesněji definovaná kvantifikace TIL je součástí vyhodnocení exprese PD-L1 pomocí klonu SP142 anti-PD-L1 protilátky, která bude podmínkou k indikaci nového checkpoint inhibitoru atezolizumabu. V tomto případě je metodika poměrně jednoznačná, definice PD-L1 pozitivita je definována (v případě nedostačující pozitivita nádorových buněk, tzn. < 50 %) jako ≥ 1 % imunitních buněk exprimujících PD-L1. V případě NSCLC je exprese PD-L1 dále stratifikována na 4 kategorie IC0–IC3, přičemž hranice mezi IC0 a IC1 je ≥ 1 % imunitních buněk z celkové plochy hodnoceného vitálního nádoru (IC2 je ≥ 5 %, IC3 ≥ 10 %). Zatímco však PD-L1 pozitivita nádorových buněk je poměrně dobře reprodukovatelná, v případě hodnocení pozitivita PD-L1 na TIL stále existují velké interobservační rozdíly a v některých studiích je míra shody hodnotících patologů velmi nízká [100]. Navíc v tomto případě hodnocení nerozlišuje mezi stromálními a intratumorovými TIL. Protilátka též značí směs lymfocytů, makrofágů, dendritických buněk i granulocytů.

Mezoteliom

Význam TIL u maligního mezoteliomu (zejména pleury či peritonea) není zcela jasný, především s ohledem na relativně nízkou prevalenci, i když poznatků o významu TIL recentně přibývá. Zatím lze předpokládat negativní korelaci mezi přítomností stromálních TIL a délkou celkového přežití [2].

Uroteliální karcinom

Význam vlivu imunoterapie u uroteliálního karcinomu močového měchýře (urothelial carcinoma of the bladder – UCB) je podložen již zavedenou a intravezikální BCG terapií. Ta analogicky jako *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) v plicích indukuje Th1 řízenou cytotoxickou odpověď se zvýšením počtu CD3+

CD4+ a CD8+ lymfocytů aktivací makrofágů a se vznikem epitelioidních granulomů, která vede k regresi nádorové populace. Kvantita a typ TIL mají v případě UCB prognostický i prediktivní význam. Zvýšený počet s nádorem asociovaných makrofágů může být spojen s nepříznivou prognózou po aplikaci intravezikální BCG terapie, přičemž zvýšený počet CD4+ a GATA3+ T buněk byl spojen s příznivější prognózou [101].

Závěry publikovaných studií zabývajících se kvantifikací a typizací TIL však nejsou zcela jednoznačné a někdy jsou i v rozporu – v případě povrchových UCB (Tis či T1 kategorie) byla přítomnost CD3+, CD8+ a FOXP3+ asociována s dobrou i špatnou prognózou, nicméně je zde předpoklad, že dobrou výpovědní hodnotu může mít poměr mezi T efektorovými a Treg buňkami, resp. FOXP3/CD3 a FOXP3/CD8 poměr [102], kdy se zdá, že vyšší podíl Treg (FOXP3+) koreluje s horší prognózou. Poměr CD8+/Treg (CD25+) měl i prediktivní význam pro systémovou léčbu platinovými deriváty [103].

I v případě UCB je kvantita TIL součástí protokolu na vyhodnocení exprese PD-L1 (klon SP142) a i zde platí, že zvýšený podíl (< 1 %, resp. 5 %) PD-L1+ TIL je spojen s příznivější prognózou i odpoví na léčbu PD-L1 inhibitory (atezolizumab v případě SP142).

Prostata

Pro adenokarcinomy prostaty (prostate cancer – PCa) je typická relativně nízká až prakticky nulová imunitní odpověď, a to i přes hypotézy, které dávají vznik karcinomu prostaty do souvislosti s chronickým zánětem. V PCa jsou TIL zastoupeny populací CD8+, CD4+ a Treg lymfocytů [2]. Jejich význam je zatím, z prognostického i prediktivního hlediska, spíše nejistý. Většina studií naznačuje, že zvýšený počet TIL je asociován s nepříznivou prognózou, recidivou onemocnění a přítomností metastáz, s čímž kontrastuje výsledek studie, kde byl jak výrazně zvýšený, tak i výrazně snížený počet CD3+ TIL asociován s kratší dobou do biochemické recidivy [2]. Navíc bylo prokázáno, že antiandrogenová léčba má za následek zvýšení počtu CD4+ a CD8+ TIL [104].

Renální karcinom

Nejvíce zastoupenými TIL v karcinomech z renálních buněk (renal cell carcinoma – RCC) jsou CD4+, CD8+, Treg, NK buňky (natural killer cells) a minoritně také B lymfocyty. Zvýšený počet TIL, zejména CD4+ a CD8+ T lymfocytů a jimi zvýšená exprese CD69, je u RCC a zejména u RCC ze světlých buněk asociován s vyšším grade a nepříznivou prognózou [2,105]. Jiné studie však ukázaly, že závisí na aktivitě dané populace T lymfocytů – zachovaná proliferativní aktivita CD8+ TIL byla spojena s lepším celkovým přežitím u pokročilých RCC a zvýšený počet FOXP3+ Treg a CD4+, CD25+ a FOXP3– Treg byl spojen s nepříznivou prognózou. Komparativní analýza TIL mezi primárními a metastatickými ložisky RCC (studie však nerozlišila podtypy RCC a měla celkem 4 spárované případy) ukázala, že v metastázách je nižší denzita CD8+ lymfocytů a snížený poměr FOXP3+/CD8+ a zvýšená exprese PD-L1 [106]. I přes tyto konfliktní výsledky studií je význam imunitní odpovědi u RCC podložen možným užitím imunoterapie u pokročilých RCC (IL-2, PD-1 inhibitor nivolumab; exprese PD-L1 a její prognostický a prediktivní význam nejsou v současné době jasné).

Mozkové nádory

Centrální nervový systém (central nervous system – CNS) má vůči imunitnímu systému specifické postavení, které je dáno zejména existencí hematoencefalické bariéry a absencí klasické lymfatické drenáže. Pro účely výzkumu a hodnocení významu TIL u nádorů CNS je navíc potřeba brát v potaz jejich odlišnou histogenezi.

V případě gliomů jsou TIL přítomny spíše v nižším počtu, většinou perivaskulárně či při invazivním okraji nádoru, který je však s ohledem na morfologický charakter zejména WHO G2–4 gliomů v řadě případů prakticky nedefinovatelný. Mezi nepočetnější TIL v gliomech patří rezidentní mikrogliaální buňky, periferní makrofágy, CD8+, CD4+, CD45R0+ a FOXP3+ T lymfocyty, NK buňky a granulocyty [107]. TIL jsou zvýšené zejména u glioblastomů se sarkomatioidní, epitelioidní, gemistocytární či obrovskobuněčnou diferenciací. Přesná prognos-

tická data však chybí a studie jsou často zatíženy metodickými rozdíly v kvantifikaci a typizaci TIL [2,108].

Analogická situace je u meningiomů, ve kterých jsou TIL obecně méně četné, nicméně u některých typů (např. meningiom bohatý na lymfocyty) jsou četnější a některé studie prokázaly zvýšený počet TIL u atypických a maligních meningiomů (WHO G2, resp. G3 meningiomy). TIL jsou u meningiomů zastoupeny zejména CD3+, CD4+, CD45+ a CD20+ lymfocyty, NK buňkami a makrofágy; jejich přesný prognostický a prediktivní význam je však zatím nejasný [2].

Hodnocení TIL v CNS má tak v současné době potenciál spíše v rámci analýzy metastáz epitelových nádorů či MM. V případě primárních nádorů CNS je význam TIL a potenciální imunoterapie zatím nejasný, nicméně i v tomto případě běží řada klinických studií se zaměřením na imunoterapii zejména high-grade gliomů [2].

Prediktivní význam hodnocení TIL

Prediktivní význam TIL nabývá na aktuálnosti především v souvislosti s hledáním nových prediktorů odpovědi na terapii imunitními checkpoint inhibitory. Nutné je však zmínit, že TIL mohou mít prediktivní význam i u jiných léčebných modalit (viz výše, např. u karcinomu prsu je vysoký výskyt TIL spojen s lepší odpovědí na neoadjuvantní chemoterapii; stejně tak výskyt TIL u jaterních metastáz CRC predikuje lepší odpověď na chemoterapii a u MM je výskyt TIL spojen s dobrou odpovědí na terapeutické vakcíny využívající MGEA3 (melanoma-associated antigen 3) [109].

Odpověď na imunoterapii (zejména anti-PD-1/PD-L1) je v současné době obecně obtížně predikovatelná. U některých nádorů nemáme žádný prediktor (např. MM, nádory močových cest). U jiných nádorů (např. NSCLC) lze použít stanovení exprese PD-L1 – jedná se však o prediktor, který je velmi dynamický a s ohledem na predikci není z více důvodů optimální (problematika stanovení exprese PD-L1 je však nad rámec tohoto sdělení). Obecně je snahou nalézt další markery, které by vedly k lepší stratifikaci pacientů s ohledem na predikování odpovědi na imunoterapii,

v současné době zejména léčbu anti-PD-1/PD-L1. V tomto kontextu připadá v úvahu např. hodnocení tzv. mutačního loadu, neoantigenů, výskytu určitých genetických změn (mutace MHC1, NF-1, interferonu γ), exprese PD-L1 či aberací PD-L1/PD-L2 na genetické úrovni (např. amplifikace genu atd.). Poměrně perspektivním prediktivním markerem je však právě i hodnocení TIL – ukazuje se, že nádory s přítomností vysokého počtu efektorových T lymfocytů vykazují lepší odpověď na imunoterapii než nádory bez těchto lymfocytů [110,111].

Vlastní biologický význam přítomnosti zánětlivého infiltrátu u solidních nádorů je daleko složitější a pouhá přítomnost zánětlivých elementů sama o sobě může reflektovat určitý stav imunitní odpovědi proti nádoru (či jejího potenciálu), jde však o parametr nedokonalý a s ohledem na komplexnost interakcí mezi nádorem a hostitelem nedostatečný – imunitní interakce jsou mj. ovlivněny stromálním mikroprostředím, globálním stavem imunity, antigenními vlastnostmi nádoru (neoantigeny, nádorové antigeny, virové antigeny), ale i faktory zevního prostředí, střevním mikrobiomem a v neposlední řadě i typem buněčné smrti, resp. její imunogenicitou [112–114].

Prediktivní význam TIL může souviset s faktem, jestli se efektorové T lymfocyty dostanou do kontaktu s nádorovými buňkami. Podle současné koncepce je možné nádory podle přítomnosti a rozsahu TIL s ohledem na nádorovou imunitu stratifikovat do tří základních fenotypických skupin: 1. Zánětlivá (immune-inflamed) charakterizovaná přítomností CD4 a CD8 T lymfocytů, myeloidních a monocytoidních buněk, které jsou v přímém kontaktu s nádorovými strukturami. Tento fenotyp svědčí pro přítomnost protinádorové odpovědi, která však byla z nějakého důvodu potlačena (nejspíše imunosupresivním prostředím v oblasti nádoru). U pacientů s tímto fenotypem se nejčastěji vyskytuje odpověď na imunoterapii. Není však vyjádřena vždy a přítomnost zánětlivé infiltrace v nádoru je tedy nezbytná, avšak sama o sobě nestačí. 2. Imunitně vyloučená (immune-excluded) pro tuto fenotypickou skupinu je typická pří-

tomnost hojných zánětlivých elementů, které však nepronikají do nádoru a jsou lokalizovány v jeho okolí či stromatu. Po anti-PD-1/PD-L1 léčbě dochází k určitým známám aktivace T lymfocytů, nikoliv však k jejich pronikání do nádorových struktur a odpověď na imunoterapii je vzácná. 3. Opuštěná (immune-desert) charakterizovaná absencí či pouze minimální přítomností zánětlivých elementů v nádoru, jeho stromatu i okolí. Tento fenotyp pravděpodobně svědčí pro nepřítomnost preexistující protinádorové imunity [112]. V kontextu uvedeného se hodnocení TIL nabízí jako potenciální prediktivní marker, zdá se však, že nutný bude komplexní přístup vyhodnocující více parametrů (mutační load, neoantigeny, exprese PD-L1 atd.), nikoliv jednotlivý parametr izolovaně – zatím se však nepodařilo nalézt algoritmus, který by využití v praxi umožnil.

Složení zánětlivého infiltrátu je v oblasti nádoru velmi heterogenní a komplexní. Tento infiltrát zahrnuje elementy podílející se na normální homeostáze, ale i elementy podílející se na vzniku a progresi nádoru např. tím, že potlačují imunitní odpověď [115]. Všechny tyto elementy interagují mezi sebou i s okolím [116]. Nezastupitelnou roli hrají např. i normální stromální fibroblasty a síť kolagenních vláken (prevence nádorového růstu), vaskularizace či nádorové stromální fibroblasty (podpora progresu nádoru) [117].

Základní roli ve vlastní protinádorové imunitě však hrají T lymfocyty. V iniciační fázi (priming) dochází z naivních T lymfocytů ke vzniku efektorových a paměťových T lymfocytů (z těch mohou vzniknout terminálně diferencované buňky, jako jsou cytotoxické T lymfocyty). V časně fázi antigenní stimulace se nejprve jedná o sebeobnovující krátkodobé paměťové T lymfocyty – u lidí zatím nepotvrzeným předpokladem je, že toto jsou buňky, které selektivně prolifерují po PD-1 bloádě [118]. Při dlouhodobější stimulaci antigenem však dochází k negativní regulaci (např. prostřednictvím PD-1), která vede ke zvyšujícímu se funkčnímu vyčerpání efektorových T lymfocytů [112]. Problematika těchto interakcí je důležitá zejména s ohledem na fakt, že u některých pacientů, kteří

podstoupí léčbu inhibitory PD-1/PD-L1, je vyjádřena pouze částečná odpověď – sice svědčící pro určitou účinnost léčby, nicméně bez dosažení žádoucího efektu v podobě kompletní eliminace nádorové populace. Příčiny mohou být vícečetné (rozvoj alternativních mechanismů imunosuprese, ztráta dominantních antigenních determinantů nádoru, vznik mutací vedoucích k rezistenci) – může se však jednat i o známku nově nastavené rovnováhy mezi nádorem a hostitelem svědčící pro to, že kompartment sebeobnovujících paměťových T lymfocytů je příliš malý a nestačí držet tempo s růstem nádoru.

V tomto kontextu se nabízí podrobnější imunofenotypizace zánětlivého infiltrátu se snahou o rozlišení a kvantifikaci jednotlivých subtypů T lymfocytů. Práci zabývajících se touto problematikou je poměrně velké množství a výsledky jsou rozporuplné. Vzhledem k rozdílným výsledkům z různých studií i u odlišných typů nádorů je obtížné přesně definovat subtypy lymfocytů asociovaných s dobrou a špatnou prognózou, nicméně obecně lze říci, že přítomnost cytotoxických lymfocytů (CD8+), paměťových lymfocytů (CD45RO+), Th1 lymfocytů, NK buněk, makrofágů s M1 fenotypem a dendritických buněk s DC1 fenotypem se zdá být pozitivním prognostickým faktorem [1,116]. Význam dalších lymfocytárních populací (Th2, Treg, Th17) je diskutabilní a zřejmě záleží na konkrétním typu nádoru a také na nádorovém mikrostředí. Problematikou na interpretaci je zejména význam přítomnosti CD4+ T lymfocytů. Obecně imunosupresivní efekt mají makrofágy s M2 fenotypem, dendritické buňky s DC2 fenotypem, tzv. myeloidní supresorové buňky (myeloid-derived suppressor cells – MDSC) – tedy nezralé myeloidní buňky s imunosupresivním potenciálem (tyto buňky se však i s využitím imunohistochemických metod ve tkáni obtížně detekují).

Metodika hodnocení TIL

Z uvedeného přehledu vyplývá, že na příč jednotlivými typy nádorů a často i uvnitř jednotlivých nádorových typů ne vždy existuje shoda ve způsobu hodnocení TIL či se v některých případech

jedná o metodiky, jejichž interpretace je v reálné praxi s ohledem na nedostatečnou stratifikaci pacientů do prognosticky významných skupin obtížná. Jednou z možností je vytvořit v rámci každého nádoru vlastní metodické postupy (jako je tomu např. u karcinomu prsu, u kterého je metodika standardizovaná, u CRC – tam však projekt IS nepředstavuje všeobecně dostupnou platformu, či u MM, kde je snaha o nalezení standardizovaného postupu, který by nahradil v současné době nejčastěji používaný způsob hodnocení dle Clarka et al.). I přes veškerá pozitiva vyplývající ze standardizace u jednotlivých typů nádorů je toto v reálné praxi nepraktické a vyžaduje to ze strany patologa znalost a využívání různých systémů hodnocení, což je v případě více typů nádorů komplikované (nehledě na metodické nároky, které se mohou u jednotlivých způsobů hodnocení značně lišit). Tento problém by mohl vyřešit zcela recentně navrhovaný sjednocený systém hodnocení TIL vycházející ze standardizovaného způsobu hodnocení TIL u karcinomu prsu (International Immuno-Oncology Biomarker Working Groups guidelines for TIL assessment in solid tumors) [1]. Systém hodnotí procentuální rozsah (denzitu) lymfocytární infiltrace odděleně v oblasti stromatu a nádoru (u některých typů nádoru, jako je karcinom prsu, však lze hodnotit pouze stroma). Hodnotí se pouze oblast invazivního nádoru (zahrnující invazivní okraj a centrální oblast, které jsou přesně definovány a lze je reportovat samostatně). V tuto chvíli nejsou definovány klinicky relevantní úrovně TIL – jedná se pouze o metodický návrh, který je nutné ověřit v praxi a provést „naprahování“ do prognosticky relevantních skupin. Atraktivní na tomto systému je kromě tolik žádoucí standardizace i relativní jednoduchost založená na faktu, že se jedná o systém vycházející z barvení HE bez nutnosti využití imunohistochemických metod či na většině pracovišť nedostupných počítačových systémů obrazové analýzy. Systém lze použít pro primární i metastatické léze. Je však nutno jej ověřit v reálné praxi a srovnat jeho výsledky se stávajícími způsoby hodnocení.

Závěr

Současné poznatky týkající se přítomnosti TIL u solidních nádorů svědčí pro fakt, že se jedná o parametr s prognostickým a pravděpodobně i prediktivním významem. V současné době až překotného rozvoje imunoterapie doprovázeného (dá se říci opožděně) snahou o nalezení prediktivních markerů se hodnocení TIL stává jedním z perspektivních parametrů, validace a rutinní využití nových biomarkerů je však komplikovaný proces a v tuto chvíli je nutné akceptovat fakt, že hodnocení TIL má velký potenciál stát se jedním z prediktorů odpovědi (nejen) na imunoterapii. Jeho současné využití v klinické praxi však není podloženo dostatkem důkazů a naráží na více problémů, vč. metodických. Přes veškerý metodický rozvoj umožňující využití komplikovaných technologií hodnotících nejrůznější aspekty přítomného zánětlivého infiltrátu včetně funkčních charakteristik (obrazová analýza, multiplexní fluorescenční imunohistochemie, hmotnostní spektrometrie) je snahou v této fázi vývoje (a finančních možností) vyvinout a standardizovat levnou a všeobecně dostupnou metodiku umožňující široké využití hodnocení TIL v klinické praxi.

Literatura

1. Hendry S, Salgado R, Gevaert T et al. Assessing Tumor-infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors: A Practical Review for Pathologists and Proposal for a Standardized Method From the International Immunooncology Biomarkers Working Group: Part 1: Assessing the Host Immune Response, TILs in Invasive Breast Carcinoma and Ductal Carcinoma In Situ, Metastatic Tumor Deposits and Areas for Further Research. *Adv Anat Pathol* 2017; 24(5): 235–251. doi: 10.1097/PAP.0000000000000162.
2. Hendry S, Salgado R, Gevaert T et al. Assessing Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors: A Practical Review for Pathologists and Proposal for a Standardized Method from the International Immunooncology Biomarkers Working Group: Part 2: TILs in Melanoma, Gastrointestinal Tract Carcinomas, Non-Small Cell Lung Carcinoma and Mesothelioma, Endometrial and Ovarian Carcinomas, Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, Genitourinary Carcinomas, and Primary Brain Tumors. *Adv Anat Pathol* 2017. doi: 10.1097/PAP.0000000000000161.
3. Day CL Jr, Sober AJ, Kopf AW et al. A prognostic model for clinical stage I melanoma of the trunk. Location near the midline is not an independent risk factor for recurrent disease. *Am J Surg* 1981; 142(2): 247–251. doi: 10.1016/0002-9610(81)90286-5.
4. Clark WH Jr, Elder DE, Guerry D et al. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81(24): 1893–1904.
5. Azimi F, Scolyer RA, Rumcheva P et al. Tumor-infiltrating lymphocyte grade is an independent predictor of senti-

- nel lymph node status and survival in patients with cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2012; 30(21): 2678–2683. doi: 10.1200/JCO.2011.37.8539.
6. Park CK, Kim SK. Clinicopathological significance of intratumoral and peritumoral lymphocytes and lymphocyte score based on the histologic subtypes of cutaneous melanoma. *Oncotarget* 2017; 8(9): 14759–14769. doi: 10.18632/oncotarget.14736.
7. Saldanha G, Flatman K, Teo KW et al. A Novel Numerical Scoring System for Melanoma Tumor-Infiltrating Lymphocytes Has Better Prognostic Value Than Standard Scoring. *Am J Surg Pathol* 2017; 41(7): 906–914. doi: 10.1097/PAS.0000000000000848.
8. Thomas NE, Busam KJ, From L et al. Tumor-infiltrating lymphocyte grade in primary melanomas is independently associated with melanoma-specific survival in the population-based genes, environment and melanoma study. *J Clin Oncol* 2013; 31(33): 4252–4259. doi: 10.1200/JCO.2013.51.3002.
9. Clemente CG, Mihm MC Jr, Bufalino R et al. Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of primary cutaneous melanoma. *Cancer* 1996; 77(7): 1303–1310. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960401)77:7<1303::AID-CNCR12>3.0.CO;2-5.
10. Burton AL, Roach BA, Mays MP et al. Prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in melanoma. *Am Surg* 2011; 77(2): 188–192.
11. Cancer Genome Atlas N. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell* 2015; 161(7): 1681–1696.
12. Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature* 2014; 515(7528): 568–571. doi: 10.1038/nature13954.
13. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 2006; 313(5795): 1960–1964. doi: 10.1126/science.1129139.
14. Mlecnik B, Tosolini M, Kirilovsky A et al. Histopathologic-based prognostic factors of colorectal cancers are associated with the state of the local immune reaction. *J Clin Oncol* 2011; 29(6): 610–618. doi: 10.1200/JCO.2010.30.5425.
15. Baxevanis CN, Papamichail M, Perez SA. Immune classification of colorectal cancer patients: impressive but how complete? *Expert Opin Biol Ther* 2013; 13(4): 517–526. doi: 10.1517/14712598.2013.751971.
16. Dahlin AM, Henriksson ML, Van Guelpen B et al. Colorectal cancer prognosis depends on T-cell infiltration and molecular characteristics of the tumor. *Mod Pathol* 2011; 24(5): 671–682. doi: 10.1038/modpathol.2010.234.
17. Zavadova E, Spacek J, Vocka M et al. Immunoscore and Its Predictive Value for Colorectal Cancer. *Klin Onkol* 2015; 28 (Suppl 4): 82–85. doi: 10.14735/amko20154582.
18. Pages F, Kirilovsky A, Mlecnik B et al. In situ cytotoxic and memory T cells predict outcome in patients with early-stage colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(35): 5944–5951. doi: 10.1200/JCO.2008.19.6147.
19. Broussard EK, Disis ML. TNM staging in colorectal cancer: T is for T cell and M is for memory. *J Clin Oncol* 2011; 29(6): 601–603. doi: 10.1200/JCO.2010.32.9078.
20. Anitei MG, Zeitoun G, Mlecnik B et al. Prognostic and predictive values of the immunescore in patients with rectal cancer. *Clin Cancer Res* 2014; 20(7): 1891–1899. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2830.
21. Koelzer VH, Lugli A, Dawson H et al. CD8/CD45RO T-cell infiltration in endoscopic biopsies of colorectal cancer predicts nodal metastasis and survival. *J Transl Med* 2014; 12: 81. doi: 10.1186/1479-5876-12-81.
22. Morris M, Platell C, Iacopetta B. Tumor-infiltrating lymphocytes and perforation in colon cancer predict positive response to 5-fluorouracil chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2008; 14(5): 1413–1417. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1994.
23. Halama N, Michel S, Kloor M et al. Localization and density of immune cells in the invasive margin of human colorectal cancer liver metastases are prognostic for response to chemotherapy. *Cancer Res* 2011; 71(17): 5670–5677. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-0268.
24. Galon J, Mlecnik B, Bindea G et al. Towards the introduction of the 'Immunoscore' in the classification of malignant tumours. *J Pathol* 2014; 232(2): 199–209. doi: 10.1002/path.4287.
25. Lee JY, Son T, Cheong JH et al. Association between Chemotherapy-Response Assays and Subsets of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Gastric Cancer: A Pilot Study. *J Gastric Cancer* 2015; 15(4): 223–230. doi: 10.5230/jgc.2015.15.4.223.
26. Liu K, Yang K, Wu B et al. Tumor-Infiltrating Immune Cells Are Associated With Prognosis of Gastric Cancer. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(39): e1631. doi: 10.1097/MD.0000000000001631.
27. Haas M, Dimmler A, Hohenberger W et al. Stromal regulatory T-cells are associated with a favourable prognosis in gastric cancer of the cardia. *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 65. doi: 10.1186/1471-230X-9-65.
28. Haas M, Buttner M, Rau TT et al. Inflammation in gastric adenocarcinoma of the cardia: how do EBV infection, Her2 amplification and cancer progression influence tumor-infiltrating lymphocytes? *Virchows Arch* 2011; 458(4): 403–411. doi: 10.1007/s00428-011-1058-1.
29. Kim SY, Park C, Kim HJ et al. Deregulation of immune response genes in patients with Epstein-Barr virus-associated gastric cancer and outcomes. *Gastroenterology* 2015; 148(1): 137–147. doi: 10.1053/j.gastro.2014.09.020.
30. Dai C, Geng R, Wang C et al. Concordance of immune checkpoints within tumor immune contexture and their prognostic significance in gastric cancer. *Mol Oncol* 2016; 10(10): 1551–1558. doi: 10.1016/j.molonc.2016.09.004.
31. Chiaravalli AM, Feltri M, Bertolini V et al. Intratumour T cells, their activation status and survival in gastric carcinomas characterised for microsatellite instability and Epstein-Barr virus infection. *Virchows Arch* 2006; 448(3): 344–353. doi: 10.1007/s00428-005-0066-4.
32. Solinas C, Pusole G, Demurtas L et al. Tumor infiltrating lymphocytes in gastrointestinal tumors: Controversies and future clinical implications. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017; 110: 106–116. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.11.016.
33. Wang M, Busuttill RA, Pattison S et al. Immunological battlefield in gastric cancer and role of immunotherapies. *World J Gastroenterol* 2016; 22(28): 6373–6384. doi: 10.3748/wjg.v22.i28.6373.
34. Kang BW, Seo AN, Yoon S et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in Epstein-Barr virus-associated gastric cancer. *Ann Oncol* 2016; 27(3): 494–501. doi: 10.1093/annonc/mdv610.
35. Erkan M, Hausmann S, Michalski CW et al. The role of stroma in pancreatic cancer: diagnostic and therapeutic implications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9(8): 454–467. doi: 10.1038/nrgastro.2012.115.
36. Nielsen MF, Mortensen MB, Detlefsen S. Key players in pancreatic cancer-stroma interaction: Cancer-associated fibroblasts, endothelial and inflammatory cells. *World J Gastroenterol* 2016; 22(9): 2678–2700. doi: 10.3748/wjg.v22.i9.2678.
37. Ino Y, Yamazaki-Itoh R, Shimada K et al. Immune cell infiltration as an indicator of the immune microenvironment of pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2013; 108(4): 914–923. doi: 10.1038/bjc.2013.32.
38. Hiraoka N, Ino Y, Yamazaki-Itoh R et al. Intratumoral tertiary lymphoid organ is a favourable prognosticator in patients with pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2015; 112(11): 1782–1790. doi: 10.1038/bjc.2015.145.
39. Gabrielson A, Wu Y, Wang H et al. Intratumoral CD3 and CD8 T-cell Densities Associated with Relapse-Free Survival in HCC. *Cancer Immunol Res* 2016; 4(5): 419–430. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0110.
40. Chew V, Tow C, Teo M et al. Inflammatory tumour microenvironment is associated with superior survival in hepatocellular carcinoma patients. *J Hepatol* 2010; 52(3): 370–379. doi: 10.1016/j.jhep.2009.07.013.
41. Sideras K, Biermann K, Verheij J et al. PD-L1, Galectin-9 and CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes are associated with survival in hepatocellular carcinoma. *Oncoimmunology* 2017; 6(2): e1273309. doi: 10.1080/2162402X.2016.1273309.
42. Chang H, Jung W, Kim A et al. Expression and prognostic significance of programmed death protein 1 and programmed death ligand-1, and cytotoxic T lymphocyte-associated molecule-4 in hepatocellular carcinoma. *APMIS* 2017; 125(8): 690–698. doi: 10.1111/apm.12703.
43. Chen KJ, Zhou L, Xie HY et al. Intratumoral regulatory T cells alone or in combination with cytotoxic T cells predict prognosis of hepatocellular carcinoma after resection. *Med Oncol* 2012; 29(3): 1817–1826. doi: 10.1007/s12032-011-0006-x.
44. Garneo M, Tan A, Her Z et al. Interaction between tumour-infiltrating B cells and T cells controls the progression of hepatocellular carcinoma. *Gut* 2017; 66(2): 342–351. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310814.
45. Stanton SE, Adams S, Disis ML. Variation in the Incidence and Magnitude of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Breast Cancer Subtypes: A Systematic Review. *JAMA Oncol* 2016; 2(10): 1354–1360. doi: 10.1001/jama-oncol.2016.1061.
46. Savas P, Salgado R, Denkert C et al. Clinical relevance of host immunity in breast cancer: from TILs to the clinic. *Nat Rev Clin Oncol* 2016; 13(4): 228–241. doi: 10.1038/nrcclinonc.2015.215.
47. Mao Y, Qu Q, Chen X et al. The Prognostic Value of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016; 11(4): e0152500. doi: 10.1371/journal.pone.0152500.
48. Wang Q, Zhao L, Yang X et al. Antibody 1A4 with routine immunohistochemistry demonstrates high sensitivity for ALK rearrangement screening of Chinese lung adenocarcinoma patients: A single-center large-scale study. *Lung Cancer* 2016; 95: 39–43. doi: 10.1016/j.lungcan.2016.02.014.
49. Denkert C, Loibl S, Noske A et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(1): 105–113. doi: 10.1200/JCO.2009.23.7370.
50. Loi S, Michiels S, Salgado R et al. Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial. *Ann Oncol* 2014; 25(8): 1544–1550. doi: 10.1093/annonc/mdu112.
51. Loi S, Sirtaine N, Piette F et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02-98. *J Clin Oncol* 2013; 31(7): 860–867. doi: 10.1200/JCO.2011.41.0902.
52. Adams S, Gray RJ, Demaria S et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. *J Clin Oncol* 2014; 32(27): 2959–2966. doi: 10.1200/JCO.2013.55.0491.
53. Pruneri G, Gray KP, Vingiani A et al. Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) are a powerful prognostic marker in patients with triple-negative breast cancer enrolled in the IBCSG phase III randomized clinical trial 22-00. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 158(2): 323–331. doi: 10.1007/s10549-016-3863-3.
54. Dieci MV, Criscitiello C, Goubar A et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes on residual disease after primary chemotherapy for triple-negative breast

- cancer: a retrospective multicenter study. *Ann Oncol* 2014; 25(3): 611–618. doi: 10.1093/annonc/mdt556.
55. Ibrahim EM, Al-Foheidi ME, Al-Mansour MM et al. The prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 148(3): 467–476. doi: 10.1007/s10549-014-3185-2.
56. Wang ZQ, Milne K, Derocher H et al. CD103 and Intratumoral Immune Response in Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2016; 22(24): 6290–6297. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0732.
57. Shou J, Zhang Z, Lai Y et al. Worse outcome in breast cancer with higher tumor-infiltrating FOXP3+ Tregs: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2016; 16: 687. doi: 10.1186/s12885-016-2732-0.
58. West NR, Kost SE, Martin SD et al. Tumour-infiltrating FOXP3(+) lymphocytes are associated with cytotoxic immune responses and good clinical outcome in oestrogen receptor-negative breast cancer. *Br J Cancer* 2013; 108(1): 155–162. doi: 10.1038/bjc.2012.524.
59. Liu S, Foulkes WD, Leung S et al. Prognostic significance of FOXP3+ tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer depends on estrogen receptor and human epidermal growth factor receptor-2 expression status and concurrent cytotoxic T-cell infiltration. *Breast Cancer Res* 2014; 16(5): 432. doi: 10.1186/s13058-014-0432-8.
60. Generali D, Bates G, Berruti A et al. Immunomodulation of FOXP3+ regulatory T cells by the aromatase inhibitor letrozole in breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2009; 15(3): 1046–1051. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1507.
61. Bertucci F, Goncalves A. Immunotherapy in Breast Cancer: the Emerging Role of PD-1 and PD-L1. *Curr Oncol Rep* 2017; 19(10): 64. doi: 10.1007/s11912-017-0627-0.
62. West NR, Milne K, Truong PT et al. Tumor-infiltrating lymphocytes predict response to anthracycline-based chemotherapy in estrogen receptor-negative breast cancer. *Breast Cancer Res* 2011; 13(6): R126. doi: 10.1186/bcr3072.
63. Ali HR, Provenzano E, Dawson SJ et al. Association between CD8+ T-cell infiltration and breast cancer survival in 12,439 patients. *Ann Oncol* 2014; 25(8): 1536–1543. doi: 10.1093/annonc/mdu191.
64. Salgado R, Denkert C, Demaria S et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol* 2015; 26(2): 259–271. doi: 10.1093/annonc/mdu450.
65. Campbell MJ, Baehner F, O'Meara T et al. Characterizing the immune microenvironment in high-risk ductal carcinoma in situ of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 161(1): 17–28. doi: 10.1007/s10549-016-4036-0.
66. Zhang L, Conejo-Garcia JR, Katsaros D et al. Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 2003; 348(3): 203–213. doi: 10.1056/NEJMoa020177.
67. Hwang WT, Adams SF, Tahirovic E et al. Prognostic significance of tumor-infiltrating T cells in ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2012; 124(2): 192–198. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.09.039.
68. Preston CC, Maurer MJ, Oberg AL et al. The ratios of CD8+ T cells to CD4+CD25+ FOXP3+ and FOXP3- T cells correlate with poor clinical outcome in human serous ovarian cancer. *PLoS One* 2013; 8(11): e80063. doi: 10.1371/journal.pone.0080063.
69. Shah CA, Allison KH, Garcia RL et al. Intratumoral T cells, tumor-associated macrophages, and regulatory T cells: association with p53 mutations, circulating tumor DNA and survival in women with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 109(2): 215–219. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.01.010.
70. Bohm S, Montfort A, Pearce OM et al. Neoadjuvant Chemotherapy Modulates the Immune Microenvironment in Metastases of Tubo-Ovarian High-Grade Serous Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2016; 22(12): 3025–3036. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2657.
71. Mesnage SJL, Auguste A, Genestie C et al. Neoadjuvant chemotherapy (NACT) increases immune infiltration and programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression in epithelial ovarian cancer (EOC). *Ann Oncol* 2017; 28(3): 651–657. doi: 10.1093/annonc/mdw625.
72. Lo CS, Sanii S, Kroeger DR et al. Neoadjuvant Chemotherapy of Ovarian Cancer Results in Three Patterns of Tumor-Infiltrating Lymphocyte Response with Distinct Implications for Immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2017; 23(4): 925–934. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1433.
73. Cancer Genome Atlas Research N. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011; 474(7353): 609–615. doi: 10.1038/nature10166.
74. George J, Alsop K, Etemadmoghadam D et al. Nonequivalent gene expression and copy number alterations in high-grade serous ovarian cancers with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Clin Cancer Res* 2013; 19(13): 3474–3484. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0066.
75. Clarke B, Tinker AV, Lee CH et al. Intraepithelial T cells and prognosis in ovarian carcinoma: novel associations with stage, tumor type, and BRCA1 loss. *Mod Pathol* 2009; 22(3): 393–402. doi: 10.1038/modpathol.2008.191.
76. Soslow RA, Han G, Park KJ et al. Morphologic patterns associated with BRCA1 and BRCA2 genotype in ovarian carcinoma. *Mod Pathol* 2012; 25(4): 625–636. doi: 10.1038/modpathol.2011.183.
77. Stumpf M, Hasenburger A, Rieger MO et al. Intraepithelial CD8-positive T lymphocytes predict survival for patients with serous stage III ovarian carcinomas: relevance of clonal selection of T lymphocytes. *Br J Cancer* 2009; 101(9): 1513–1521. doi: 10.1038/sj.bjc.6605274.
78. Darb-Esfahani S, Kunze CA et al. Prognostic impact of programmed cell death-1 (PD-1) and PD-ligand 1 (PD-L1) expression in cancer cells and tumor-infiltrating lymphocytes in ovarian high grade serous carcinoma. *Oncotarget* 2016; 7(2): 1486–1499. doi: 10.18632/oncotarget.6429.
79. Hagemann AR, Hagemann IS, Cadungog M et al. Tissue-based immune monitoring II: multiple tumor sites reveal immunologic homogeneity in serous ovarian carcinoma. *Cancer Biol Ther* 2011; 12(4): 367–377.
80. Barnett JC, Bean SM, Whitaker RS et al. Ovarian cancer tumor infiltrating T-regulatory (T(reg)) cells are associated with a metastatic phenotype. *Gynecol Oncol* 2010; 116(3): 556–562. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.11.020.
81. Milne K, Kobel M, Kalloger SE et al. Systematic analysis of immune infiltrates in high-grade serous ovarian cancer reveals CD20, FoxP3 and TIA-1 as positive prognostic factors. *PLoS One* 2009; 4(7): e6412. doi: 10.1371/journal.pone.0006412.
82. Hermans C, Anz D, Engel J et al. Analysis of FoxP3+ T-regulatory cells and CD8+ T-cells in ovarian carcinoma: location and tumor infiltration patterns are key prognostic markers. *PLoS One* 2014; 9(11): e111757. doi: 10.1371/journal.pone.0111757.
83. Nielsen JS, Sahota RA, Milne K et al. CD20+ tumor-infiltrating lymphocytes have an atypical CD27- memory phenotype and together with CD8+ T cells promote favorable prognosis in ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2012; 18(12): 3281–3292. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0234.
84. Kroeger DR, Milne K, Nelson BH. Tumor-Infiltrating Plasma Cells Are Associated with Tertiary Lymphoid Structures, Cytolytic T-Cell Responses, and Superior Prognosis in Ovarian Cancer. *Clin Cancer Res* 2016; 22(12): 3005–3015. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2762.
85. Shia J, Black D, Hummer AJ et al. Routinely assessed morphological features correlate with microsatellite instability status in endometrial cancer. *Hum Pathol* 2008; 39(1): 116–125. doi: 10.1016/j.humpath.2007.05.022.
86. Garg K, Leitao MM Jr, Kauff ND et al. Selection of endometrial carcinomas for DNA mismatch repair protein immunohistochemistry using patient age and tumor morphology enhances detection of mismatch repair abnormalities. *Am J Surg Pathol* 2009; 33(6): 925–933. doi: 10.1097/PAS.0b013e318197a046.
87. Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013; 497(7447): 67–73. doi: 10.1038/nature12113.
88. Church DN, Stelloo E, Nout RA et al. Prognostic significance of POLE proofreading mutations in endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107(1): 402. doi: 10.1093/jnci/dju402.
89. Cermakova P, Melichar B, Tomsova M et al. Prognostic significance of CD3+ tumor-infiltrating lymphocytes in patients with endometrial carcinoma. *Anticancer Res* 2014; 34(10): 5555–5561.
90. de Jong RA, Leffers N, Boezen HM et al. Presence of tumor-infiltrating lymphocytes is an independent prognostic factor in type I and II endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2009; 114(1): 105–110. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.03.022.
91. Suemori T, Susumu N, Iwata T et al. Intratumoral CD8+ Lymphocyte Infiltration as a Prognostic Factor and Its Relationship With Cyclooxygenase 2 Expression and Microsatellite Instability in Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2015; 25(7): 1165–1172. doi: 10.1097/IGC.0000000000000482.
92. Howitt BE, Shukla SA, Sholl LM et al. Association of Polymerase e-Mutated and Microsatellite-Unstable Endometrial Cancers With Neoantigen Load, Number of Tumor-Infiltrating Lymphocytes, and Expression of PD-1 and PD-L1. *JAMA Oncol* 2015; 1(9): 1319–1323. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.2151.
93. Le DT, Uram JN, Wang H et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372(26): 2509–2520. doi: 10.1056/NEJMoa1500596.
94. van Gool IC, Eggink FA, Freeman-Mills L et al. POLE Proofreading Mutations Elicit an Antitumor Immune Response in Endometrial Cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 21(14): 3347–3355. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0057.
95. Ino K, Yamamoto E, Shibata K et al. Inverse correlation between tumoral indoleamine 2,3-dioxygenase expression and tumor-infiltrating lymphocytes in endometrial cancer: its association with disease progression and survival. *Clin Cancer Res* 2008; 14(8): 2310–2317. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4144.
96. Workel HH, Komdeur FL, Wouters MC et al. CD103 defines intraepithelial CD8+ PD1+ tumour-infiltrating lymphocytes of prognostic significance in endometrial adenocarcinoma. *Eur J Cancer* 2016; 60: 1–11. doi: 10.1016/j.ejca.2016.02.026.
97. Yamagami W, Susumu N, Tanaka H et al. Immunofluorescence-detected infiltration of CD4+FOXP3+ regulatory T cells is relevant to the prognosis of patients with endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21(9): 1628–1634. doi: 10.1097/IGC.0b013e31822c271f.
98. Zeng DQ, Yu YF, Ou QY et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes for clinical therapeutic research in patients with non-small cell lung cancer. *Oncotarget* 2016; 7(12): 13765–13781. doi: 10.18632/oncotarget.7282.
99. Remark R, Becker C, Gomez JE et al. The non-small cell lung cancer immune contexture. A major determinant of tumor characteristics and patient outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191(4): 377–390. doi: 10.1164/rccm.201409-1671PP.
100. Rehman JA, Han G, Carvajal-Hausdorf DE et al. Quantitative and pathologist-read comparison of the heterogeneity of programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression in non-small cell lung cancer. *Mod Pathol* 2017; 30(3): 340–349. doi: 10.1038/modpathol.2016.186.
101. Pichler R, Fritz J, Zavadić C et al. Tumor-infiltrating immune cell subpopulations influence the oncology

- gic outcome after intravesical Bacillus Calmette-Guérin therapy in bladder cancer. *Oncotarget* 2016; 7(26): 39916–39930. doi: 10.18632/oncotarget.9537.
- 102.** Horn T, Laus J, Seitz AK et al. The prognostic effect of tumour-infiltrating lymphocytic subpopulations in bladder cancer. *World J Urol* 2016; 34(2): 181–187. doi: 10.1007/s00345-015-1615-3.
- 103.** Baras AS, Drake C, Liu JJ et al. The ratio of CD8 to Treg tumor-infiltrating lymphocytes is associated with response to cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy in patients with muscle invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Oncoimmunology* 2016; 5(5): e1134412. doi: 10.1080/2162402X.2015.1134412.
- 104.** Gannon PO, Poisson AO, Delvoye N et al. Characterization of the intra-prostatic immune cell infiltration in androgen-deprived prostate cancer patients. *J Immunol Methods* 2009; 348(1–2): 9–17. doi: 10.1016/j.jim.2009.06.004.
- 105.** Geissler K, Fornara P, Lautenschlager C et al. Immune signature of tumor infiltrating immune cells in renal cancer. *Oncoimmunology* 2015; 4(1): e985082. doi: 10.4161/2162402X.2014.985082.
- 106.** Baine MK, Turcu G, Zito CR et al. Characterization of tumor infiltrating lymphocytes in paired primary and metastatic renal cell carcinoma specimens. *Oncotarget* 2015; 6(28): 24990–5002.
- 107.** Gieryng A, Pszczolkowska D, Walentynowicz KA et al. Immune microenvironment of gliomas. *Lab Invest* 2017; 97(5): 498–518. doi: 10.1038/labinvest.2017.19.
- 108.** Bienkowski M, Preusser M. Prognostic role of tumour-infiltrating inflammatory cells in brain tumours: literature review. *Curr Opin Neurol* 2015; 28(6): 647–658. doi: 10.1097/WCO.0000000000000251.
- 109.** Gajewski TF, Louahed J, Brichard VG. Gene signature in melanoma associated with clinical activity: a potential clue to unlock cancer immunotherapy. *Cancer J* 2010; 16(4): 399–403. doi: 10.1097/PPO.0b013e3181eacbd8.
- 110.** Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature* 2014; 515(7528): 563–567. doi: 10.1038/nature14011.
- 111.** Ji RR, Chasalow SD, Wang L et al. An immune-active tumor microenvironment favors clinical response to ipilimumab. *Cancer Immunol Immunother* 2012; 61(7): 1019–1031. doi: 10.1007/s00262-011-1172-6.
- 112.** Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature* 2017; 541(7637): 321–330. doi: 10.1038/nature21349.
- 113.** Inoue H, Tani K. Multimodal immunogenic cancer cell death as a consequence of anticancer cytotoxic treatments. *Cell Death Differ* 2014; 21(1): 39–49. doi: 10.1038/cdd.2013.84.
- 114.** Garg AD, Dudek-Peric AM, Romano E et al. Immunogenic cell death. *Int J Dev Biol* 2015; 59(1–3): 131–140. doi: 10.1387/ijdb.150061pa.
- 115.** Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat Med* 2013; 19(11): 1423–1437. doi: 10.1038/nm.3394.
- 116.** Fridman WH, Pages F, Sautes-Fridman C et al. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer* 2012; 12(4): 298–306. doi: 10.1038/nrc3245.
- 117.** Sabeh F, Shimizu-Hirota R, Weiss SJ. Protease-dependent versus -independent cancer cell invasion programs: three-dimensional amoeboid movement revisited. *J Cell Biol* 2009; 185(1): 11–19. doi: 10.1083/jcb.200807195.
- 118.** Angelosanto JM, Blackburn SD, Crawford A et al. Progressive loss of memory T cell potential and commitment to exhaustion during chronic viral infection. *J Virol* 2012; 86(15): 8161–8170. doi: 10.1128/JVI.00889-12.

Imunoterapie v léčbě karcinomu plic

Immunotherapy in the Treatment of Lung Cancer

Fiala O.^{1,2}, Šorejs O.¹, Pešek M.³, Fínek J.¹

¹ Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň

² Biomedicínské centrum LF UK v Plzni

³ Klinika pneumologie a fteizologie LF UK a FN Plzeň

Souhrn

Východiska: Karcinom plic zaujímá přední místa v incidenci i mortalitě nádorových onemocnění celosvětově, i v České republice. Přes významné pokroky v systémové onkologické léčbě dosažené v poslední době patří plicní karcinom mezi zhoubné nádory s nejhorší prognózou a potřeba hledání inovativních terapeutických prostředků a metod je zde stále velmi vysoká. Imunoterapie představuje dynamicky se rozvíjející oblast systémové onkologické léčby, která se v poslední době začíná významně uplatňovat i u pacientů s plicním karcinomem. Nejlépe využitelný typ imunoterapie v současné době představují checkpoint inhibitory, kam patří CTLA-4 inhibitory (ipilimumab a tremelimumab) a PD-1/PD-L1 inhibitory (nivolumab, pembrolizumab, durvalumab a avelumab). Mimo monoterapie jsou zkoumány i jejich různé kombinace nebo kombinace s chemoterapií nebo cílenou léčbou. Protinádorové vakcíny ani cytokiny nenalezly v léčbě plicního karcinomu větší význam, přesto, že zde byly zkoumány. Checkpoint inhibitory ukazují příznivé výsledky zejména v léčbě pacientů s pokročilým stadiem (stadium IIIB a IV) nemalobuněčného karcinomu plic (non-small cell lung carcinoma – NSCLC) a jsou intenzivně zkoumány i u pacientů s malobuněčným karcinomem plic (small cell lung carcinoma – SCLC). **Cíl:** Cílem této přehledové práce bylo sumarizovat nejvýznamnější dosažené poznatky o výsledcích, možnostech a perspektivách moderní imunoterapie v léčbě pacientů s karcinomem plic. **Závěr:** Imunoterapie představuje významný směr moderní onkologické léčby a pro pacienty s plicním karcinomem přináší naději na prodloužení života a zlepšení jeho kvality.

Klíčová slova

imunoterapie – karcinom plic – NSCLC – SCLC – checkpoint inhibitory

Abstract

Background: Lung cancer occupies the leading position of cancer incidence and mortality worldwide, including in the Czech Republic. Despite significant advances in systemic oncology treatments, lung cancer still has the worst prognosis, which is driving the need for innovative therapies and methods to treat this disease. Immunotherapy is a developing area of systemic oncology treatment, which has recently begun to be significantly applied to patients with lung carcinoma. The most useful type of immunotherapy currently employs checkpoint inhibitors, including CTLA-4 inhibitors (ipilimumab and tremelimumab) and PD-1/PD-L1 inhibitors (nivolumab, pembrolizumab, durvalumab, and avelumab). Except for monotherapy, different combinations of these inhibitors or combinations between one more of these inhibitors and chemotherapy or targeted treatment are being actively studied. Despite intensive investigations, anti-tumor vaccines and cytokines have not had an important impact on the treatment of lung cancer. Checkpoint inhibitors have yielded favorable results, especially for the treatment of advanced (i.e., stage IIIB and IV) non-small cell lung cancer (NSCLC) and are being extensively investigated for the treatment of SCLC. **Aim:** The aim of this review was to summarize the most important achievements, possibilities, and perspectives of modern immunotherapy for the treatment of patients with lung cancer. **Conclusion:** Immunotherapy is an important tool in today's arsenal of oncology treatments, and for patients with lung cancer it offers the hope of prolonging life and improving its quality.

Key words

immunotherapy – lung cancer – NSCLC – SCLC – checkpoint inhibitors

Práce byla financována z Národního programu udržitelnosti I (NPU I) č. LO1503 poskytovaného Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy a grantového projektu 17-30748A poskytovaného Ministerstvem zdravotnictví ČR.

This work was supported by National Sustainability Programme I No. LO1503 provided by Ministry of education, youth and sports and program No. 17-30748A provided by The Ministry of Health of the Czech Republic.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Ondřej Fiala, Ph.D.

Onkologická a radioterapeutická klinika

LF UK a FN Plzeň

Alej Svobody 80

30100 Plzeň

e-mail: fiala.o@centrum.cz

Obdrženo/Submitted: 31. 8. 2017

Přijato/Accepted: 7. 9. 2017

doi: 10.14735/amko20173522

Úvod

Karcinom plic zaujímá přední místa v incidenci i mortalitě nádorových onemocnění celosvětově, i v ČR. Incidence zde v roce 2014 činila 59,5 případů na 100 000 obyvatel. Nepříznivým faktem je, že karcinom plic je často diagnostikován v pokročilém stadiu, ve více než polovině případů ve IV. klinickém stadiu. Důsledkem toho je vysoká mortalita, která v roce 2014 činila 53 na 100 000 obyvatel [1]. Primární plicní karcinomy můžeme rozdělit na dvě základní skupiny, malobuněčný (small cell lung cancer – SCLC) a nemalobuněčný karcinom plic (non-small cell lung cancer – NSCLC). NSCLC je nejčastějším histologickým typem, který zaujímá zhruba 85 % všech plicních karcinomů. Přes nesporný pokrok v systémové onkologické léčbě v poslední době, patří plicní karcinom mezi zhoubné nádory s nejhorší prognózou, a tudíž potřeba hledání inovativních terapeutických prostředků a metod je vysoká. Významný rozvoj molekulární biologie a imunologie vedl k porozumění klíčovým procesům, které se uplatňují v regulaci imunitních reakcí na molekulární úrovni a zároveň porozumění některým mechanismům úniku nádorových buněk imunitnímu systému. Tento pokrok umožnil vznik nového směru systémové onkologické léčby, který je označován jako imunoterapie. Hlavním cílem imunoterapie v onkologii je překonat mechanismy úniku nádorových buněk imunitního systému a stimulovat vlastní protinádorovou imunitní reakci na různých úrovních. Do imunitního systému je možné terapeuticky zasáhnout mnoha způsoby a v současné době se používá, nebo je zkoumána, řada preparátů založených na různém mechanismu účinku. Obecně se tyto mechanismy dají rozdělit na antigenně nespecifické a antigenně specifické. Mechanismus antigenně nespecifické stimulace imunitního systému spočívá ve stimulaci základních funkcí imunity nezávisle na specifitě nádorového antigenu. Mezi takové metody patří zejména cytokiny a checkpoint inhibitory. Mechanismus antigenně specifické stimulace imunitního systému spočívá ve stimulaci imunitní reakce cíleně proti specifickému nádorovému antigenu.

Mezi takové metody patří zejména monoklonální protilátky, nádorové vakcíny a metody buněčné imunoterapie [2,3].

Oproti chemoterapii nebo radioterapii má imunoterapie, všeobecně, schopnost ničit nádorové buňky selektivně a nezávisle na jejich generačním cyklu. Populace nádorových buněk není ničena frakcionovaně, nýbrž může být eradikována absolutně, pokud není příliš početná [2–7]. Dalším specifickým imunoterapie je opožděný nástup účinku, neboť aktivace imunitního systému může trvat řádově týdny až měsíce. To znamená, že i nově vzniklé léze, které se během počáteční léčby objeví, mohou později regresovat. Tento aspekt byl impulsem k vytvoření nových kritérií pro hodnocení objektivní léčebné odpovědi (objective response rate – ORR) u pacientů léčených imunoterapií (immune-related Response Criteria – ir-RC) [8,9]. Překonání imunotolerance vůči nádoru může být provázáno nežádoucím porušením imunotolerance vůči „normálním tkáním“. Důsledkem toho je pak vznik nežádoucích účinků, které se svým charakterem blíží autoimunitním onemocněním (immune related adverse events – ir-AEs). Tyto jsou pro imunoterapii, do značné míry, specifické. Nejčastěji se zde můžeme setkat s kožní toxicitou, kolitidou, hepatotoxicitou a endokrinopatiemi [10].

Imunoterapie, jakožto léčebný princip v onkologii, je známá již delší dobu, nicméně v posledních letech zažívá zásadní renesanci a postupně nachází uplatnění v léčbě širokého spektra nádorových onemocnění, vč. NSCLC a nadějných výsledků dosahuje i u SCLC. Cílem této práce je sumarizovat nejvýznamnější poznatky na poli imunoterapie v léčbě plicního karcinomu. Fyziologie imunitních reakcí, stejně jako patofyziologické mechanismy úniku nádorových buněk imunitě, jsou komplikované a protože je tato publikace zaměřena primárně na klinickou problematiku, jsou zde tyto informace podány velmi stručně a zjednodušeně.

Cytokiny

Cytokiny se významným způsobem podílejí na regulaci imunitní reakce na různých úrovních. Můžeme je rozdělit na několik základních skupin – interleu-

kiny, chemokiny, lymfokiny, monokiny, růstové faktory a proapoptotické molekuly. Biologické účinky cytokinů jsou často pleiotropní, mohou vykazovat vzájemně aditivní synergistické účinky, nebo účinky antagonistické, mohou indukovat nebo potlačovat syntézu dalších cytokinů. Významnou limitací léčebného využití cytokinů v protinádorové léčbě představuje relativně vysoká toxicita a nevýhodná farmakokinetika [2–7]. V léčbě plicního karcinomu byly nejčastěji zkoumány interleukin 2 a interferon α a γ . Přestože některé cytokiny byly hodnoceny v klinických studiích fáze II a III, jejich přínos nebyl potvrzen, a tak nenalezly významnějšího uplatnění v léčbě NSCLC ani v léčbě SCLC [11–15].

Checkpoint inhibitory

Imunitní reakce, vč. imunity protinádorové, podléhají složitému systému regulace. V imuno-onkologii mají velký význam zejména inhibiční regulační mechanismy, jejichž fyziologickým smyslem je bránit abnormální aktivaci imunitní reakce, která by mohla vést k autoimunitnímu poškození zdravých tkání organismu. Molekulární podstatou těchto mechanismů je exprese tzv. inhibičních molekul, tedy molekul, které brání aktivaci nebo inaktivují imunitní reakci. Takovéto kontrolní mechanismy jsou označovány jako tzv. imunitní checkpoint. Nejlépe prozkoumané, a jako cíl protinádorové imunoterapie využívané, jsou inhibiční molekuly CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen-4) a PD-1 (programmed death-1). V počátku imunitní reakce exprimují aktivované T lymfocyty (CD4+ i CD8+) zejména kostimulační molekuly CD28, ale po určité době trvání této aktivace začínají ve větší míře exprimovat inhibiční molekuly CTLA-4. Vazba mezi ligandy CD80/CD86 a CTLA-4 je mnohonásobně silnější než jejich vazba s kostimulační molekulou CD28, výsledným efektem je inhibice imunitní reakce. PD-1 je exprimován na aktivovaných T a B lymfocytech. V nádorovém mikroprostředí je aktivován vazbou ligandů PD-L1 a PD-L2, které mohou být exprimovány T a B lymfocyty, antigen prezentujícími buňkami (antigen presenting cells – APC), NK (natural killer) buňkami, ale i nádorovými buňkami. Důsledkem

vazby ligandu na PD-1 na povrchu T lymfocytů je jejich inaktivace a indukce apoptózy. CTLA-4 se jako negativní regulátor imunity uplatňuje zejména v časně fázi aktivace T lymfocytů při jejich aktivaci APC (především na úrovni lymfatických uzlin), zatímco PD-1 se uplatňuje především v efektorové fázi inaktivaci cytotoxických T lymfocytů (na periférii či v nádorovém mikroprostředí). Tyto inhibiční mechanismy jsou z hlediska protinádorové imunity značně nevýhodné a nádorové buňky jich umí velmi dobře využít k úniku imunitnímu systému. Blokáda zmiňovaných kontrolních bodů imunitní reakce pomocí imunomodulačních monoklonálních protilátek, tzv. checkpoint inhibitorů, představuje efektivní způsob stimulace protinádorové imunitní reakce a je za tímto účelem v imunoterapii maligních nádorů hojně využívána. Monoklonální protilátky proti CTLA-4 a PD-1 nebo PD-L1 jsou intenzivně zkoumány a postupně nacházejí uplatnění v léčbě různých malignit, vč. plicního karcinomu [2–5, 16].

Anti-PD-1 a anti-PD-L1 monoklonální protilátky Nivolumab

Nivolumab je plně humanizovaná IgG4 monoklonální protilátka cílená na PD-1 receptor. Jeho protinádorový efekt spočívá v blokádě imunosupresivního efektu nádorových buněk na tumor specifické T lymfocyty. Důsledkem toho je zesílení a obnovení protinádorové imunitní reakce [17]. Efektivita a bezpečnost nivolumabu u pacientů s pokročilým NSCLC v 1. a 2. linii byly zkoumány v několika randomizovaných klinických studiích fáze III a data ze studie fáze I/II ukazují na slibný efekt nivolumabu rovněž u pacientů s SCLC po selhání chemoterapie. Při analýze významu exprese PD-L1 jako potenciálního biomarkeru účinnosti této terapie u NSCLC, byla prokázána větší účinnost u nádorů s vyšší expresí PD-L1. Prediktivní význam exprese PD-L1 je však zřejmě závislý na histologickém typu, byl prokázán u pacientů s nádory neskvamózního typu NSCLC. Stále je otazná optimální metodika stanovení a hodnota cut-off. Prediktivní a prognostický význam exprese PD-L1 u SCLC je zatím nejasný. Ve studii

fáze III, **CheckMate 017** (NCT01642004), byl nivolumab (3 mg/kg, q2w) srovnáván s docetaxelem (75 mg/m², q3w) v léčbě 2. linie, po selhání standardní chemoterapie 1. linie založené na platinovém dubletu u 272 pacientů se skvamózním typem NSCLC metastatického stadia. Primárním cílem sledování bylo celkové přežití (overall survival – OS). Výsledky studie prokázaly významné prodloužení OS (9,2 vs. 6,0 měsíce, HR 0,59; $p < 0,001$) i přežití do progresu (progression-free survival – PFS) (3,5 vs. 2,8 měsíce, HR 0,62; $p < 0,001$) u pacientů léčených nivolumabem. Ročního přežití bylo dosaženo u 42 % pacientů léčených nivolumabem vs. u 24 % pacientů léčených docetaxelem. Poněkud překvapivým zjištěním bylo, že studie nepotvrdila prognostický ani prediktivní význam exprese PD-L1 v nádorové tkáni. Bezpečnostní profil nivolumabu byl lepší než u docetaxelu. Nežádoucí účinky stupně 3/4 byly popisovány u 7 % pacientů léčených nivolumabem [18]. V další studii fáze III, **CheckMate 057** (NCT01673867), byl nivolumab (3 mg/kg, q2w) srovnáván s docetaxelem (75 mg/m², q3w) v léčbě 582 pacientů s neskvamózním typem NSCLC metastatického stadia po selhání platinového dubletu 1. linie. Primárním cílem sledování bylo opět OS. Výsledky prokázaly významné prodloužení OS (12,2 vs. 9,4 měsíce, HR 0,73; $p = 0,002$) u pacientů léčených nivolumabem, ale nebyl prokázán statisticky signifikantní rozdíl v PFS (2,3 vs. 4,2 měsíce, HR 0,92; $p = 0,39$). Ročního přežití bylo dosaženo u 51 % pacientů léčených nivolumabem vs. 39 % u pacientů léčených docetaxelem. Ve studii byl prokázán prediktivní význam exprese PD-L1 v nádorové tkáni, u nádorů s expresí PD-L1 byl efekt léčby vyšší. Bezpečnostní profil nivolumabu byl příznivý, podobně jako ve studii CheckMate 017 [19]. Ve studii fáze III, **CheckMate 026** (NCT02041533), byl nivolumab (3 mg/kg, q2w) v léčbě 1. linie srovnáván s chemoterapií založenou na platinovém dubletu (dle volby investigátora) u 541 pacientů s metastatickým NSCLC. Do studie byli vybíráni pacienti s nádory s prokázanou expresí PD-L1 (≥ 1 %). Primárním cílem sledování bylo PFS u pacientů s nádory s expresí PD-L1 ≥ 5 %. U této sledované sku-

piny 423 pacientů studie neprokázala superioritu nivolumabu, co se týče PFS (4,2 vs. 5,9 měsíce, HR 1,15; $p = 0,251$) ani OS (14,4 vs. 13,2 měsíce, HR 1,02), ale prokázala příznivější profil toxicity nivolumabu (nežádoucí účinky stupně 3/4 – 17,6 vs. 50,6 %) [20]. Je třeba zde upozornit na některé aspekty, které měly zřejmě dopad na přežití pacientů v této studii. Ve skupině léčené nivolumabem byl menší podíl pacientů léčených následnou léčbou (40 vs. 60 %) a rovněž menší podíl pacientů s vysokou expresí PD-L1 (53,2 vs. 74,1 %) [20]. Poměrně vysoké množství pacientů v rameni s nivolumabem, kteří nemohli být léčeni následnou léčbou, reflektuje vysoce agresivní chování nádoru, s nímž se můžeme relativně častěji setkat u pacientů po selhání léčby anti-PD1/anti-PD-L1 inhibitory, v literatuře je tento jev označován jako tzv. hyperprogressive disease (HPD) [21]. Studie fáze I/II, **CheckMate 032** (NCT01928394), hodnotila význam nivolumabu a ipilimumabu u podskupiny 216 pacientů s SCLC po selhání chemoterapie založené na kombinaci s platinovým derivátem. Pacienti byli rozděleni do několika skupin dle léčebného schématu, včetně různého dávkování – nivolumab (3 mg/kg, q2w), nivolumab + ipilimumab (1 mg/kg + 1 mg/kg, q3w), nivolumab + ipilimumab (1 mg/kg + 3 mg/kg, q3w), nivolumab + ipilimumab (3 mg/kg + 1 mg/kg, q3w). Nivolumab v monoterapii byl podáván do progresu nemoci, u kombinovaných režimů byly podávány čtyři cykly následované monoterapií nivolumabem (3 mg/kg, q2w) do progresu nemoci. Hlavním cílem sledování byla léčebná odpověď, které bylo dosaženo u 10 % pacientů léčených monoterapií nivolumabem, u 23 % pacientů léčených kombinací nivolumab + ipilimumab v dávce 1 mg/kg + 3 mg/kg a u 19 % pacientů léčených kombinací nivolumab + ipilimumab v dávce 3 mg/kg + 1 mg/kg (kombinací nivolumab + ipilimumab v dávce 1 mg/kg + 1 mg/kg byli léčeni pouze 3 pacienti). Nežádoucí účinky stupně 3/4 byly pozorovány u 13 % pacientů léčených monoterapií nivolumabem, u 30 % pacientů léčených kombinací nivolumab + ipilimumab v dávce 1 mg/kg + 3 mg/kg a u 19 % pacientů lé-

čených kombinací nivolumab + ipilimumab v dávce 3 mg/kg + 1 mg/kg [22].

V současné době probíhá několik klinických studií fáze III hodnotících nivolumab v léčbě pokročilého NSCLC v 1. i dalších liniích ve srovnání se standardní chemoterapií (NCT02066636, NCT01642004, NCT01673867, NCT02041533) a dále probíhá studie fáze III, NCT02477826, která srovnává nivolumab, kombinaci ipilimumab + nivolumab, kombinaci nivolumabu a chemoterapie (platinový dublet) a samotnou chemoterapii v léčbě 1. linie pacientů s metastatickým NSCLC a studie CheckMate 451 (NCT02538666) s obdobným designem, zaměřená na pacienty s extenzivním stadiem (extensive disease – ED) SCLC [23–28]. Zajímavým a nadějným konceptem je kombinace nivolumabu s inhibitory tyrozinkináz u NSCLC se specifickými onkogenními mutacemi, který je zkoumán v některých probíhajících klinických studiích fáze I. Například studie NCT01998126 hodnotí význam kombinace nivolumab/ipilimumab + erlotinib u nádorů s mutací genu *EGFR* nebo s krizotinibem u nádorů s *ALK* translokací, studie NCT02393625 hodnotí význam kombinace nivolumab + ceritinib u nádorů s *ALK* translokací [29, 30].

Pembrolizumab

Pembrolizumab je humanizovaná IgG4 monoklonální protilátka cílená na PD-1 receptor. Princip jeho protinádorového efektu je tudíž obdobný jako u nivolumabu. Efektivita a bezpečnost pembrolizumabu v 1. i 2. linii léčby pacientů s pokročilým NSCLC byly zkoumány v několika randomizovaných klinických studiích fáze III. Výsledky studie fáze Ib, ukazují potenciální efektivitu pembrolizumabu v léčbě SCLC [31].

Ve studii fáze III, **KEYNOTE-010** (NCT01905657), byl pembrolizumab hodnocen v léčbě 2. linie u 1 034 pacientů s pokročilým stadiem NSCLC s prokázanou expresí ($\geq 1\%$) PD-L1. Pacienti byli rozděleni do tří ramen, v poměru 1 : 1 : 1, k léčbě pembrolizumabem v dávce 2 mg/kg (q3w), v dávce 10 mg/kg (q3w) a docetaxelem (75 mg/m², q3w). Primárním cílem bylo PFS a OS hodnocené v celkové populaci a v podskupině pacientů s nádory s expresí PD-L1 $\geq 50\%$. Stu-

die prokázala signifikantní prodloužení OS u pacientů léčených pembrolizumabem, delšího přežití ve srovnání s docetaxelem bylo dosaženo ve skupině léčené dávkou 2 mg/kg (10,4 vs. 8,5 měsíce, HR 0,71; $p = 0,0008$) i dávkou 10 mg/kg (12,7 vs. 8,5 měsíce, HR 0,61; $p < 0,0001$). V PFS nebyl prokázán významný rozdíl mezi pembrolizumabem v nižší nebo vyšší dávce a docetaxelem (3,9 vs. 4,0 vs. 4,0 měsíce, HR 0,88 a 0,79; $p = 0,07$ a $p = 0,004$). V podskupině pacientů s nádory s expresí PD-L1 $\geq 50\%$ bylo prokázáno signifikantně delší OS u pacientů léčených pembrolizumabem v nižší i vyšší dávce oproti kontrolní skupině (14,9 vs. 17,3 vs. 8,2 měsíce, HR 0,54 a 0,5; $p = 0,0002$ a $p < 0,0001$), rovněž zde bylo prokázáno signifikantně delší PFS u pacientů léčených pembrolizumabem nižší i vyšší dávkou oproti kontrolní skupině (5,0 vs. 5,2 vs. 4,1 měsíce, HR 0,59 a 0,59; $p = 0,0001$ a $p < 0,0001$).

Pembrolizumab zde prokázal i příznivější profil toxicity, a to jak v nižší, tak vyšší dávce, ve srovnání s docetaxelem (projevy toxicity stupně 3–5 – 13 vs. 16 vs. 35 %) [32]. V další studii fáze III, **KEYNOTE-024** (NCT02142738), byl pembrolizumab (200 mg, q3w) srovnáván se standardním platinovým dubletem v léčbě 1. linie u pacientů s metastatickým NSCLC s prokázanou expresí PD-L1 $\geq 50\%$ bez aktivační mutace *EGFR* nebo *ALK* translokace. Primárním cílem sledování bylo PFS. Výsledky studie prokázaly významné prodloužení PFS (10,3 vs. 6,0 měsíce, HR 0,50; $p < 0,001$) i OS (HR 0,60; $p = 0,005$) u pacientů léčených pembrolizumabem. Bezpečnostní profil pembrolizumabu byl i zde příznivější než u chemoterapie (projevy toxicity stupně 3–5 – 26,6 vs. 53,3 %) [33]. Předběžná analýza probíhající studie fáze Ib, **KEYNOTE-028** (NCT02054806), hodnotící možnosti využití pembrolizumabu u různých solidních nádorů s prokázanou expresí PD-L1 ($\geq 1\%$) ukazuje zajímavé výsledky u pacientů s extenzivním stadiem ED SCLC. Z 24 pacientů s ED SCLC předléčených chemoterapií byla zaznamenána léčebná odpověď u 29 %, u 33 % bylo dosaženo kontroly onemocnění, medián PFS činil 1,8 měsíce. Nebyla zjištěna korelace mezi léčebnou odpovědí a mírou exprese PD-L1. Toxi-

cita stupně 3/4 byla pozorována u 8 % pacientů [31].

V současnosti probíhá několik klinických studií fáze III zaměřených na pembrolizumab v léčbě NSCLC a několik studií fáze I a II hodnotících pembrolizumab v léčbě SCLC. Například probíhající studie KEYNOTE-042 (NCT02220894) srovnává pembrolizumab s chemoterapií v 1. linii u pacientů s pokročilým NSCLC, studie KEYNOTE-091 (NCT02504372) hodnotí význam pembrolizumabu v adjuvantní léčbě u pacientů po radikální resekci NSCLC (s nebo bez adjuvantní chemoterapie), studie NCT02359019 je studie fáze II, která hodnotí význam pembrolizumabu v udržovací léčbě pacientů s ED SCLC po ukončení kombinované chemoterapie 1. linie [34–36].

Atezolizumab

Atezolizumab je plně humanizovaná IgG1 monoklonální protilátka cílená na PD-L1. Principem jeho protinádorového efektu je blokáda aktivace PD-1 imunitního checkpointu cestou inaktivace ligandu tohoto receptoru (PD-L1) [32]. Vysoká aktivita atezolizumabu byla pozorována zejména u nádorů s vysokou expresí PD-L1 a/nebo přítomností tumor infiltrujících lymfocytů (tumor-infiltrating lymphocytes – TIL). Atezolizumab prokázal příznivé výsledky v léčbě pacientů s pokročilým NSCLC po selhání 1. linie chemoterapie v klinické studii fáze II, které byly dále potvrzeny výsledky studie fáze III. Slibné výsledky léčby atezolizumabem v 1. linii ukázaly dvě klinické studie fáze II, které hodnotily atezolizumab v léčbě 1., 2. a dalších linií [37,38]. V současné době probíhá několik dalších klinických studií fáze III, které hodnotí význam atezolizumabu v 1. linii léčby pacientů s pokročilým NSCLC.

Studie fáze II, **POPLAR** (NCT01903993), zkoumala efektivitu a bezpečnost atezolizumabu u 287 pacientů s pokročilým stadiem (IIIB/IV) NSCLC po selhání chemoterapie založené na platinovém dubletu. Hodnocena byla neselektovaná populace pacientů, tedy byli zařazováni i pacienti s nádory neexprimujícími PD-L1. Atezolizumab (1200 mg, q3w) byl komparován s docetaxelem (75 mg/m², q3w). Primárním cílem sle-

dování bylo OS. Ve studii bylo dosaženo signifikantní prodloužení OS (12,6 vs. 9,7 měsíce, HR 0,73; $p = 0,04$) u pacientů léčených atezolizumabem. Prodloužení přežití významně korelovalo s mírou exprese PD-L1, která tak i zde představuje významný prediktivní biomarker. Z atezolizumabu nejvíce profitovali pacienti s vysokou expresí PD-L1. Oproti tomu, u pacientů s nádory s nízkou nebo nedetekovanou expresí PD-L1 nebyl prokázán profit z této léčby a v obou ramenech bylo dosaženo shodného mediánu OS v délce 9,7 měsíce. Atezolizumab prokázal příznivý bezpečnostní profil [39]. V následné randomizované studii fáze III, **OAK** (NCT02008227), byl atezolizumab (1 200 mg, q3w) srovnáván s docetaxelem (75 mg/m², q3w) u 1225 pacientů s pokročilým stadiem (IIIB/IV) NSCLC po selhání jedné až dvou linií chemoterapie. I zde byli zařazováni pacienti bez ohledu na expresi PD-L1 v nádoru. Hlavním cílem bylo prodloužení OS. Výsledky studie prokázaly signifikantní prodloužení OS v celkové léčené populaci (13,8 vs. 9,6 měsíce, HR 0,73; $p = 0,0003$). Byl potvrzen prediktivní význam exprese PD-L1, kdy největšího benefitu z léčby atezolizumabem dosáhli pacienti s nádory s nejvyšší expresí PD-L1 (OS 20,5 vs. 8,9 měsíce, HR 0,41), na druhou stranu z léčby atezolizumabem profitovali i pacienti s nádory s nízkou nebo nedetekovanou expresí PD-L1 (OS 12,6 vs. 8,9 měsíce, HR 0,75). Prodloužení OS v rameni s atezolizumabem bylo srovnatelné u nádorů skvamózního i neskvamózního histologického typu (obojí – HR 0,73). Výsledky studie neprokázaly signifikantní rozdíl v PFS v celkové populaci (2,8 vs. 4,0 měsíce, HR 0,95; $p = 0,49$). Výsledků, které favorizují atezolizumab, bylo dosaženo pouze v podskupině pacientů s nádory s vysokou expresí PD-L1 (HR 0,63) [40].

V současnosti probíhá řada klinických studií fáze III, které hodnotí význam atezolizumabu v monoterapii i v kombinacích režimech v léčbě NSCLC. Například studie IMpower 110 (NCT02409342) srovnává atezolizumab s kombinací platinového derivátu s pemetrexedem nebo gemcitabinem v 1. linii, studie IMpower 132 (NCT02657434) hodnotí význam kombinace atezolizumabu s pla-

tinovým derivátem a pemetrexedem v 1. linii u nádorů neskvamózního histologického typu, studie IMpower 130 (NCT02367781) hodnotí význam kombinace atezolizumabu s karboplatinou a nab-paklitaxelem v 1. linii u nádorů neskvamózního histologického typu, studie IMpower 131 (NCT02367794) s podobným designem je zaměřena na skvamózní histologický typ, studie IMpower 150 (NCT02366143) hodnotí význam kombinace atezolizumabu s karboplatinou, paklitaxelem a bevacizumabem v 1. linii u nádorů neskvamózního histologického typu, studie IMpower 210 (NCT02813785) a IMpower 010 (NCT02486718) hodnotí význam atezolizumabu po selhání chemoterapie [41–46].

Avelumab

Avelumab je humánní IgG1 monoklonální protilátka cílená na PD-L1. Příznivé výsledky léčby avelumabem u podskupiny pacientů s pokročilým stadiem NSCLC po selhání chemoterapie přinesla klinická studie fáze Ib, JAVELIN Solid Tumor (NCT01772004). V této studii bylo 184 pacientů s pokročilým NSCLC léčeno avelumabem (10 mg/kg, q2w). ORR bylo dosaženo u 12 % pacientů, medián PFS činil 2,7 měsíce [47].

V současné době probíhá několik randomizovaných klinických studií fáze III hodnotících význam a bezpečnost avelumabu v 1. i dalších liniích léčby metastatického NSCLC. Studie JAVELIN Lung 100 (NCT02576574), srovnává avelumab s chemoterapií založenou na platinovém dubletu v 1. linii a studie JAVELIN Lung 200 (NCT02395172) srovnává avelumab s docetaxelem ve 2. linii [48,49].

Durvalumab

Durvalumab je další humánní IgG1 monoklonální protilátka cílená na PD-L1. Slibné výsledky léčby durvalumabem (10 mg/kg, q2w), u chemoterapií předléčených pacientů s pokročilým stadiem (IIIB/IV) NSCLC, ukazují recentní analýzy klinické studie fáze II, **ATLANTIC** (NCT02087423). Do této nerandomizované studie bylo zařazeno 333 pacientů s nádory bez mutací *EGFR* nebo *ALK* předléčení min. dvěma liniemi chemoterapie. Léčebné odpovědi bylo dosa-

ženo u 30,9 % pacientů s nádory s expresí PD-L1 ≥ 90 %, u 16,4 % pacientů s nádory s expresí PD-L1 ≥ 25 % a pouze u 7,5 % pacientů s nádory s nízkou nebo neprokázanou expresí PD-L1. Medián PFS činil 3,3 měsíce u pacientů s vysokou expresí PD-L1 a 1,9 měsíce u pacientů s nízkou nebo neprokázanou expresí PD-L1 v nádorové tkáni. Přesto, že jde o značně předléčené pacienty, byl durvalumab relativně dobře tolerován a léčba byla provázena přijatelnou mírou toxicity [50]. Definitivní výsledky studie zatím publikovány nebyly.

V současnosti probíhá několik randomizovaných klinických studií fáze III. Studie MYSTIC (NCT02453282) a NEPTUNE (NCT02542293) hodnotí význam durvalumabu v kombinaci s tremelimumabem v 1. linii a studie PACIFIC (NCT02125461) hodnotí význam udržovací léčby monoterapií durvalumabem u pacientů s neresekabilním NSCLC stadia III po konkomitantní chemoradioterapii [51–53].

Anti-CTLA-4 monoklonální protilátka

Ipilimumab

Ipilimumab je humanizovaná IgG1 monoklonální protilátka cílená na CTLA-4. Efektivita a bezpečnost ipilimumabu byly hodnoceny v randomizované studii fáze II, **NCT00527735**, v níž byl ipilimumab (10 mg/kg, q3w) kombinován s chemoterapií ve složení karboplatina + paklitaxel (AUC 6, 175 mg/m², q3w) u nepředléčených pacientů s pokročilým NSCLC nebo SCLC. Pacienti byli randomizováni do tří ramen v poměru 1 : 1 : 1. Ipilimumab byl komparován s placebem a kombinován s uvedenou chemoterapií v podobě – konkomitantní (4× ipilimumab + paklitaxel + karboplatina, dále 2× placebo + paklitaxel + karboplatina), fázované (2× placebo + paklitaxel + karboplatina, následně 4× ipilimumab + paklitaxel + karboplatina). Hlavním cílem sledování bylo irPFS [54]. U 204 pacientů s NSCLC bylo dosaženo signifikantního prodloužení irPFS v rameni s fázovaným podáním ipilimumabu oproti kontrolní skupině (5,7 vs. 4,6 měsíce, HR 0,72; $p = 0,05$), bylo zde zjištěno i prodloužení PFS (HR 0,69; $p = 0,02$). V rameni s konkomitantním režimem nebylo dosaženo

Tab. 1. Přehled výsledků nejvýznamnějších klinických studií fáze III v léčbě pacientů s pokročilým stadiem NSCLC.

Linie léčby	Preparát	Studie	NCT číslo studie	Selekce podle exprese PD-L1	ORR	PFS (měsíce)		OS (měsíce)	
						medián	HR	medián	HR
1.	pembrolizumab	KEYNOTE-024	NCT02142738	≥ 50%	0,45	10,4	0,5	NR	0,6
	nivolumab	CheckMate 026	NCT02041533	≥ 5%	0,26	4,2	1,15	14,4	1,02
2. a vyšší	pembrolizumab	KEYNOTE-010	NCT01905657	≥ 1%	0,18	4	0,79	12,7	0,61
	pembrolizumab	KEYNOTE-010	NCT01905657	≥ 50%	0,29	5,2	0,59	17,3	0,5
	nivolumab	CheckMate 017	NCT01642004		0,2	3,5	0,62	9,2	0,59
	nivolumab	CheckMate 057	NCT01673867		0,19	2,3	0,92	12,2	0,73
	atezolizumab	OAK	NCT02008227		0,14	2,8	0,95	13,8	0,73

NSCLC – nemalobuněčný karcinom plic, OS – celkové přežití, PFS – přežití bez progresu, ORR – objektivní odpověď

signifikantního rozdílu v irPFS oproti kontrolní skupině (5,5 vs. 4,6 měsíce, HR 0,81; $p = 0,13$). Fázoovaný ani konkomitantní režim nebyl spojen s prodloužením OS (HR 0,87; $p = 0,23$ a HR 0,99; $p = 0,48$). Incidence nežádoucích účinků stupně 3/4 činila 15 % u pacientů léčených fázovaným režimem a 20 % u pacientů léčených režimem konkomitantním [55]. U 130 pacientů s SCLC bylo dosaženo podobných výsledků, kdy signifikantního prodloužení irPFS bylo dosaženo v rameni s fázovaným režimem (6,4 vs. 5,3 měsíce, HR 0,64; $p = 0,03$). Fázoovaný ani konkomitantní režim s ipilimumabem nebyl spojen s prodloužením PFS (HR 0,93; $p = 0,37$ a HR 0,93; $p = 0,38$) ani OS (HR 0,75; $p = 0,13$ a HR 0,95; $p = 0,41$). Incidence nežádoucích účinků stupně 3/4 činila 17 % u pacientů léčených fázovaným režimem a 21 % u pacientů léčených režimem konkomitantním [56]. V následné randomizované klinické studii fáze III, **NCT01450761**, byl význam ipilimumabu u nepředléčených pacientů s ED SCLC hodnocen v kombinaci se standardní chemoterapií 1. linie složení etoposid a platinový derivát (cisplatina nebo karboplatina). Do studie bylo zařazeno celkem 1 132 pacientů, kteří byli randomizováni v poměru 1 : 1. Ipilimumab (10 mg/kg, q3w) byl srovnáván s placebem, hlavním cílem sledování bylo OS. Výsledky neprokázaly prodloužení PFS (4,6 vs. 4,4 měsíce, HR 0,85) ani OS (11,0 vs. 10,9 měsíce, HR 0,94; $p = 0,3775$) u pacientů léčených kombinací s ipilimumabem [57].

Aktuálně probíhají klinické studie fáze III zaměřené na ipilimumab kombinovaný s chemoterapií, jinými checkpoint inhibitory a preparáty cílené léčby u pacientů s NSCLC i SCLC. Např. studie NCT02279732 hodnotící význam kombinace ipilimumabu a chemoterapie ve složení karboplatina + paklitaxel v 1. linii léčby pacientů se skvamózním histologickým typem NSCLC, studie hodnotící kombinaci s nivolumabem byly zmíněny v předchozím textu [58].

Tremelimumab

Tremelimumab je humanizovaná IgG2 monoklonální protilátka cílená na CTLA-4. Randomizovaná klinická studie fáze II, **NCT00312975**, hodnotila význam udržovací léčby tremelimumabem (15 mg/kg, q90d) u 87 pacientů s pokročilým stadiem (IIIB/IV) NSCLC, kteří neprogredovali na léčbě 1. linie chemoterapií platinovým dubletem. Výsledky studie neprokázaly významné prodloužení PFS, léčebné odpovědi bylo dosaženo u 4,8 % pacientů [59].

V současné době probíhající klinické studie fáze III, které hodnotí tremelimumab v kombinaci s durvalumabem u pacientů s pokročilým NSCLC, byly zmíněny v předchozím textu.

Protinádorové vakcíny

Základní princip účinku protinádorových vakcín spočívá v indukci specifické imunitní reakce proti nádoru podáním různě upravených antigenů přítom-

ných na nádorových buňkách, většinou v kombinaci s imunostimulačním adjuvans, které má zvýšit schopnost antigenu stimulovat imunitní systém. V minulosti bylo zkoumáno mnoho typů protinádorových vakcín u různých zhoubných nádorů. Ve většině případů se však tento způsob imunoterapie nesetkal s velkým úspěchem. U pacientů s karcinomem plic byly v minulosti testovány různé protinádorové vakcíny, v rámci adjuvantní léčby, u pacientů s časným stadiem a rovněž v rámci paliativní léčby u pacientů s pokročilým stadiem NSCLC i SCLC. Bohužel, doposud provedené klinické studie nevedly k výraznému úspěchu a imunoterapie pomocí protinádorových vakcín není v současné době užívána v klinické praxi. Z neúspěšných randomizovaných klinických studií fáze III u NSCLC lze uvést např. MAGRIT, START a STOP [60–62]. V léčbě SCLC byly bez většího úspěchu testovány např. vakcíny obsahující kyselinu polysialovou (polySA) nebo Bec2 [63–65].

Ve studii **MAGRIT** byl hodnocen význam vakcíny, která se skládá z rekombinantního proteinu MAGE-A3 (melanomaspecifický antigen A3) a imunostimulačního adjuvans u 2 270 pacientů po radikální resekci NSCLC stadia IB, II a IIIA (s nebo bez léčby adjuvantní chemoterapií), kteří měli nádor vykazující expresi MAGE-A3. Pacienti byli randomizováni v poměru 2 : 1 (vakcína : placebo). Studie nesplnila primární cíl, kterým bylo přežití bez recidivy (disease free survival – DFS)

Tab. 2. Přehled aktuálně probíhajících klinických studií u pacientů s NSCLC.

Preparát	Design	NCT číslo (fáze)
anti-CTLA-4		
ipilimumab	+vs. chemoterapie	NCT01820754 (II); NCT02279732 (III)
	+ radioterapie	NCT02221739 (II)
	+ cílená léčba	NCT01998126 (I); NCT02381314 (I)
tremelimumab	vs. chemoterapie	NCT02352948 (III)
	+ cílená léčba	NCT02040064 (I)
anti-PD-1		
nivolumab	monoterapie	NCT01454102 (I); NCT01721759 (II); NCT02259621 (II); NCT02066636 (IIIb/IV); NCT02409368 (IIIb/IV)
	+vs. chemoterapie	NCT01642004 (III); NCT01673867 (III) NCT02309177 (I); NCT01454102 (I); NCT02041533 (III)
	+ cílená léčba	NCT02423343 (Ib/II); NCT02323126 (II) NCT02335918 (I/II); NCT02327078 (I/II); NCT01714739 (I); NCT02393625 (I)
	+ cílená léčba a chemoterapie	NCT02423954 (Ib/II)
pembrolizumab	monoterapie	NCT02504372 (III); NCT02085070 (II); NCT02343952 (II); NCT02316002 (II)
	+vs. chemoterapie	NCT02220894 (III); NCT02142738 (III); NCT02039674 (I) NCT01840579 (I); NCT02382406 (I/II) NCT02422381 (I/II); NCT02316002 (II)
	+ radioterapie	NCT02407171 (I/II); NCT02303990 (I); NCT02318771 (I); NCT02444741 (I)
	+ cílená léčba	NCT02364609 (I); NCT02451930 (I) NCT02009449 (I); NCT02432963 (I); NCT02443324 (I); NCT02178722 (I/II); NCT02452424 (I/II); NCT02437136 (I/II)
anti-PD-L1		
atezolizumab	monoterapie	NCT01375842 (I); NCT02314481 (II); NCT01846416 (II); NCT02031458 (II); NCT02848651 (II)
	+vs. chemoterapie	NCT02657434 (III); NCT02716038 (II); NCT02409355 (II); NCT02409342 (III); NCT02367781 (III); NCT02367794 (III) NCT02813785 (III); NCT01903993 (II); NCT02008227 (III)
	+ cílená léčba	NCT02013219 (Ib); NCT02298153 (I); NCT02543645 (I/II); NCT02366143 (III); NCT02495636 (II)
	vs. BSC	NCT02486718 (III)
	+ radioterapie	NCT02400814 (I)
	+ radioterapie a chemoterapie	NCT02525757 (II)
durvalumab	monoterapie	NCT02766335 (II); NCT02572843 (II); NCT02087423 (II)
	vs. placebo	NCT02273375 (II); NCT02125461 (III)
	+ cílená léčba	NCT02088112 (I); NCT02143466 (I); NCT02454933 (III); NCT02403271 (I/II); NCT02805660 (I/II)
avelumab	monoterapie	NCT01772004 (I)
	vs. chemoterapie	NCT02395172 (III); NCT02576574 (III)
	+ cílená léčba	NCT02584634 (I/II); NCT02554812 (I)

(60,5 vs. 57,9 měsíce, HR 1,02; $p = 0,74$) [60]. Studie **START** hodnotila význam lipoproteinové vakcíny tecemotide, která

indukuje imunitní odpověď na nádorové buňky exprimující MUC1 (mucinous glycoprotein-1) antigen u 1 514 pacientů s ne-

resekabilním NSCLC stadia III, po konkomitantní či sekvenční chemoradioterapii. Studie neprokázala signifikantní zlepšení

Tab. 2 – pokračování. Přehled aktuálně probíhajících klinických studií u pacientů s NSCLC.

Preparát	Design	NCT číslo (fáze)
kombinace checkpoint inhibitorů		
anti-CTLA-4 + anti-PD-1		
ipilimumab + pembrolizumab	+/vs. různé kombinace s chemoterapií a cílenou léčbou	NCT02039674 (II)
ipilimumab + nivolumab	+/vs. různé kombinace s chemoterapií a cílenou léčbou	NCT01454102 (I)
	vs. nivolumab	NCT02785952 (III)
	vs. nivolumab/nivolumab + chemoterapie	NCT02477826 (III)
anti-CTLA-4 + anti-PD-L1		
atezolizumab + ipilimumab	vs. atezolizumab + IFN alfa/atezolizumab + obitumumab	NCT02174172 (I)
tremelimumab + durvalumab	různé dávky	NCT02000947 (Ib)

NSCLC – nemalobuněčný karcinom plic, BSC – nejlepší podpůrná léčba

Tab. 3. Přehled aktuálně probíhajících klinických studií u pacientů s SCLC.

Preparát	Design	NCT číslo (fáze)
anti-CTLA-4		
ipilimumab	+ chemoterapie	NCT01331525 (II)
	+ radioterapie	NCT02239900 (I/II)
anti-PD-1		
nivolumab	vs. chemoterapie	NCT02481830 (III)
pembrolizumab	monoterapie	NCT02054806 (I)
	monoterapie	NCT02359019 (II)
	+ radioterapie	NCT02402920 (I)
anti-CTLA-4 + anti-PD-1		
nivolumab + ipilimumab	vs. nivolumab/+ cílená léčba	NCT01928394 I/II
	vs. BSC (po chemo-radioterapii)	NCT02046733 (II)
	vs. nivolumab/placebo	NCT02538666 (III)

BSC – nejlepší podpůrná léčba, SCLC – malobuněčný karcinom plic

prodloužení OS (20,3 vs. 17,8 měsíce, HR 0,94; $p = 0,594$) ani PFS (4,3 vs. 4,0 měsíce, HR 0,99; $p = 0,947$) [62]. Studie **EORTC 08971** hodnotila význam léčby vakcínou Bec2 u 515 pacientů s limitovaným stadiem (limited disease – LD) SCLC po léčbě chemoterapií a radioterapií. Výsledky studie neprokázaly významné prodloužení PFS (6,3 vs. 5,7 měsíce, HR 1,11; $p = 0,2995$) ani OS (16,4 vs. 14,3 měsíce, HR 1,12; $p = 0,2834$) [65].

Závěr

Imunoterapie představuje dynamicky se rozvíjející oblast systémové onkologické léčby a v poslední době se začíná významně uplatňovat v léčbě pacientů s plicním karcinomem. Nejlépe využitelný typ imunoterapie v současné době představují checkpoint inhibitory, které ukazují příznivé výsledky zejména v léčbě pacientů s pokročilým stadiem NSCLC a jsou intenzivně zkoumány i u pacientů s SCLC. Imunoterapie je většinou využívána a zkoumána u pokročilých stadií onemocnění, ale její potenciální využití v budoucnu lze spatřovat i v léčbě časných stadií, v rámci adjuvantní systémové léčby.

V léčbě pacientů s pokročilým stadiem NSCLC se úspěšně etablovaly zatím dva anti-PD-1 checkpoint inhibitory, nivolumab a pembrolizumab. Další checkpoint inhibitory jako jsou atezolizumab, avelumab, durvalumab, ipilimumab a tremelimumab jsou v současné době předmětem řady klinických studií, jejichž výsledky jsou mnohdy netrpělivě očekávány. Přehled výsledků nejvýznamnějších klinických studií fáze III u pacientů s pokročilým stadiem NSCLC je uveden v tab. 1, přehled aktuálně probíhajících klinických studií sumarizuje tab. 2 (NSCLC) a tab. 3 (SCLC). Zajímavým tématem je otázka využitelnosti a spolehlivosti prediktivních biomarkerů, které by bylo možné využít k selekci vhodných pacientů pro tuto léčbu. Hlavní diskutovaný prediktivní biomarker zde představuje exprese PD-L1. V léčbě pacientů s pokročilým SCLC jsou checkpoint inhibitory intenzivně zkoumány a slibné výsledky některých studií nasvědčují tomu, že snad i zde v budoucnu naleznou tyto preparáty své místo. Nadějnou oblast imunoterapie představují různé

OS v celkové populaci (25,6 vs. 22,3 měsíce, HR 0,88; $p = 0,123$), ale v podskupině pacientů léčených konkomitantní chemoradioterapií byl prokázán statisticky signifikantní rozdíl v OS (30,8 vs. 20,6 měsíce, HR 0,78; $p = 0,016$) [61]. Ve studii **STOP**

byl zkoumán význam podání vakcíny be-lagenpumatucel-L u 532 pacientů s pokročilým stadiem NSCLC (st. III/IV), kteří neprogredovali během 1. linie chemoterapie založené na platinovém dubletu. Výsledky studie neprokázaly významné

kombinace checkpoint inhibitorů s jinými checkpoint inhibitory, chemoterapií nebo cílenou léčbou. Různé kombinální režimy jsou zatím zkoumány v řadě klinických studií. Zdá se, že některé takové režimy by mohly vést ke zlepšení efektu terapie, za cenu akceptabilní toxicity. Zajímavé budou jistě i výsledky studií, kde je hodnocen význam kombinace checkpoint inhibitorů s cílenými preparáty u pacientů s pokročilým NSCLC s mutací genu *EGFR* nebo *ALK* translokací.

Závěrem můžeme konstatovat, že rozvoj imunoterapie v poslední době významně přispívá ke zlepšení výsledků systémové léčby zejména pacientů s pokročilým stadiem NSCLC a přináší snad i naději na zlepšení situace v léčbě SCLC.

Literatura

1. Svod.cz. [online]. Český národní webový portál epidemiologie nádorů. Masarykova univerzita, Česká republika. Dostupné na: <http://www.svod.cz>.
2. Kleiner P, Kleiner P jr. Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii. 1. vyd. Praha: Grada Publishing 2010; 209.
3. Bartůňková J, Podrazil M, Špišák R. Imunoterapie v léčbě nádorových onemocnění. *Remedia* 2015; 25(1): 34–38.
4. Otáhal P, Trněný M. Současné možnosti imunoterapie nádorových onemocnění. *Klin onkol* 2015; 28 (Suppl 3): 105–111.
5. Domingues D, Turner A, Silva M et al. Immunotherapy and lung cancer: current developments and novel targeted therapies. *Immunotherapy* 2014; 6(11): 1221–1235.
6. Bansal P, Osman D, Gan D et al. Recent Advances in Immunotherapy in Metastatic NSCLC. *Front Oncol* 2016; 6: 239. doi: 10.3389/fonc.2016.00239.
7. Mountzios G, Linardou H, Kosmidis P. Immunotherapy in non-small cell lung cancer: the clinical impact of immune response and targeting. *Ann Transl Med* 2016; 4(14): 268. doi: 10.21037/atm.2016.06.24.
8. Wolchok J D, Hoos A, O'Day S et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 2009; 15(23): 7412–7420. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1624.
9. Kleiner P, Štátný M. Posuzování léčebné odpovědi u zhoubných nádorů a potřeba úpravy kritérií pro hodnocení účinnosti imunoterapie. *Remedia* 2010; 20(5): 332–336.
10. Lakomý R, Poprach A. Nežádoucí účinky moderní imunoterapie a jejich řešení v klinické praxi. *Klin Onkol* 2015; 28 (Suppl 4): 103–114.
11. Correale P, Tindara Miano S, Remondo C et al. Second-line treatment of non small cell lung cancer by biweekly gemcitabine and docetaxel +/- granulocyte-macrophage colony stimulating factor and low dose aldesleukine. *Cancer Biol Ther* 2009; 8(6): 497–502. doi: 10.4161/cbt.8.6.7593.
12. Ridolfi L, Bertetto O, Santo A et al. Chemotherapy with or without low-dose interleukin-2 in advanced non-small cell lung cancer: results from a phase III randomized multicentric trial. *Int J Oncol* 2011; 39(4):1011–1017. doi: 10.3892/ijo.2011.1099.
13. Lissoni P, Brivio F, Fumagalli L et al. Neuroimmunomodulation in medical oncology: application of psychoneuroimmunology with subcutaneous low-dose IL-2 and the pineal hormone melatonin in patients with untreatable metastatic solid tumors. *Anticancer Res* 2008; 28(2B): 1377–1381.
14. Pillai RN, Aisner J, Dahlberg SE et al. Interferon alpha plus 13-cis-retinoic acid modulation of BCL-2 plus paclitaxel for recurrent small-cell lung cancer (SCLC): An Eastern Cooperative Oncology Group study (E6501). *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 74(1): 177–183. doi: 10.1007/s00280-014-2427-7.
15. Zarogoulidis K, Ziogas E, Boutsikou E et al. Immunomodifiers in combination with conventional chemotherapy in small cell lung cancer: Aphase II, randomized study. *Drug Des Devel Ther* 2013; 7: 611–617. doi: 10.2147/DDDT.S43184.
16. Schvartsman G, Ferrarotto R, Massarelli E. Checkpoint inhibitors in lung cancer: latest developments and clinical potential. *Ther Adv Med Oncol* 2016; 8(6): 460–473. doi: 10.1177/1758834016661164.
17. Deel A. Nivolumab in metastatic non-small cell lung cancer. *J Adv Pract Oncol* 2016; 7(2): 220–225.
18. Brahmer J, Reckamp K, L, Baas P et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(2): 123–135. doi: 10.1056/NEJMoa1504627.
19. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(17): 1627–1639. doi: 10.1056/NEJMoa1507643.
20. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L et al. First-line Nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 376(25): 2415–2426. doi: 10.1056/NEJMoa1613493.
21. Champiat S, Dercle L, Ammari S et al. Hyperprogressive disease is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res* 2017; 23(8): 1920–1928. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1741.
22. Antonia S J, López-Martin J A, Bendell J et al. Nivolumab alone and Nivolumab plus Ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (checkmate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(7): 883–895. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30098-5.
23. A Safety Trial of Nivolumab in Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Progressed During or After Receiving At Least One Prior Chemotherapy Regimen (CheckMate153). *Clinicaltrials.cz*. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02066636>.
24. Study of BMS-936558 (Nivolumab) Compared to Docetaxel in Previously Treated Advanced or Metastatic Squamous Cell Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (CheckMate 017). *Clinicaltrials.cz*. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01642004>.
25. Study of BMS-936558 (Nivolumab) Compared to Docetaxel in Previously Treated Metastatic Non-squamous NSCLC (CheckMate057). *Clinicaltrials.cz*. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01673867>.
26. An Open-Label, Randomized, Phase 3 Trial of Nivolumab Versus Investigator's Choice Chemotherapy as First-Line Therapy for Stage IV or Recurrent PD-L1+ Non-Small Cell Lung Cancer (CheckMate 026). *Clinicaltrials.cz*. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02041533>.
27. An Investigational Immuno-therapy Trial of Nivolumab, or Nivolumab Plus Ipilimumab, or Nivolumab Plus Platinum-doublet Chemotherapy, Compared to Platinum Doublet Chemotherapy in Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (CheckMate 227). *Clinicaltrials.cz*. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02477826>.
28. An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab, or Nivolumab in Combination With Ipilimumab, or Placebo in Patients With Extensive-Stage Disease Small Cell Lung Cancer (ED-SCLC) After Completion of Platinum-based Chemotherapy (CheckMate 451). *Clinicaltrials.cz*. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02538666>.
29. Combination Checkpoint Inhibitor Plus Erlotinib or Crizotinib for EGFR or ALK Mutated Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. *Clinicaltrials.cz*. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01998126>.
30. Study of Safety and Efficacy of Ceritinib in Combination With Nivolumab in Patients With ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer. *Clinicaltrials.cz*. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02393625>.
31. Ott PA, Elez E, Hirt S et al. Pembrolizumab for extensive stage SCLC: Efficacy and relationship with PD-L1 expression. Presented at: 16th World Conference on Lung Cancer. Denver, September 6–9 2015: abstract 3285.
32. Vachhani P, Chen H. Spotlight on Pembrolizumab in non-small cell lung cancer: the evidence to date. *Onco Targets Ther* 2016; 9: 5855–5866. doi: 10.2147/OTT.S97746.
33. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson A G et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1823–1833. doi: 10.1056/NEJMoa1606774.
34. Study of MK-3475 (Pembrolizumab) Versus Platinum-based Chemotherapy for Participants With PD-L1-positive Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-042/KEYNOTE-042). *Clinicaltrials.cz*. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02220894>.
35. Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Placebo for Participants With Non-small Cell Lung Cancer After Resection With or Without Standard Adjuvant Therapy (MK-3475-091/KEYNOTE-091) (PEARLS). *Clinicaltrials.cz*. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02504372>.
36. Pembrolizumab in Treating Patients With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer After Completion of Combination Chemotherapy. *Clinicaltrials.cz*. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02359019>.
37. Wakelee H, Patel JD, Heist R et al. ORAL01.04: Phase II Trial of Atezolizumab for Patients with PD-L1-Selected Advanced NSCLC (BIRCH): Updated Efficacy and Exploratory Biomarker Results: Topic: Medical Oncology. *J Thorac Oncol* 2016; 11 (Suppl 11): 251–252. doi: 10.1016/j.jtho.2016.09.009.
38. Spigel DR, Chaff JE, Gettinger SC et al. Clinical activity and safety from a phase II study (FIR) of MPDL3280A (anti-PDL1) in PD-L1 selected patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2015; 33 (Suppl 15): 8028. doi: 10.1200/jco.2015.33.
39. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (poplar): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10030): 1837–1846. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00587-0.
40. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389(10066): 255–265. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32517-X.
41. A Study of Atezolizumab (MPDL3280A) Compared With a Platinum Agent (Cisplatin or Carboplatin) + (Pemetrexed or Gemcitabine) in Participants With Stage IV Non-Squamous or Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [IMpower110]. *Clinicaltrials.cz*. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02409342>.
42. A Study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed Compared With Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed in Participants Who Are Chemotherapy-Naive and Have Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (IMpower 132). *Ci-*

nicaltrials.cz. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02657434>.

43. A Study of Atezolizumab (Anti-Programmed Death-Ligand 1 [PD-L1] Antibody) in Combination With Carboplatin Plus (+) Nab-Paclitaxel Compared With Carboplatin + Nab-Paclitaxel in Participants With Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (IMpower130). Cincaltrials.cz. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02367781>.

44. A Study of Atezolizumab in Combination With Carboplatin + Paclitaxel or Carboplatin + Nab-Paclitaxel Compared With Carboplatin + Nab-Paclitaxel in Participants With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (IMpower131). Cincaltrials.cz. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02367794>.

45. A Study of Atezolizumab (Anti-Programmed Death-Ligand 1 [PD-L1] Antibody) in Combination With Carboplatin Plus (+) Paclitaxel With or Without Bevacizumab Compared With Carboplatin+Paclitaxel+Bevacizumab in Participants With Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (IMpower150). Cincaltrials.cz. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02366143>.

46. A Study of Atezolizumab Compared With Docetaxel in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) After Failure With Platinum-Containing Chemotherapy (IMpower210). Cincaltrials.cz. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02813785>.

47. Gulley J L, Rajan A, Spigel D R et al. Avelumab for patients with previously treated metastatic or recurrent non-small-cell lung cancer (javelin solid tumor): dose-expansion cohort of a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(5): 599–610. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30240-1.

48. Avelumab in First-line Non-Small Cell Lung Cancer (JAVELIN Lung 100). Cincaltrials.cz. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02576574>.

49. Avelumab in Non-Small Cell Lung Cancer (JAVELIN Lung 200). Cincaltrials.cz. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02395172>.

50. Garassino MC, Vansteenkiste J F, Kim J et al. Durvalumab in ≥ 3rd-line locally advanced or metastatic, EGFR/alk wild-type NSCLC: results from the phase 2 atlan-

tic study. *J Thorac Oncol* 2017; 12 (Suppl 1): 10–11. doi: 10.1016/j.jtho.2016.11.012.

51. Phase III Open Label First Line Therapy Study of MEDI 4736 (Durvalumab) With or Without Tremelimumab Versus SOC in Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). (MYS-TIC). Cincaltrials.cz. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02453282>.

52. Study of 1st Line Therapy Study of Durvalumab With Tremelimumab Versus SoC in Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (NEPTUNE). (NEPTUNE). Cincaltrials.cz. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02542293>.

53. A Global Study to Assess the Effects of MEDI4736 Following Concurrent Chemoradiation in Patients With Stage III Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer (PACIFIC). Cincaltrials.cz. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02125461>.

54. Phase II Study for Previously Untreated Subjects With Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) or Small Cell Lung Cancer (SCLC). Cincaltrials.cz. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00527735>.

55. Lynch T J, Bondarenko I, Luft A et al. Ipilimumab in combination with Paclitaxel and Carboplatin as first-line treatment in stage IIb/IV non-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2012; 30(17): 2046–2054. doi: 10.1200/JCO.2011.38.4032.

56. Reck M, Bondarenko I, Luft A et al. Ipilimumab in combination with Paclitaxel and Carboplatin as first-line therapy in extensive-disease-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial. *Ann Oncol* 2013; 24(1): 75–83. doi: 10.1093/annonc/mds213.

57. Reck M, Luft A, Szczesna A et al. Phase III randomized trial of Ipilimumab plus Etoposide and Platinum versus placebo plus Etoposide and Platinum in extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2016; pii: JCO676601. doi: 10.1200/JCO.2016.67.6601.

58. Cincaltrials.cz. Phase 3 Trial in Squamous Non Small Cell Lung Cancer Subjects Comparing Ipilimumab Plus Paclitaxel and Carboplatin Versus Placebo Plus Paclitaxel and Carboplatin. [online] [last update posted: Sep-

tember 8, 2017]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02279732>.

59. Zatloukal P, Heo D S, Park K et al. Randomized phase II clinical trial comparing tremelimumab (CP-675,206) with best supportive care (BSC) following first-line platinum-based therapy in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl 15): 8071–8071. doi: 10.1200/jco.2009.27.15s.8071.

60. Vansteenkiste JF, Cho BC, Vanakesa T et al. Efficacy of the MAGE-A3 cancer immunotherapeutic as adjuvant therapy in patients with resected MAGE-A3-positive non-small-cell lung cancer (MAGRIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(6): 822–835. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00099-1.

61. Butts C, Socinski MA, Mitchell P et al. Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer (START): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(1): 59–68. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70510-2.

62. Giaccone G, Bazhenova LA, Nemunaitis J et al. A phase III study of belagenpumatucel-L, an allogeneic tumour cell vaccine, as maintenance therapy for non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2015; 51(16): 2321–2329. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.035.

63. Krug LM, Ragupathi G, Ng KK et al. Vaccination of small cell lung cancer patients with polysialic acid or N-propionylated polysialic acid conjugated to keyhole limpet hemocyanin. *Clin Cancer Res* 2004; 10(3): 916–923.

64. Krug LM, Ragupathi G, Hood C et al. Immunization with N-propionyl polysialic acid-KLH conjugate in patients with small cell lung cancer is safe and induces IgM antibodies reactive with SCLC cells and bactericidal against group B meningococci. *Cancer Immunol Immunother* 2012; 61(1): 9–18. doi: 10.1007/s00262-011-1083-6.

65. Giaccone G, Debruyne C, Felip E et al. Phase III study of adjuvant vaccination with Bc2/bacille Calmette-Guérin in responding patients with limited-disease small-cell lung cancer (European Organisation for Research and Treatment of Cancer 08971-08971B; Silva Study). *J Clin Oncol* 2005; 23(28): 6854–6864. doi: 10.1200/JCO.2005.17.186.

Souhrnné srovnání kritérií RECIST 1.1 a iRECIST pro hodnocení odpovědi na onkologickou léčbu solidních tumorů

Comparison of RECIST 1.1 and iRECIST for Response Evaluation in Solid Tumours

Houdek Š.¹, Büchler T.², Kindlová E.³

¹ Radiodiagnostické oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha

² Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

³ Radioterapeutická a onkologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

Souhrn

Východiska: Imunitní terapie je poměrně mladou a dynamicky se rozvíjející modalitou onkologické léčby, která u některých tumorů prokazatelně zlepšuje výsledky léčby. Se zvyšujícím se počtem klinických studií stoupá poptávka po vhodném nástroji umožňujícím hodnotit a porovnávat léčebnou odpověď. V současnosti nejpoužívanější odpověď hodnotící systém pro solidní tumory je RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) verze 1.1. Jeho aplikace v imunoonkologii však u nevelkého procenta pacientů přináší nový vzor odpovědi nazývaný pseudoprogrese, kdy po prvotním zvětšení tumorózní masy či objevení nových ložisek může nastat odpověď, nebo alespoň prodloužená stabilizace nemoci. Tato skupina pacientů by v případě použití RECIST 1.1 byla zařazena do kategorie progresu (progressive disease – PD) a účinná léčba by byla vysazena. Z toho důvodu došlo ke vzniku kritérií iRECIST, u nichž k zachycení fenoménu pseudoprogrese byla zavedena jednak nutnost potvrzení PD (dle RECIST 1.1) a jednak byly provedeny změny v hodnocené skupině nových lézí. **Cíl:** Přehledová práce seznamuje s kritérii hodnocení onkologické odpovědi u solidních tumorů pomocí RECIST ve verzi 1.1 a imunitní varianty iRECIST (včetně stručného odkazu na předešlá imunitní kritéria). Dále jednotlivé systémy v kontextu imunoonkologie porovnává, představuje jejich specifika a slabá místa. **Závěr:** Kritéria iRECIST vznikla na základě konsenzu odborníků, avšak dosavadní nasbíraná data zatím nejsou dostatečná pro jejich definitivní validaci. Z toho titulu by primárním hodnotícím systémem v případě imunoonkologických studií měl zůstat systém RECIST 1.1. Použití iRECIST by zatím mělo být ponecháno především k výzkumným účelům (pro jeho další testování a validaci). Rozlišit pseudoprogresi od reálné PD pacienta léčeného imunoterapeutickou léčbou je velkou výzvou pro onkologické zobrazování.

Klíčová slova

RECIST – kritéria odpovědi – imunoterapie – měření – tumorózní masa

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Štěpán Houdek
Radiodiagnostické oddělení
Nemocnice Na Homolce
Roentgenova 2/37
150 30 Praha 5
e-mail: stepan.houdek@homolka.cz

Obdrženo/Submitted: 24. 9. 2017

Přijato/Accepted: 3. 10. 2017

doi: 10.14735/amko20173532

Summary

Background: Immunotherapy is a relatively new and developing modality in oncological treatment, which may significantly improve treatment results for some patients with malignant tumors. With the increasing number of clinical trials, the demand for a suitable tool to assess and compare treatment responses is growing. Currently, the most common response assessment system for solid tumors is RECIST (response Evaluation Criteria in Solid Tumors) version 1.1. However, in immuno-oncology, a small percentage of patients manifest a new response pattern termed pseudoprogression, in which, after the initial increase in tumor burden or after the discovery of new lesions, a response or at least a prolonged stabilization of the disease can occur. This patient group would be included in the progression category when using RECIST 1.1 and effective treatment would be discontinued. Therefore, iRECIST criteria were established to capture the phenomenon of pseudoprogression, the need for PD confirmation (according to RECIST 1.1) was introduced, and changes were made in the evaluation of new lesions. **Aim:** The present work introduces criteria for the evaluation of oncological responses in solid tumors using RECIST version 1.1 and iRECIST immunotherapy variant (including a brief overview of previous immune criteria). These criteria are compared in an immuno-oncological context and their potential pitfalls are discussed. **Conclusion:** iRECIST criteria were established by expert consensus; however, sufficient data for final validation has not yet been collected. As a result, RECIST 1.1 should be the primary assessment system in immuno-oncology. The use of iRECIST should be reserved for research purposes (testing and validation). Distinguishing pseudoprogression from true PD in patients treated with immunotherapy remains a major challenge in oncological imaging.

Key words

RECIST – response criteria – immunotherapy – measurement – tumor burden

Úvod

Snaha stanovit univerzální, objektivní a v běžné praxi použitelná diagnostická kritéria odpovědi jedince na onkologickou léčbu na základě posuzování změn tumorózní masy solidního tumoru není nová a je velkou výzvou pro onkologické zobrazování. Odpověď hodnotící systémy jsou a byly doménou klinických studií, kde použití stejného systému zajišťuje dobrou porovnatelnost jednotlivých studií a jejich výsledků (odpovědi na léčbu) [1], pomalu však začínají pronikat také do klinické praxe. Správně vyhodnocená léčebná odpověď může sloužit jako imperativ ke změně léčby, pokud se ta současná ukáže jako nepříliš efektivní.

Nejstarším hodnotícím systémem jsou kritéria WHO z roku 1981, která jako první přišla s konceptem měření tumorózní masy a určení odpovědi na léčbu na základě její změny proti referenčnímu vyšetření. V roce 2000 na základě retrospektivní analýzy měření 569 pacientů došlo k ustanovení RECIST kritérií. Nejzásadnějšími změnami, které systém přinesl, bylo měření pouze jednoho nejdelšího rozměru (a nikoli měření bidimenzionální), dále definici měřitelných lézí a specifikace jejich maximálního počtu. V současné době nejpožívanějším systémem hodnocení odpovědi na onkologickou léčbu je revidovaná verze z roku 2009 označovaná RECIST 1.1, která hodnotí také lymfatické uzliny (nejdelší rozměr v krátké ose), re-

dukuje počet měřených lézí, specifikuje a hodnotí nové léze a zahrnuje hybridní modalitu pozitronové emisní tomografie a počítačové tomografie (positron emission tomography and computed tomography – PET/CT) do vyšetřovacích algoritmů [2]. Použití RECIST 1.1 se v současné době neomezuje pouze na klinické studie a s ohledem na hodnocení efektu biologické léčby může být ze strany pojišťoven vyžadováno jako kritérium úhrady. Zařazení do kategorie progresu onemocnění (progressive disease – PD) může pro pacienta znamenat konec úhrady léčby ze strany pojišťovny, a to se všemi možnými důsledky.

Imunoterapie na poli protinádorové léčby je relativně mladou a rychle se rozvíjející modalitou onkologické léčby. Pomáhá stimulovat imunitní systém k označení a napadení tumorózních buněk, které imunitnímu dohledu jinak unikají [3]. Nejvíce studovanými signálními cestami jsou v současnosti CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4), PD-1 (programmed death-1) a PD-L1 (programmed death ligand-1). Imunoterapie přinesla podstatné zlepšení výsledků léčby pro pacienty s melanomem, světlobuněčným karcinomem ledviny, velkobuněčným karcinomem plic, skvamózním karcinomem hlavy a krku, Hodgkinovým lymfomem a karcinomem močového měchýře [4]. I u dalších diagnóz se chystají studie s imunoterapií.

Původní systémy zmíněné výše byly vyvinuty na základě hodnocení odpov-

ědi na klasická cytotoxická chemoterapeutika. Imunomodulační léčba má však na rozdíl od chemoterapeutik odlišný mechanismus účinku. Použití výše zmíněných diagnostických kritérií (např. nejpoužívanějších dle RECIST 1.1) u pacientů léčených imunoterapeutiky může vést k odlišné grafické odpovědi tumoru, její chybné interpretaci a nakonec i možnému poškození pacienta. Tato unikátní odpověď označovaná jako pseudoprogrese dala vzniknout několika dalším diagnostickým kritériím s přídomkem „imuno“. Jedná se o kritéria pro hodnocení účinnosti imunoterapie (immunology related response criteria – irRC) vycházející z WHO a irRECIST (immunology related RECIST) a iRECIST (immune RECIST) vycházející z RECIST 1.1 (resp. v případě irRECIST také z irRC, ale s využitím unidimenzionálního měření) a dále o neuroonkologická kritéria iRANO (immunotherapy response assessment in neuro-oncology) [5] pro pacienty s maligním gliomem, low-grade gliomem a mozkovými metastázami.

Pseudoprogrese je vzorem odpovědi jedince léčeného imunoterapií, kdy odpověď na léčbu či alespoň prodloužená stabilizace může nastat: 1) po prvotním zvětšení tumorózní masy, 2) za přítomnosti nových lézí. V případě hodnocení klasickými hodnotícími systémy by v těchto případech došlo k chybnému a nevratnému zařazení pacienta do kategorie PD a pacient by tak mohl být po-

škozen předčasným ukončením efektivní léčby. V závislosti na imunoterapii a typu tumoru se pseudoprogrese může vyskytnout u malé části pacientů (ve studiích pro melanomy typicky $\leq 10\%$ případů) [1]. Histologický podklad tohoto fenoménu je popisován na základě biopsií pacientů s melanomem léčených ipilimumabem [6–8]. Zvětšení tumorózní masy, které předcházelo odpovědi na léčbu, reprezentovalo kontinuální růst tumoru do vyvinutí dostatečné imunitní odpovědi nebo infiltraci tumoru imunitními buňkami s přítomným edémem či bez přítomného edému. V tomto kontextu lze usuzovat, že i nové léze se tímto přechodně stanou z nedetekovatelných detekovatelnými. Stran hodnotících systémů je důležitý požadavek na potvrzení PD min. po 4 týdnech a inkorporaci hodnot měření nových lézí do celkového součtu tumorózní masy (ale zároveň mimo součet referenčního vyšetření). Toto se prvně objevilo v nejstarším z nich, tedy v irRC. Na tomto místě je dobré zmínit, že fenomén pseudoprogrese není spojen pouze s imunoterapií. Je popsán po frakcionované stereotaktické radioterapii vestibulárních schwannomů [9] a po stereotaktické radioterapii mozkových metastáz [10].

V následujícím textu dojde k představení kritérií RECIST 1.1 a specifik imunitní verze iRECIST (s odkazy na verzi RECIST 1.1). Další části se věnují pokračování v léčbě i přes PD dle RECIST 1.1 a úskalím, která použití obou metodik přináší.

Systém hodnocení dle RECIST 1.1

V současné době se jedná o nejpoužívanější kritéria pro hodnocení odpovědi na léčbu solidních tumorů. Text této kapitoly vychází z originálních guidelines pracovní skupiny RECIST [11] publikovaného v European Journal of Cancer v roce 2009. Úvodem je užitečné uvést souhrn jednotlivých pojmů, se kterými kritéria RECIST operují:

- referenční (baseline) – radiologické vyšetření ne starší 4 týdnů od začátku léčby;
- kontrolní vyšetření;
- měřitelná a neměřitelná léze;
- cílové léze (target lesions – TL);

- součet měření lézí cílových (sum of measurements – SOM) a nejmenší SOM od začátku léčby (nadir);
- léze necílové (non-target lesions – nTL);
- nové léze;
- kompletní odpověď (complete response – CR);
- částečná odpověď (partial response – PR);
- stabilní nemoc (stable disease – SD);
- progresse (progressive disease – PD);
- nehodnotitelné (not evaluable – NE);
- nejedná se ani o kompletní odpověď a ani o progresi (non-CR/non-PD).

Sledované léze jsou hodnoceny neměnnou metodikou a ideálně také stejnou modalitou. Jednotlivé kontroly by měly být naplánovány a termíny dodržovány bez ohledu na případná zdržení v léčbě. Připouští se sice hodnocení kožních lézí $\geq 10\text{ mm}$ barevnou fotografií a odečet jejich velikosti přiložením metru, ale hlavní roli mají zobrazovací metody. Vedle nich a s nimi je možné v některých případech použít tumorózní markery (tumor markers – TM; jsou-li na referenčním vyšetření elevovány, pro CR je pak nutná jejich normalizace) a cytologická a histologická vyšetření (v některých případech, vyžaduje-li protokol studie, pomohou rozlišit CR a PR).

Za určitých podmínek je možné použít prostý snímek hrudníku. Sledovaná léze musí být jasně ohraničena od okolí a jako měřitelná musí splňovat kritérium $\geq 20\text{ mm}$. Majoritní roli však hraje použití CT, které je dostupné a jehož výsledky jsou dobře reprodukovatelné. Šířka řezu by měla být $\leq 5\text{ mm}$. Pokud by šířka vrstvy byla $\geq 5\text{ mm}$, min. velikost měřitelné léze se zvětší na dvojnásobek dané hodnoty (v mm). Další použitelnou modalitou je magnetická rezonance (magnetic resonance – MRI) a ve specifických případech také PET/CT. Ultrazvuk není vzhledem k interindividuální variabilitě a subjektivitě měření vhodný (pokud jeho výsledek nebude potvrzen na CT či MRI).

Měřitelnost lézí dle RECIST neodpovídá pouze tomu, zda je technicky možné lézi na daném vyšetření změřit, ale je určující pro možnost zařazení do lézí cílových (viz dále). Mezi měřitelné

léze se řadí lymfatické uzliny, léze podkoží, plicního parenchymu, solidních orgánů a metastázy. V konkrétních číslech je měřitelná nodální léze v krátké ose $\geq 15\text{ mm}$ a nenodální v nejdelším rozměru $\geq 10\text{ mm}$ ($\geq 20\text{ mm}$ na rentgenu plic). Kostní léze jsou měřitelné jen v případě, že obsahují dobře měřitelnou měkkotkáňovou komponentu $\geq 10\text{ mm}$. Léze po předchozím ozařování jsou považovány za měřitelné až poté, co je jasně dokumentována jejich progresse. Uzliny (nodální léze) pak z terminologického hlediska dělíme na patologické, tj. takové, které v krátké ose měří $\geq 10\text{ mm}$, a nepatologické $< 10\text{ mm}$. Patologické pak mohou být dle velikosti také měřitelné (tj. v krátké ose $\geq 15\text{ mm}$).

Neměřitelné léze jsou všechny ostatní léze, tedy léze příliš malé, aby byly měřitelné, dále kostní léze bez měřitelné měkkotkáňové složky, leptomeningeální chorooba, ascites, pleurální či perikardiální výpotek, lymfangitida kůže či plic, inflammatorní tumor prsu a léze po předchozím ozařování bez popsané progresse.

Cílové léze

TL jsou první hodnocenou a na kontrolách sledovanou skupinou. Každá cílová léze musí být zároveň lézí měřitelnou. Maximální počet TL u jednoho pacienta je pět, z toho max. dvě na jednu orgánovou soustavu (párové orgány jako plíce, nadledviny a ledviny a celý lymfatický systém se hodnotí jako jedna orgánová soustava). Pokud na referenčním vyšetření existuje více lézí splňujících kritéria pro TL, tj. nenodální léze $\geq 10\text{ mm}$ v nejdelším rozměru, nodální léze $\geq 15\text{ mm}$ v krátké ose, za TL by měly být vybrány takové, které jsou výrazné, dobře demonstrují postižení dané orgánové soustavy a mají předpoklad snadného měření na dalších kontrolách. Pro vlastní měření je třeba použít řez, na němž konkrétní TL měří nejvíce. Preferovány jsou axiální skeny, pokud si charakter tumorózního ložiska nevyžaduje jinak (tuto skutečnost je pak vhodné u naměřené hodnoty ve zprávě zmínit). Jak již bylo uvedeno, nodální léze se měří v krátké ose, pro nenodální se použije nejdelší rozměr.

Na kontrolním vyšetření se pak jednotlivé TL vyhledají a změří. Naměřené hodnoty se sečtou a vznikne SOM. Na zá-

Tab. 1. Určení celkové odpovědi na léčbu dle RECIST 1.1.

Cílové léze	Necílové léze	Nové léze	Celková odpověď
CR	CR	ne	CR
CR	non-CR/non-PD	ne	PR
CR	NE	ne	PR
PR	non-PD/ nezhodnoceny všechny	ne	PR
SD	non-PD/ nezhodnoceny všechny	ne	SD
nezhodnoceny všechny	non-PD	ne	NE
PD	jakákoli	možné	PD
jakákoli	PD	možné	PD
jakákoli	jakákoli	ano	PD

CR – kompletní odpověď, PR – částečná odpověď, SD – stabilní nemoc, PD – progres, non-CR/non-PD – ani kompletní odpověď a ani progres, NE – nezhodnotitelné

Tab. 2. Určení celkové odpovědi na léčbu dle RECIST 1.1, bez cílových lézí.

Necílové léze	Nové léze	Celková odpověď
CR	ne	CR
non-CR/ non-PD	ne	non-CR/non-PD
nezhodnoceny všechny	ne	NE
PD	jakákoli	PD
jakákoli	ano	PD

CR – kompletní odpověď, PD – progres, non-CR/ non-PD – ani kompletní odpověď a ani progres, NE – nezhodnotitelné

(viz výčet výše) a o léze sice měřitelné, ale neoznačené jako TL. Způsob hodnocení je především kvalitativní, tedy – léze přítomna, nepřítomna či jasně progresuje. CR nastane při vymizení všech nTL, normalizaci TM a nepřítomnosti uzlin ≥ 10 mm. Jasná progres nTL a přítomnost nového ložiska znamená PD. Na tomto místě je třeba zdůraznit, že malé zvětšení jednoho či více nTL automaticky neznamená PD. Třetí možností odpovědi je non-CR/non-PD, kdy přetrvává jedna nebo více nTL a hladiny tumorálních markerů jsou bez větší změny. Poslední možností je NE při špatné obrazové kvalitě kontroly či zcela chybějící obrazové dokumentaci. Stran hodnocení celkové odpovědi (overall response – OR) na léčbu je na tomto místě třeba upozornit na možnost úplné absence TL. Tedy situace, kdy žádná z lézí v době referenčního vyšetření nesplňovala kritéria pro TL. OR se pak odvíjí pouze od hodnocení nTL a nových lézí.

Nové léze

Poslední hodnocenou skupinou jsou nové léze. Dle definice se jedná o léze, které na referenčním vyšetření nebyly patrné. Druhou možností jsou léze zjištěné mimo anatomický rozsah baseline vyšetření (např. nález metastáz mozku, když referenčně byl vyšetřen trup). Je nutné si uvědomit, že výskyt jediné nové léze znamená dle RECIST 1.1 nevratný přesun pacienta do PD v rámci OR. Nález by proto měl být jednoznačný, neměl by být zatížen chybou vyšetřovacího procesu či změnou modality. Schopnost vyloučit artefakty dané modality a identifikovat souběžně vznikající benigní nález je klíčová. Existují-li pochybnosti, obezřetnost je s ohledem na možné důsledky na místě. V těchto případech je možné doporučit kontrolu s odstupem (při pokračující léčbě), popř. provést PET/CT. Inkorporace hodnocení glukózového metabolismu pomocí pozitronové emisní tomografie ve formě fluorodeoxyglukózy (fluorodeoxyglucose-positron emission tomography – FDG PET) rozšiřuje čistě morfologické hodnocení využívající měření velikostí o funkční aspekt. Pokud pacient FDG PET v rámci baseline neměl a kontrolní FDG PET je pozitivní

kladě procentuálního vyjádření změny SOM kontroly a nejnižšího dosavadního či dostupného SOM (nadir či baseline) se určí odpověď TL na léčbu. Pro CR je nutné vymizení veškerých TL, všechny dříve patologické uzliny musí měřit < 10 mm v krátké ose a musí dojít k normalizaci hladin TM (jsou-li k dispozici). PR znamená zmenšení SOM min. o 30 % proti baseline SOM. Při nárůstu SOM o min. 20 % a absolutním zvětšení SOM proti nadir o alespoň 5 mm se jedná o PD. Další možností zařazení do kategorie PD je výskyt jedné či několika lézí nových. Pod zkratkou SD v kategorii TL se rozumí, že nemocný nesplňuje kritéria PR a zároveň ho ještě nelze zařadit do kategorie PD.

Následující řádky přibližují možné eventuality při kontrolách TL. Pokud sledo-

vaná léze regredovala pod 5 mm, existují celkem tři varianty. Velikost léze ještě lze spolehlivě odečíst, použít naměřený rozměr (bez ohledu na změnu v pojmenování uzliny měřící < 10 mm z patologické na nepatologickou použít naměřenou hodnotu). Pokud již měření není spolehlivé (léze je příliš malá), přidělit rozměr 5 mm. V případě, že léze kompletně zregradovala a není již patrna, přidělit 0 mm. Z dalších eventualit může dojít i k rozpadu nenodální TL a v tom případě se sečtou nejdelší rozměry obou fragmentů. Splyne-li nenodální léze v jednu, operuje se s vektorem nejdelšího rozměru.

Necílové léze

Druhou hodnocenou skupinou jsou nTL. Jedná se o všechny neměřitelné léze

a ukazuje na možnou novou lézi / nové léze, je vyžadována CT konfirmace. Je-li pozitivní, pak se za datum PD považuje datum vyšetření FDG PET.

Celková léčebná odpověď

Při znalosti dílčích odpovědí v rámci popisovaných skupin TL, nTL a nových lézí je určení OR na léčbu v rámci dané kontroly snadné (tab. 1). V případě, že léze pacienta nesplňují kritéria pro TL, platí tabulka druhá (tab. 2). Za zmínku stojí fakt, že pro konstatování PD bez ohledu na zbylý nález stačí jediná odpověď PD v TL i nTL, popř. přítomnost byt' jediné nové léze. Nejlepší celková odpověď (best overall response – BOR) je nejlepší odpověď, které byla během všech kontrol dosaženo. Pro nerandomizované studie je doporučeno provést kontrolu CR a PR.

Specifika hodnocení dle iRECIST

Systém hodnocení odpovědi iRECIST za využití stejných zobrazovacích modalit v zásadě přejímá metodiku a kritéria hodnocení platná pro verzi 1.1 s několika změnami (tab. 3). Dané změny adaptují tradiční kritéria na použití v imuno-onkologii a snaží se vzít v úvahu již popisovaný vzor odpovědi zvaný pseudoprogrese. Jednotlivé odpovědi a hodnocené sledované skupiny lézí jsou podle kritérií iRECIST označeny malým písmenem „i“ (např. immune stable disease – iSD). Další text (vč. následující kapitoly) vychází z guideline vydaného skupinou RECIST v časopise Lancet Oncology [1].

Potvrzení progresse

Oproti výchozí verzi operuje iRECIST se dvěma formami PD, nepotvrzené a potvrzené. Zařazení pacienta do první zmíněné se řídí stejnými kritérii jako pro RECIST 1.1, tedy ve skupině TL, nTL či nové léze (proti nadir). Tuto nepotvrzenou progresi (immune unconfirmed progressive disease – iUPD) je však nutné verifikovat na konfirmačním skenu, který je proveden v odstupu nejméně 4 týdnů, ale ne déle než 8 týdnů.

K potvrzení PD může dojít ve stejné skupině (TL, nTL, nové léze), pro kterou byla iUPD konstatována. Ve skupině cílových lézí je třeba nárůst SOM o min.

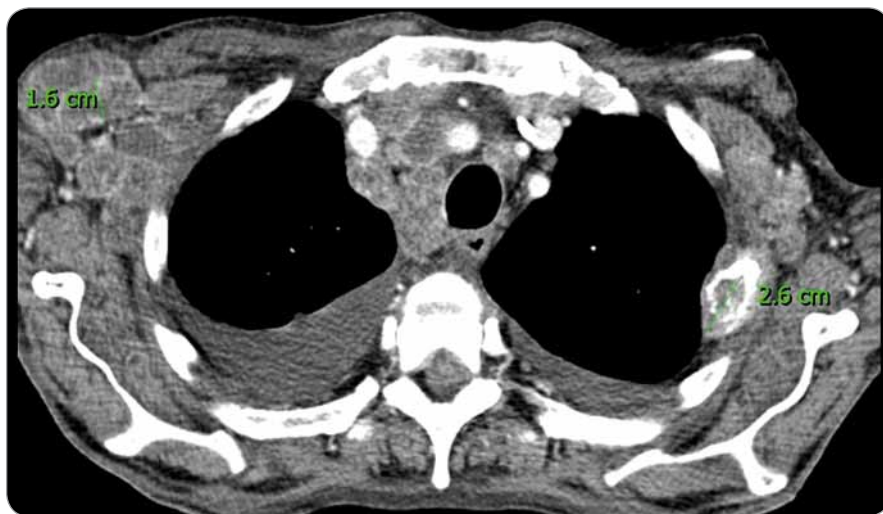
Tab. 3. Základní srovnání RECIST 1.1 a iRECIST.

	RECIST 1.1	iRECIST
definice měřitelné léze	léze nenodální ≥ 10 mm v nejdelším rozměru, lymfatické uzliny ≥ 15 mm v krátké ose	shodné s RECIST 1.1
definice neměřitelné léze	léze příliš malá pro to být měřitelná, dále kostní léze bez měřitelné měkkotkáňové složky, leptomeningeální choroba, ascites, pleurální či perikardiální výpotek, lymfangitida kůže či plic, inflammatorní tumor prsu a léze po předchozím ozařování bez popsání progresse	shodné s RECIST 1.1
cílová léze	měřitelná léze; max. 5 a ne více jak 2 na orgánovou soustavu	shodné s RECIST 1.1
necílová léze	neměřitelná léze (viz definice neměřitelné léze) a léze sice měřitelné, ale nevybrané za cílové	shodné s RECIST 1.1
nová léze	zaznamenána, ale neměřena; znamená odpověď PD	nová léze cílová (měřitelná léze; max. 5 a ne více jak 2 na orgánovou soustavu) a nová léze necílová; znamená iUPD, v rámci konfirmačního skenu pak iCPD (podrobněji viz text)
konfirmace progresse	není vyžadována; pouze v případě sporných nálezů	vyžadována; konfirmační sken v rozmezí 4–8 týdnů
konfirmace SD	není vyžadována	není vyžadována
konfirmace CR a PR	vyžadována pouze v případě nerandomizovaných studií	shodné s RECIST 1.1
hodnocení klinického stavu	není součástí hodnocení	pouze v případě rozhodování o pokračování v léčbě při iUPD

CR – kompletní odpověď, PR – částečná odpověď, SD – stabilní nemoc, PD – progresse, iUPD – nepotvrzená progresse, iCPD – potvrzená progresse

5 mm absolutně. U necílových je nutná další jednoznačná PD. Pro nové měřitelné léze platí progresse v jejich součtu o min. 5 mm a pro zbylé nové léze pak progresse počtu či jednoznačná progresse velikosti (nové léze dle iRECIST jsou vysvětleny níže). Progresse může nastat

i v jiné skupině lézí, než pro které byla iUPD stanovena (např. výskyt nové léze u pacienta s iUPD ve skupině TL). V obou případech se pacient po potvrzení PD přesouvá do kategorie potvrzené progresse (immune confirmed progressive disease – iCPD).



Obr. 1. CT kontrola pacienta s generalizací světlolobného karcinomu ledviny. Na axiálním skenu jsou patrné metastatické lymfatické uzliny v podpažích a mediastinu, metastáza 3. žebra vlevo s měkkotkáňovou složkou a oboustranný fluidothorax. Změřená uzlina (v krátké ose) a metastáza 3. žebra vlevo (v nejdelším rozměru) jsou nové cílové léze. Fluidothorax je nová necílová léze.

Pozn.: Přestože je výsledek měření na obrázku v cm, do protokolu budou použity mm, se kterými systémy RECIST operují.

Pokud na konfirmačním skenu iCPD nebude a naopak (proti baseline) dojde ke splnění kritérií pro iCR, iPR nebo iSD (resp. také non-iCR/non-iPD pro nTL), dojde k resetování kontrolních hodnot. Pro stanovení iCPD bude nutné v první řadě opět nabýt kritérií pro iUPD (proti nadir) a až poté případně iCPD. Z toho lze odvodit, že v historii pacienta není četnost iUPD jakkoli omezena. V případě, že konfirmační sken nebude splňovat ani jedno z výše zmíněných kritérií (iCR, iPR, iSD, non-iCR/non-iPD), pak odpověď pacienta zůstane iUPD.

Nové léze

Změna se dotkla také nových lézí, které se dělí na měřitelné a neměřitelné (obr. 1). Z měřitelných se pak určí nové cílové léze (new lesions-target – NLT). Stejně jako pro RECIST 1.1 platí, že měřitelné mají v dlouhém rozměru min. 10 mm a nodální pak min. 15 mm a že NLT může být stanoveno max. 5 a ne více než 2 na jednu orgánovou soustavu. NTL budou na kontrolních vyšetřeních sledovány a měřeny. Jejich součet by však měl být veden separátně od TL a rozhodně by se neměl stát součástí SOM TL, které byly stanoveny při referenčním vyšetření. Všechny zbylé léze nesou označení

nové léze necílové (new lesions-non-target – NLNT). Konfirmace progresu (tedy iCPD) v kategorii nových lézí znamená nárůst absolutní hodnoty součtu NLT o nejméně 5 mm nebo zvětšení velikosti NLNT (proti hodnocení skupiny nTL stačí i malé) nebo výskyt dalších nových lézí.

Nejlepší celková odpověď, frekvence kontrol a poznámky ke statistice

Nejlepší celková léčebná odpověď (immune best overall response – iBOR) je až na jednu výjimku v zásadě shodná s BOR u RECIST 1.1. Jedná se tedy o nejlepší odpověď, které bylo v průběhu léčby dosaženo. Pokud po stanovení iUPD došlo na konfirmačním skenu ke splnění kritérií pro iCR, iPR, iSD a non-iCR/non-iPD, pak daná odpověď (i přes předchozí PD) může být brána jako nejlepší.

Stejně jako pro RECIST 1.1 jsou i pro iRECIST kontroly doporučeny po 6–12 týdnech (v závislosti na frekvenci podávání léčby). Mimo daný rámec je možné provést sken k potvrzení PD (v rozestupu min. 4 a max. 8 týdnů). Pokud PD potvrzena není, další kontrola sleduje původní plán a její datum se nijak nezmění (pokud kontroly mají být v rozestupu např. 8 týdnů, tedy 8., 16., a 24. týden,

a na první kontrolě byla stanovena iUPD, pak kontrola 16. týden proběhne bez ohledu na negativní konfirmační sken ve 12. týdnu). Druhou možností kontrolního vyšetření mimo plán jsou výše zmíněné kontroly (i)CR a (i)PR (v rozestupu nejméně 4 týdnů).

Protokol studie by měl osvětlit, jak nařadit s nehodnotitelnými či chybějícími kontrolami. V některých případech může být odůvodnitelné zahrnout výsledek vyšetření do statistik i přesto, že pacient léčbu a kontroly na delší dobu vynechal (jedná se např. o případy léčby CTLA-4 inhibitory, kde je možné předvídat pozdní reakci; platí, jen pokud pacient neobdržel jinou systémovou nebo lokální terapii). Dalším tématem je hodnocení iBOR v případě, že pacient ještě před progresí podstoupil jiný druh léčby. V případě nerandomizovaných studií se doporučuje provést kontrolu CR i PR.

Pokračující léčba po iUPD

Při vědomí možné pseudoprogrese je v imuno-onkologii klinicky velmi důležité odlišit případ pseudoprogrese od iCPD. U pacienta s nerozpoznanou pseudoprogresí hrozí předčasné ukončení efektivní terapie. Naopak pacient, u něhož je iCPD mylně považována za pseudoprogresi, může být poškozen pro zdržení změny léčby za potenciálně kurbilní (pokud je tato v daném případě k dispozici). Z těchto důvodů je doporučeno pokračovat v léčbě i přes iUPD až do okamžiku konfirmačního skenu (min. po 4 týdnech od stanovení PD a max. po 8 týdnech), a to pouze za předpokladu, že pacient je klinicky stabilní. Dobrý klinický stav pacienta je totiž předpokladem, že pacient i přes iCPD bude schopen případné další léčby. Klinicky stabilní znamená, že se nezhoršuje performance status a laboratorní nálezy. Pacient by měl být prostý symptomů svědčících pro PD a jeho stav by neměl vyžadovat intenzifikaci léčby (bolesti, dušnosti atd.).

V některých případech může být racionálním postupem (bez přerušení stávající léčby) prodloužení termínu konfirmačního skenu. Jde především o ty případy, kde je pozdní odpověď známa (např. melanom léčený CTLA-4 inhibitory), a o případy, kdy není možnost jiné léčby (např. BRAF wild-type melanom).

Pokračování v léčbě či její ukončení by vždy mělo být diskutováno s pacientem a do protokolu studie řádně zaznamenáno. Věřili-li však pacient či ošetřující tým, že nerespektování doporučení a pokračování v léčbě u pacienta s iCPD je opodstatněné, je vhodné v kontrolách pokračovat.

Úskalí hodnoticích systémů RECIST

Pro správné hodnocení a interpretaci výsledků revidované i imunitní verze RECIST je vhodné přiblížit, jaká úskalí použití těchto systémů přináší [12]. Analogicky k výše popisované pseudoprogresi, kdy podkladem přechodného zvětšení tumoru je infiltrace zánětlivými buňkami, může dojít k paradoxnímu zvětšení léze na podkladě krvácení či nekrózy. V těchto případech by mechanické změření lézí mohlo vést k mylnému závěru PD. Tento fenomén je popisován u cílené léčby při použití agens proti angiogenezi nebo inhibitorů tyrozinkinázy (nejčastěji u hepatocelulárního karcinomu a jaterních metastáz gastrointestinálního stromálního tumoru nebo melanomu). Radiolog odečítající takové vyšetření by na tyto eventualy měl být připraven a k verifikaci nekrózy či krvácení doporučit MRI, eventuálně PET/CT.

Další úskalí přináší hodnocení kavitujících plicních lézí. Progrese velikosti léze, která nově obsahuje kavitu, nemusí znamenat nárůst tumorózní masy. Kavitate je poměrně častým jevem u nemalobuněčného karcinomu plic při léčbě agens proti angiogenezi typu VEGF-inhibitorů. Řešením je v nejdelším rozměru odečíst rozměr kavity.

Limitované použití systému RECIST je také v případě tumorózních lézí nepravidelného či výrazně protáhlého tvaru, kde může vykazovat nemalou variabilitu a být nepřesné. To teoreticky dává prostor pro vznik kritérií, která by tumorózní masu hodnotila na základě objemových a nikoli rozměrových změn. Nekonzistentní výsledky měření se dají očekávat také u lézí, které nejsou od okolí dobře diferencovatelné.

Minimálně v případě RECIST 1.1, kde kategorizace do skupiny PD je de facto neměnná, lze považovat pravidlo léze mimo původně skenovanou oblast PD

za diskutabilní (např. nález metastázy mozku v průběhu léčby, když jako referenční vyšetření bylo provedeno CT trupu). Nemusí se totiž jednat o skutečnou novou lézi, tato totiž mohla být přítomna již v den referenčního vyšetření.

Diskuze a závěr

Rostoucí význam imunitní terapie v rámci onkologických aplikací si vyžaduje všeobecně akceptovatelná a jednotně používaná kritéria hodnotící léčebnou odpověď. Tato kritéria pak umožní porovnávat výsledky léčby v rámci jednotlivých studií a časem se patrně stanou i součástí každodenní klinické praxe. Vzhledem k existenci vzoru odpovědi označované jako pseudoprogrese se zdá, že klasické hodnoticí systémy pro imunitní léčbu nemusí být ideální a modifikace typu irRC a iRECIST mají svá opodstatnění. Konkrétní čísla pak přineslo srovnání tradičního RECIST 1.1 s irRC v retrospektivní analýze 327 pacientů s pokročilým melanomem léčených inhibitorem PD-1 pembrolizumabem. I když se nejedná o srovnání RECIST 1.1 se systémem iRECIST, ale irRC, je toto první retrospektivní analýza korelující celkové přežití (overall survival – OS) s použitím zmíněných systémů. Studie ukázala, že zhruba 15 % pacientů by při použití verze 1.1 mohlo být poškozeno předčasným přerušením léčby [13].

Na první pohled se mohou irRC a iRECIST zdát celkem ekvivalentní (obě kalkulují s pseudoprogresí), ale opak je pravdou. Prvně zmíněný systém vychází z klasického systému WHO a jako takový používá měření ve dvou směrech (nejdelším a nejdelším na něj kolmým). Naproti tomu iRECIST, stejně jako revidovaná originální verze využívá unidimenzionální měření lézí (nejdelší rozměr pro nenodální a krátká osa pro uzlinu). Variabilita měření v jednom rozměru je mnohem menší než v případě bidimenzionálního, a může tak přesněji vystihnout změnu tumorózní masy [14–16]. To platí především pro malé rozměry, kde i malá chyba v měření znamená velkou procentuální odchylku a riziko nesprávně určené odpovědi tak stoupá. Jinými slovy – prahová hodnota pro stanovení PD v rámci kritérií WHO či irRC (tj. 25% zvětšení naměřené tumorózní

masy) může odpovídat pouze variabilitě bidimenzionálního měření a nikoli skutečné PD [16]. A konečně je iRECIST výhodnější pro snadnější porovnatelnost výsledků s nejpoužívanějším odpověď hodnotícím systémem RECIST 1.1, ze kterého vychází.

I přes dosavadní slibné výsledky je nezbytné zmínit, že kritéria iRECIST vznikla na základě konsenzu odborníků, avšak dosavadní nasbíraná data zatím nejsou dostatečná pro jejich validaci. Z toho titulu by primárním hodnotícím systémem i v případě imuno-onkologických studií měl zůstat systém RECIST 1.1. Použití iRECIST by zatím mělo být ponecháno především k výzkumným účelům (pro jeho další testování a validaci).

Výzvou pro onkologické zobrazování je nalézt vhodné a ideální i v běžné praxi aplikovatelné nástroje (časné markery, prediktory), které by pomohly časně rozlišit pseudoprogresi od reálné progrese [17]. V tom případě by terapie pacienta s pseudoprogresí nebyla předčasně ukončena a pacient s reálnou PD by naopak dostal možnost neefektivní léčbu včas změnit.

Literatura

1. Seymour L, Bogaerts J, Peronne A et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncology* 2017; 18(3): 143–152. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30074-8.
2. Tirkes T, Hollar M, Tann M et al. Response Criteria in Oncologic Imaging: Review of Traditional and New Criteria. *Radio Graphics* 2013; 33(5): 1323–1341. doi: 10.1148/rgr.335125214.
3. Kamta J, Chaar M, Ande A et al. Advancing Cancer Therapy with Present and Emerging Immuno-Oncology Approaches. *Front Oncol* 2017; 7: 64. doi: 10.3389/fonc.2017.00064.
4. Ferte CH, Marabelle A. IRECIST: A clarification of tumour response assessment in the immunotherapy era. *Eur J Cancer* 2017; 77: 165–167. doi: 10.1016/j.ejca.2017.02.015.
5. Okada H, Weller M, Huang R et al. Immunotherapy Response Assessment in neuro-oncology: a report of the RANO working group. *Lancet Oncol* 2015; 16(15): 534–542. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00088-1.
6. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S et al. Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria. *Clin Cancer Rec* 2009; 15(23): 7417–7420. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1624.
7. Hodi FS, Butler M, Oble DA et al. Immunologic and clinical effects of antibody blockade of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 in previously vaccinated cancer patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(8): 3005–3010. doi: 10.1073/pnas.0712237105.
8. Hodi FS, Oble DA, Drappatz J et al. CTLA-4 blockade with ipilimumab induces significant clinical benefit in a female with melanoma metastases to the CNS. *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5(9): 557–561. doi: 10.1038/ncponc1183.

9. Mohammed FF, Schwartz ML, Lightstone A et al. Pseudoprogression of vestibular schwannomas after fractionated stereotactic radiation therapy. *J Radiat Oncol* 2013; 2(1): 15–20. doi: 10.1007/s13566-012-0084-1.
10. Wiggenraad R, Bos P, Verbeek-de Kanter A et al. Pseudoprogression after stereotactic radiotherapy of brain metastasis: lesion analysis using MRI cine-loops. *J Neurooncol* 2014; 199(2): 437–443. doi: 10.1007/s11060-014-1519-x.
11. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45(2): 228–247. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
12. Nishino M, Jagannathan JP, Ramaiya NH et al. Revised RECIST Guideline Version 1.1: What Oncologists Want to Know and What Radiologists Need to Know. *AJR Roentgenol* 2010; 195(2): 281–289. doi: 10.2214/AJR.09.4110.
13. Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R et al. Evaluation of Immune-Related Response Criteria and RECIST v1.1 in Patients With Advanced Melanoma Treated With Pembrolizumab. *J Clin Oncol* 2016; 34(13): 1510–1517. doi: 10.1200/JCO.2015.64.0391.
14. Nishino M, Guo M, Jackman DM et al. CT tumor volume measurement in advanced non-small-cell lung cancer: Performance characteristics of an emerging clinical tool. *Acad Radiol* 2011; 18(1): 54–62. doi: 10.1016/j.acra.2010.08.021.
15. Zhao B, James LP, Moskowitz CS et al. Evaluating variability in tumor measurements from same-day repeat CT scans of patients with non-small cell lung cancer. *Radiology* 2009; 252(1): 263–272. doi: 10.1148/radiol.2522081593.
16. Erasmus JJ, Gladish GW, Broemeling L et al. Interobserver and intraobserver variability in measurement of non-small-cell carcinoma lung lesions: implications for assessment of tumor response. *J Clin Oncol* 2003; 21(13): 2574–2582. doi: 10.1200/JCO.2003.01.144.
17. Nishino M. Immune-related response evaluations during immune-checkpoint inhibitor therapy: establishing a “common language” for the new arena of cancer treatment. *J Immunother Cancer* 2016; 4: 30. doi: 10.1186/s40425-016-0134-0.

Pokroky v imunoterapii maligního melanomu

Advances in Immunotherapy of Malignant Melanoma

Krajsová I.

Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Rozvoj imunoterapie dramaticky změnil špatnou prognózu metastazujícího maligního melanomu (malignant melanoma – MM). Inhibice kontrolních bodů imunity představuje novou účinnou léčbu. Monoklonální protilátky proti CTLA-4 ipilimumab a proti PD-1 (programme death 1) nivolumab a pembrolizumab prodlužují přežití do progrese i celkové přežití (overall survival – OS) u pacientů s pokročilým metastazujícím MM. Oba preparáty dosáhly též významného zlepšení doby do relapsu i OS v adjuvantním podávání. Zdá se, že účinnost kombinované imunoterapie ipilimumabem s anti-PD-1 protilátkami převažuje nad monoterapií, ale kombinovaná léčba je provázána vyšší toxicitou. Terapie nežádoucích účinků kombinace ipilimumabu s nivolumabem byla řešena v několika klinických studiích. Zkoumají se nové kombinace jako např. imunoterapie s intralezionální aplikací onkolytických vakcín. V přehledu jsou uvedeny výsledky některých klinických studií prezentovaných na ASCO (American Society of Clinical Oncology) 2017. Zajímavá data byla získána z hodnocení dlouhodobé účinnosti imunoterapie u pacientů, kteří ji museli ukončit pro vznik nežádoucích účinků. Další studie (CheckMate 172) hodnotila bezpečnost a účinnost léčby nivolumabem u pacientů s MM, kteří selhali v průběhu nebo po terapii ipilimumabem. Značná pozornost byla též věnována účinnosti kombinované imunoterapie u mozkových metastáz.

Klíčová slova

maligní melanom – imunoterapie – ipilimumab – nivolumab – pembrolizumab – talimogene laherparepvec – mozkové metastázy

Summary

Development of immunotherapy has dramatically changed poor prognosis of metastatic malignant melanoma (MM). Inhibition of immune checkpoints represents a new effective treatment. Monoclonal antibodies against CTLA-4 ipilimumab and against PD-1 (programme death 1) nivolumab and pembrolizumab prolong progression free survival and overall survival (OS) in patients with advanced metastatic MM. Both achieved significant improvement in relapse-free survival and OS also in adjuvant setting. It looks like the efficacy of the combined immunotherapy of ipilimumab with anti-PD-1 antibodies is superior to the monotherapy, but combined therapy is accompanied by higher toxicity. Management of adverse events of ipilimumab plus nivolumab combination were solved in several clinical trials. New combinations such as immunotherapy with intralesional oncolytic vaccination are explored. In this review, some results of clinical trials presented at ASCO (American Society of Clinical Oncology) 2017 are mentioned. Interesting data were obtained from the evaluation of long-term efficacy of immunotherapy in patients who had to stop the treatment for adverse events. Other trial (CheckMate 172) evaluated the safety and efficiency of nivolumab in MM patients who failed on or after therapy with ipilimumab. Considerable attention has been paid to the efficacy of immunotherapy in the treatment of brain metastases.

Key words

malignant melanoma – immunotherapy – ipilimumab – nivolumab – pembrolizumab – talimogene laherparepvec – brain metastases

Autorka deklaruje, že v souvislosti s předmětem studie nemá žádné komerční zájmy.

The author declares she has no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Ivana Krajsová
Dermatovenerologická klinika
1. LF UK a VFN v Praze
U Nemocnice 2
128 08 Praha 2
e-mail: ivana.krajsova@vfn.cz

Obdrženo/Submitted: 31. 8. 2017

Přijato/Accepted: 24. 10. 2017

doi: 10.14735/amko20173540

Úvod

V imunoterapii kožního melanomu zaujímají stále dominantní místo anti-CTLA-4 (cytotoxic T lymphocytic antigen 4) a anti-PD-1 (programme death 1) protilátky. Hlavní roli převzaly v současné době anti-PD-1 protilátky nivolumab a pembrolizumab a anti-CTLA-4 protilátka ipilimumab se stává spíše základem pro kombinovanou léčbu. Kromě inhibice kontrolních bodů imunity se v terapii maligního melanomu zkouší i řada dalších alternativních imunoterapeutických postupů, jako jsou např. onkolytické vakcíny nebo kombinace anti-PD-1 či anti-PD-L1 (programme death ligand 1) protilátek s cílenou léčbou *BRAF* a MEK inhibitory.

Současné využití ipilimumabu

Na letošním kongresu ASCO (American Society of Clinical Oncology) bylo 71 abstrakt věnovaných problematice terapie maligního melanomu (malignant melanoma – MM) ipilimumabem, převažovaly ale práce hodnotící jeho účinnost v kombinaci s nivolumabem, pembrolizumabem, T-VEC (talimogene laherparepvec) vakcínou a některými dalšími, v terapii MM zatím méně významnými preparáty. Velká část prací se zabývala nežádoucími účinky (adverse events – AE) léčby ipilimumabem, které jsou pro jeho využití v klinické praxi velmi důležité. Ipilimumab byl v roce 2011 schválen v dávce 3 mg/kg, nicméně v následujících letech ještě probíhala studie BMS 169 porovnávající účinnost této nízké dávky proti vysoké dávce 10 mg/kg. I když výsledky ukazují, že by dávka ipilimumabu 10 mg/kg proti dávce 3 mg/kg mohla být účinnější, dochází současně k výraznému zvýšení toxicity, které zásadně omezuje jeho využití ve vysokých dávkách [1]. Dalším důvodem je samozřejmě finanční toxicita. Hlavním přínosem terapie metastazujícího MM ipilimumabem je dlouhodobé přežívání pacientů. Při zpětném hodnocení přežívání nemocných léčených ipilimumabem v rámci klinických studií i specifických léčebných programů je zřejmé, že ti nemocní, kteří přežívají déle než 3 roky od zahájení léčby, mají vysokou šanci na dlouhodobé, některé práce dokonce

uvádějí na trvalé přežití [2]. Nízká četnost léčebných odpovědí při terapii ipilimumabem byla ale jedním z důvodů hledání dalších postupů v léčbě metastazujícího MM a k postupnému omezení jeho využití v monoterapii. Nezapustitelné místo mu ale zůstává zejména v kombinaci s anti-PD-1 protilátkami, po selhání anti-PD-1 protilátek či ve spojení s jinými léčebnými postupy.

Anti-PD-1 protilátky nivolumab a pembrolizumab

V řadě prací se uvádí, že zavedení anti-PD-1 protilátek znamenalo revoluci v onkologické terapii zejména proto, že vykazují účinnost u mnoha typů maligních nádorů, vč. MM. Vysoká účinnost nivolumabu a pembrolizumabu v terapii inoperabilního metastazujícího MM byla ověřena v řadě klinických studií. Obě protilátky prokazují významně vyšší četnost léčebných odpovědí, delší přežití do progresu (progression free survival – PFS) i delší celkové přežití (overall survival – OS) než chemoterapie, ale také než monoterapie ipilimumabem. Jejich další výhodou je nižší toxicita proti ipilimumabu, AE stupně 3 a více bývají pozorovány pouze u necelých 15 % pacientů [2]. Klíčovými studiemi pro schválení pembrolizumabu byly KEYNOTE 001, 002 a 006, pro schválení nivolumabu CheckMate 037 či 066. Nivolumab i pembrolizumab vyvolávají v monoterapii metastazujícího MM 35–40 % RR, medián PFS dosahuje až 6 měsíců a medián OS se pohybuje okolo 24 měsíců. Obě protilátky prokázaly účinnost jak v 1. linii, tak i po selhání ipilimumabu, chemoterapie či jiných léčebných postupů, a to jak u *BRAF* negativních, tak i u *BRAF* pozitivních nádorů. Přesto má v ČR v současné době úhradu zdravotních pojišťoven (ZP) pouze nivolumab v monoterapii a pouze v 1. linii léčby.

Anti-PD-1 protilátky jsou podávány do progresu či nezléčitelné toxicity. Díky dlouhodobému přežívání nemocných při této léčbě se ale brzy objevila otázka, zda by nebylo možné terapii ukončit dříve, a pokud ano, které období je nejvhodnější a z hlediska další progresu onemocnění nejbezpečnější. Jednou z možností, jak nalézt odpověď, je sledování pacientů, u kterých sice ne-

došlo k progresi, ale terapie musela být ukončena pro toxicitu. Tato problematika bylo na letošním ASCO věnováno několik prací. Ukazují, že ukončení imunoterapie z jiných důvodů, než je progresu onemocnění, neznamenalo zásadní zhoršení průběhu onemocnění. I když bylo podávání anti-PD-1 protilátek ukončeno předčasně, stejně mělo příznivý vliv na dobu do progresu (time to progression – TTP) i OS, a to dokonce i u pacientů, kteří před ukončením terapie nedosáhli kompletní remise [3,4].

Otázka prediktivního významu exprese PD-L1 nebyla zodpovězena ani letos. Jedním z důvodů je velká variabilita exprese mezi jednotlivými metastázami, a dokonce i v různých oblastech jedné metastázy. Zatím tak stále platí, že exprese PD-L1 není u metastazujícího MM natolik silným či významným markerem, aby bylo nutné jeho rutinní vyšetřování před zahájením imunoterapie anti-PD-1 protilátkami.

Kombinovaná terapie ipilimumabem s anti-PD-1 protilátkami

Díky odlišnému mechanismu účinku ipilimumabu a anti-PD-1 protilátek dochází při jejich společném podávání k zesílení léčebného potenciálu. Již z výsledků prvních studií bylo zřejmé, že tato kombinace vyvolává výrazné zvýšení počtu RR a prodlužuje PFS [5]. Převážná část studií věnovaných kombinované imunoterapii zkoušela společné podávání ipilimumabu s nivolumabem, pouze studie KEYNOTE 029 ověřovala účinnost kombinace ipilimumabu s pembrolizumabem. Studie CheckMate 069 porovnávala monoterapii ipilimumabem proti kombinované terapii nivolumabem s ipilimumabem u metastazujícího inoperabilního MM stadia III a IV. Kombinovaná léčba byla rozdělena na indukční a udržovací fázi. V průběhu indukce byl podáván nivolumab v dávce 1 mg/kg a ipilimumab 3 mg/kg každé 3 týdny celkem 4x a v udržovací fázi byla dávka nivolumabu zvýšena na 3 mg/kg každé 2 týdny. Ipilimumab v monoterapii byl podáván v klasickém dávkování 3 mg/kg à 3 týdny celkem 4x. Koncem loňského roku byly publikovány výsledky 2letého přežití. Při mediánu sledování 24,5 mě-

síce přežívalo 2 roky 63,8 % (95% CI 53,3–72,6) pacientů na kombinované léčbě a 53,6 % (95% CI 38,1–66,8) nemocných na monoterapii. Medián OS nebyl dosažen ani v jedné skupině (HR 0,74; 95% CI 0,43–1,26; $p = 0,26$). AE byly popsány u 54 % pacientů na kombinované terapii a pouze u 20 % nemocných na monoterapii ipilimumabem, neobjevily se ale žádné neočekávané AE a nedošlo k žádnému úmrtí. I když studie dosud probíhá, již bez náběru nových pacientů, výsledky naznačují, že kombinace nivolumabu s ipilimumabem vede k významnému zlepšení průběhu onemocnění i OS proti monoterapii ipilimumabem [6]. Díky rozšiřujícímu se podávání kombinované terapie v běžné klinické praxi byla v letošním roce na ASCO věnována značná pozornost AE kombinované terapie i komplikacím jejich léčby. Dominantním AE společného podávání nivolumabu s ipilimumabem je gastrointestinální (gastrointestinal tract – GIT) toxicita v podobě průjmů a kolitidy. Ze 407 pacientů léčených kombinovanou terapií v rámci studií CheckMate 067 a 069 mělo GIT toxicitu 48 % nemocných, z toho v 16 % se jednalo o stupeň 3–4. Monoterapie ipilimumabem vyvolala AE u 37 % nemocných a z toho u 11 % stupně 3–4. K terapii GIT toxicity byly nejčastěji zvoleny imunomodulační léky typu kortikosteroidů či infliximabu. Kortikosteroidy byly podávány v 91 % u kombinované terapie a ve 100 % u monoterapie, infliximab ve 31 % u kombinované terapie a ve 34 % u monoterapie. Objektivní léčebné odpovědi (objective response rate – ORR) se nelišily podle závažnosti AE ani podle použité terapie. Ze závěru studie tak vyplývá, že i když jsou AE imunoterapie, a to zejména v případě kombinace nivolumabu s ipilimumabem, časté, jsou dobře zvládnutelné imunomodulační léčbou. Důležité je také pozorování, že imunomodulační léčba ať již kortikosteroidy, či infliximabem neovlivňuje účinnost podávané imunoterapie [7].

I v případech kombinované imunoterapie se po ukončení podávání ipilimumabu (3 dávky celkem 4x) pokračuje v podávání anti-PD-1 protilátek do progresu či nezvládnutelné toxicity. Zajímavá je retrospektivní analýza Scha-

dendorfa et al, která hodnotila účinnost a bezpečnost kombinované terapie nivolumabu s ipilimumabem u pacientů, kteří museli ukončit terapii pro vznik AE. Analýza byla založena na pozorování, že přibližně u 40 % pacientů na kombinované terapii dochází k předčasnému ukončení léčby. Vyhodnoceno bylo několik studií fáze II a III, ve kterých byl podáván v indukční fázi nivolumab v dávce 1 mg/kg a ipilimumab v dávce 3 mg/kg celkem 4x v 3týdenních intervalech a následně pokračovala terapie nivolumabem v běžné dávce 3 mg/kg každé 2 týdny. Po min. 18měsíčním sledování byl medián PFS 8,4 měsíce u pacientů, kteří museli pro AE léčbu ukončit ještě v indukční fázi, a 10,8 měsíce u nemocných, kteří v terapii pokračovali ($p = 0,97$). Ani v jedné skupině nebyl dosažen medián OS. RR byly popsány u 58,3 % pacientů ze skupiny s ukončenou léčbou a u 50,2 % nemocných, kteří imunoterapii dostávali dále. Účinnost se příliš nelišila u pacientů s ukončenou léčbou proti nemocným v terapii pokračujícím a zdá se tedy, že mnoho pacientů může z léčby profitovat i po jejím ukončení [8].

Pacienti s metastázami MM v centrální nervové soustavě (central nervous system – CNS) mají velmi závažnou prognózu s krátkou dobou přežívání a jsou vylučováni z většiny klinických studií. Za velmi přínosnou je proto možné považovat studii CheckMate 024 ověřující účinnost kombinované imunoterapie ipilimumabu s nivolumabem u pacientů s mozkovými metastázami. Pacientům s jednou či více asymptomatickými dosud neléčenými mozkovými metastázami velikosti 0,5–3,0 cm byl podáván ipilimumab v dávce 3 mg/kg celkem 4x v 3týdenních intervalech a nivolumab v dávce 1 mg/kg ve stejném režimu jako ipilimumab. Následně pokračovala léčba nivolumabem v dávce 3 mg/kg každé 2 týdny do progresu onemocnění či nezvládnutelné toxicity. Primárním cílem studie bylo hodnocení intrakraniálních odpovědí. Na ASCO 2017 bylo hodnoceno prvních 75 léčených nemocných při mediánu sledování 6,3 měsíce. Intrakraniální ORR byly zaznamenány u 56 % pacientů, z toho se v 19 % jednalo o kompletní remisi (complete re-

mission – CR). Nebyly pozorovány neočekávané AE léčby, neurologické potíže v podobě bolestí hlavy či synkop byly zaznamenány pouze u 8 % pacientů. Studie tak potvrzuje vysokou intrakraniální protinádorovou aktivitu kombinované imunoterapie zejména u nemocných s asymptomatickými mozkovými metastázami. Imunoterapie by mohla též nahradit či alespoň oddálit nutnost použití radioterapie [9].

Onkolytická imunoterapie

Jedná se o termín používaný pro imunoterapii využívající modifikované viry k destrukci nádorových buněk. Zmínky o protinádorovém účinku virů se objevují již od počátku 20. století. Jedna z prvních prací je z roku 1904 a popisuje výrazný ústup chronické myeloidní leukemie po virové infekci provázené chřipkovými příznaky [10]. Další výzkum ukázal, že viry dokážou skutečně vyvolat protinádorovou odpověď, což vedlo k jejich uplatnění v onkologické léčbě. Jedním z možných postupů je využití virů k cílené lýze nádorových buněk. V klinickém využití onkolytických virů v terapii MM dosáhl největšího pokroku T-VEC, což je rekombinantní HSV-1 (herpes virus 1) exprimující GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor). Geneticky modifikovaný virus se množí pouze v nádorových buňkách a šetří zdravou tkáň. Replikací v infikované buňce vyvolá její rozpad a následně proniká do okolních nádorových buněk, kde proces pokračuje. Současně, díky lýze, dochází k uvolnění nádorových antigenů, které pak mohou stimulovat lokální i systémovou imunitní reakci. Předpokládá se, že onkolytické viry destruuji nádorovou tkáň jednak přímou onkolýzou či apoptózou infikovaných buněk, dále apoptózou okolních dosud neinfikovaných nádorových buněk i vyvoláním systémové imunitní reakce proti nádoru [11]. T-VEC je oslabený onkolytický herpes simplex virus obsahující gen pro GM-CSF. Virus tak kromě poškození buňky vlastní replikací produkuje GM-CSF, což zesiluje buněčnou protinádorovou imunitní reakci. T-VEC získal v roce 2015 schválení FDA (Food and Drug Administration) pro léčbu neresekovatelné

ného metastazujícího MM s injikovatelnými kožními, podkožními či uzlinovými metastázami. Ve studii porovnávající účinnost lokální aplikace T-VEC vakcíny proti samotnému GM-CSF vyvolala vakcína odpověď u 26,4 % pacientů, zatímco GM-CSF pouze u 5,7 %. Také dlouhodobé léčebné odpovědi byly častější u nemocných léčených vakcínou – 16,3 vs. 2,1 % u GM-CSF. Důležité je, že odpovědi byly pozorovány u ošetřovaných i neošetřovaných lézí, což potvrzuje i systémové působení vakcíny. T-VEC vakcína prokazovala zlepšení OS u podskupiny pacientů s méně závažným postižením stadia III a IV M1a. Pro zesílení protinádorové účinnosti T-VEC vakcíny samotné se zkouší její kombinace s dalšími typy imunoterapie. Na letošním ASCO byly prezentovány první výsledky studie porovnávající účinnost monoterapie vakcínou proti její kombinaci s ipilimumabem. Jedná se o první randomizovanou studii hodnotící přidání onkolytické vakcíny k terapii checkpoint inhibitorem. Primárním cílem studie bylo hodnocení četnosti léčebných odpovědí podle irRC (immune related response criteria), sekundárními cíli byly doba trvání (duration of response – DOR), kontrola onemocnění (disease control rate – DCR), TTP, OS a bezpečnost léčby. Pacienti museli mít inoperabilní metastazující MM stadia IIIB–IV s injikovatelnou měřitelnou lézí. Byla povolena předchozí léčba, ale nebyla nezbytná. Vakcína byla podávána do kompletní regrese ošetřovaného ložiska, do progresu onemocnění nebo nezvládnutelné toxicity. Ipilimumab byl podáván od 6. týdne léčby v případě kombinace a od 1. týdne u monoterapie v dávce 3 mg/kg celkem 4× v 3týdenních intervalech. Primární analýza byla provedena 6 měsíců po zařazení posledního pacienta. Ze 198 randomizovaných nemocných jich bylo 100 léčeno ipilimumabem a 98 kombinací vakcíny s ipilimumabem. Léčebné odpovědi byly zaznamenány u 38,8 % pacientů na kombinované léčbě a u 18 % pacientů na monoterapii ipilimumabem ($p = 0,002$). U většiny nemocných v obou ramenech, u 89 % s kombinací a u 83 % s monoterapií, přetrvávaly v době hodnocení léčebné odpovědi. Odpovědi u orgánových metastáz byly popsány ve 35,5 %

u kombinace a u 13,6 % při monoterapii ipilimumabem. Data pro hodnocení OS nebyla dosud zralá. Nejčastějšími AE byly únava v 59, resp. 42 % a průjem ve 42 % a 35 %, v průběhu studie byla popsána 3 úmrtí, která ale nesouvisela s léčbou. AE stupně 3 a více byly častější u kombinované léčby – 28 vs. 18 % u monoterapie. Studie dosáhla stanoveného primárního cíle, léčebné odpovědi byly významně častější u kombinace T-VEC vakcíny s ipilimumabem a důležité je, že nebyly vázány pouze na ošetřované metastázy. Toxicita byla zvládnutelná a nebyly popsány žádné nečekané AE [12]. V současné době probíhá multicentrická, dvojitě zaslepená randomizovaná studie hodnotící účinnost pembrolizumabu v kombinaci s T-VEC vakcínou proti monoterapii pembrolizumabem. Od této kombinace se očekává vyšší účinnost a nižší toxicita proti kombinaci s ipilimumabem, vzhledem k obecně nižší toxicitě anti-PD-1 protilátek proti ipilimumabu.

Účinnost imunoterapie u uveálního melanomu

Uveální MM je nejčastějším primárním očním nádorem v dospělosti a do současné doby neexistuje žádná ověřená standardní léčba tohoto prognosticky nepříznivého onemocnění. 5leté OS se u očního MM pohybuje mezi 50–60 %, a to zejména kvůli častému vzniku jaterních metastáz. Při jejich objevení klesá OS na 4–9 měsíců. Zhodnocení účinnosti současných léčebných postupů aplikovaných u kožního a uveálního MM je obtížné, jelikož je diagnóza očního MM v naprosté většině klinických studií vylučujícím kritériem. Plánují se tedy samostatné studie pro pacienty s primárně uveálním MM. Vzhledem k omezenému počtu pacientů – uveální MM tvoří pouze asi 3–5 % všech MM – je však obtížné získání dostatečně velkého počtu pacientů. Značná část dat o účinnosti moderních léčebných postupů je tak získávána retrospektivním hodnocením pacientů léčených např. v rámci specifických léčebných programů. Jak bylo zmíněno na letošním ASCO, dosažené výsledky nejsou zatím příliš uspokojivé, zejména co se týče monoterapie ipilimumabem, tremelimumabem, ani anti-PD-1 či anti-

-PD-L1 protilátkami [13]. Jednou z mála studií, do které bylo možné zařadit společně pacienty s kožním, slizničním i očním MM, byla CheckMate 172. Zařazeno bylo 734 nemocných se všemi typy MM, z nichž 50 % mělo elevaci LDH, 66 % stadium M1c, 23 % absolvovalo > tři léčebné cykly a 15 % pacientů mělo mozkové metastázy. Léčebné odpovědi byly popsány u 32 % ze všech nemocných a u 6 % pacientů s uveálním MM. Medián OS byl 19 měsíců v celé skupině a 11 měsíců v případech uveálního MM a 1 rok přeživalo 63 % všech pacientů a 47 % nemocných s uveálním MM [14]. Stejně jako u kožního MM je možné předpokládat i u uveálního MM vyšší účinnost kombinované terapie. Naznačují to prezentované předběžné výsledky studie fáze II GEM1402 s kombinací ipilimumabu s nivolumabem. Do studie byli zařazováni nemocní v celkově dobrém stavu – ECOG 0/1, kteří dosud nebyli pro uveální MM léčeni. Ve fázi I léčby byl podáván nivolumab v dávce 1 mg/kg každé 3 týdny spolu s ipilimumabem v dávce 3 mg/kg každé 3 týdny, celkem 4×. Následně pokračovala terapie nivolumabem 3 mg/kg každé 2 týdny do progresu onemocnění či nezvládnutelné toxicity. Primárním cílem studie bylo OS, sekundárními cíli byly PFS, četnost léčebných odpovědí a bezpečnost léčby. Při mediánu sledování 4,6 měsíce byl medián PFS 4,9 měsíce a mediánu OS nebylo v době analýzy zatím dosaženo. ORR byly popsány u 15,8 % pacientů a u 47,4 % bylo možné pozorovat stabilizaci onemocnění. Neobjevila se žádná neočekávaná toxicita. Klinická studie dále probíhá a konečná data budou aktualizována [15]. V imunoterapii uveálního MM se zkouší i další postupy, mezi které patří např. vakcíny s dendritickými buňkami, IMCgp100 nebo využití autologních tumor infiltrujících lymfocytů.

Závěr

Základem současné imunoterapie MM jsou jistě anti-PD-1 protilátky, které neuvěřitelně zlepšily prognózu pacientů s metastazujícím MM. Dalším trendem již podloženým výsledky klinických studií je kombinace ipilimumabu s anti-PD-1 protilátkami a očekávají se vý-

sledky studií s řadou dalších kombinací, včetně kombinace imunoterapie a cílené léčby.

Literatura

1. Ascierto PA, Del Vecchio M, Robert C et al. Overall survival and safety results from phase 3 trial of ipilimumab at 3 mg/kg vs 10 mg/kg in patients with metastatic melanoma. *Ann Oncol* 2016; 27 (Suppl 6): 379–400. doi: 10.1093/annonc/mdw379.01.
2. Yushak M, Chapman P, Robert C et al. Systemic therapy options for patients with unresectable melanoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2017; 37: 661–672. doi: 10.14694/EDBK_174934.
3. Rosner S, Bogatch K, Postow MA. Outcomes of patient with melanoma, who discontinue immunotherapy. *J Clin Oncol* 2017; 35 (15 Suppl): abstr. 9548.
4. Jansen Y, Rozeman EA, Foppen GM et al. Real life outcome of advanced melanoma patients who discontinue pembrolizumab in the absence of disease progression. *J Clin Oncol* 2017; 35 (15 Suppl): abstr. 9539.
5. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013; 369: 122–133. doi: 10.1056/NEJMoa1302369.
6. Hodi FS, Chesney J, Pavlick AC et al. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(11): 1558–1568. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30366-7.
7. Weber JS, Larkin JMG, Schadendorf D et al. Management of gastrointestinal toxicity associated with nivolumab plus ipilimumab or ipilimumab alone in phase II and III trials in advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2017; 35 (15 Suppl): abstr. 9523.
8. Schadendorf D, Wolchok JD, Hodi S et al. Efficacy and safety outcomes in patients with advanced melanoma who discontinued treatment with nivolumab and ipilimumab because of adverse events: a pooled analysis of randomized phase II and III trials. *J Clin Oncol* 2017; JCO2017732289. doi: 10.1200/JCO.2017.73.2289.
9. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi AP et al. Efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab in patients with melanoma metastatic to the brain: Results of the phase II study Checkmate 204. *J Clin Oncol* 2017; 35 (15 Suppl): abstr. 9507.
10. Dock G. The influence of complicating diseases upon leukaemia. *Am J Med Sci* 1904; 127: 563–592.
11. Pol JG, Ressaiguier J, Lichty BD. Oncolytic viruses: a step into cancer immunotherapy. *Virus Adapt Treat* 2012; 4: 1–21. doi: 10.2147/VAAT.S12980.
12. Chesney JA, Puzanov I, Ross MI et al. Primary results from a randomized (1:1), open label phase II study of talimogene laherparepvec (T) and ipilimumab (I) vs I alone in unresected stage IIIB – IV melanoma. *J Clin Oncol* 2017; 35 (15 Suppl): abstr. e14556.
13. Komatsubara KM, Jeter J, Hauschild A et al. Advances in the treatment of advanced extracutaneous melanomas and nonmelanoma skin cancers. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2017; 37: 641–650. doi: 10.14694/EDBK_175265.
14. Schadendorf D, Ascierto PA, Haanen JB et al. Efficacy and safety of nivolumab in patients with advanced melanoma and poor prognostic factors who progressed on or after ipilimumab: results from a phase II study (Checkmate 172). *J Clin Oncol* 2017; 35 (15 Suppl): abstr. 9524.
15. Piulats JM, De la Cruz-Merino L, Curiel Garcia TM et al. Phase II multicenter, single arm, open label study of nivolumab in combination with ipilimumab as first line in adult patients with metastatic uveal melanoma: GEM1402 NCT02626962. *J Clin Oncol* 2017; 35 (15 Suppl): abstr. 9533.

Kombinované režimy v imunoterapii

Combined Regimens in Immunotherapy

Melichar B., Spisarová M.

Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

Souhrn

Příchod imunoterapie mění náš pohled na obecnou strategii léčby metastatického onemocnění. S výjimkou relativně vzácných nádorů je léčba metastatického onemocnění dosud považována za paliativní a v systémové léčbě volíme často monoterapii s ohledem na lepší toleranci. Imunoterapie s sebou přináší perspektivu dlouhodobé, možná i trvalé odpovědi a na rozdíl od jiných typů cílené léčby je imunoterapie účinná napříč spektrem nádorových onemocnění. Kombinované režimy zvyšující účinnost léčby v tomto kontextu tedy mají jasný význam. Jako zatím nejnadějnější se jeví výsledky kombinace ipilimumabu a nivolumabu u metastatického maligního melanomu a metastatického karcinomu ledviny. Výrazného zvýšení procenta nemocných odpovídajících na léčbu a statisticky i klinicky významného prodloužení celkového přežití je ale dosaženo za cenu závažné toxicity. Toxické projevy jsou však zvládnutelné podpůrnou léčbou a kombinovaná imunoterapie se postupně prosazuje jako standard léčby u těchto dvou nádorových onemocnění. Probíhají však také studie s kombinací nivolumabu a ipilimumabu u jiných nádorů a rovněž probíhají studie dalších kombinací zahrnujících protilátky ovlivňující kontrolní body imunitní odpovědi s jinými cílenými léky nebo cytotoxickou chemoterapií. Dalšími možnostmi jsou kombinace s chirurgickým výkonem, tedy adjuvantní nebo neoadjuvantní podání imunoterapie, a kombinace s radioterapií, kde se nabízí využít abскопálního efektu. Závěrem je nutno zdůraznit, že kombinované režimy v imunoterapii přinášejí velmi nadějně výsledky, jsou však na samém počátku svého vývoje. Teprve další generace klinických studií budou moci ukázat, do jaké míry dokážou tyto kombinované režimy naplnit vysoká očekávání klinických onkologů i celé veřejnosti.

Klíčová slova

imunoterapie – ipilimumab – nivolumab – pembrolizumab

Summary

The advent of immunotherapy has changed our concept of how to manage metastatic disease. With the exception of relatively rare tumors, the treatment of metastatic cancer is still considered as palliative, and in systemic treatment immunotherapy is often selected, considering better tolerance. Immunotherapy opens the perspective of a long-term, possibly durable, response, and, in contrast to other approaches to targeted therapy, is active across a spectrum of tumors. Combined regimens that increase the efficacy, given the context, are thus of importance. The most promising results are currently obtained using a combination of ipilimumab and nivolumab for the treatment of metastatic malignant melanoma and metastatic renal cell carcinoma. Toxicity of the treatment can be managed by supportive care, and combination immunotherapy is gradually becoming established as a standard option in the management of these two neoplastic disorders. Moreover, additional trials using a combination of ipilimumab and nivolumab to treat other tumors are underway as well as studies of other combinations, including those that employ antibodies acting on immune checkpoints in combination with other targeted agents or cytotoxic chemotherapy. Other options include combinations with surgical therapy, i.e., adjuvant or neoadjuvant administration of immunotherapy or with radiotherapy based on the abscopal effect of radiation. Thus, although the results of combination immunotherapy are very promising, this strategy is still in its infancy. Thus, only the next generation of clinical trials will be able to determine to what extent these combined regimens can meet the high expectations of medical oncologists and the general public.

Key words

immunotherapy – ipilimumab – nivolumab – pembrolizumab

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D.
Onkologická klinika
LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6
779 00 Olomouc
e-mail: melichar.bohuslav@fnol.cz

Obdrženo/Submitted: 27. 9. 2017

Přijato/Accepted: 3. 10. 2017

doi: 10.14735/amko20173545

Úvod

Účinnost monoterapie v léčbě nádorových onemocnění je omezená. Již při léčbě lokalizovaných nádorů zpravidla nespolehnáme pouze na jedinou metodu a většinou kombinujeme chirurgickou léčbu s radioterapií a systémovou léčbou, přičemž v případě chemoterapie volíme prakticky vždy kombinovanou léčbu. V léčbě metastatických nádorů sice podáváme monoterapii poměrně často, ale takové užití monoterapie je zde určeno ohledy nikoliv na účinnost, ale na vedlejší účinky. Indikace chemoterapie, převažující formy systémové léčby, je totiž ve většině případů metastatického onemocnění paliativní a při nízké pravděpodobnosti dlouhodobé odpovědi se stává nejdůležitějším aspektem tolerance a kvalita života.

Příchod imunoterapie však náš pohled na strategii systémové léčby metastatického onemocnění zásadním způsobem mění. Na rozdíl od jiných modalit systémové léčby, cytotoxické chemoterapie, hormonální léčby nebo klasické cílené léčby, je v případě imunoterapie odpověď na léčbu dlouhodobá, v některých případech možná i trvalá, a je tedy obtížné zde mluvit o vysloveně paliativní léčbě. S měněním se léčebným záměrem, který s trochou odvahy můžeme začít nazývat léčbou kurativní, se samozřejmě zásadním způsobem mění naše požadavky stran účinnosti a tolerance léčby. Cílem se stává, jako v léčbě časnějších stadií nádorového onemocnění, maximální účinnost, a to i za cenu nutnosti zvládnutí zvýšené toxicity.

Pokud máme hovořit o kombinované léčbě, je potřeba vyjasnit některé pojmy. Kombinovaná léčba může znamenat podání více léků buď současně (konkomitantní režim), nebo po sobě (sekvenční režim). Pokud z nějakého důvodu, jakým může být tolerance nebo dosažení maximální kumulativní dávky či počtu předepsaných podání jednoho z léků, pokračujeme jen v části kombinovaného režimu i jediným lékem, nelze v takovém případě mluvit o monoterapii, jedná se stále o kombinovaný režim. Tento přehledný článek je zaměřen především na kombinace léčiv, zejména léků cílených na imunitní systém. Záměrem není snižovat eventuelní účinnost

kombinací imunoterapie s chirurgickou léčbou či radioterapií, tyto kombinace jsou rovněž velmi nadějně, avšak dat u nich máme ještě méně než v případě kombinované imunoterapie. Tato problematika bude tedy zmíněna velmi stručně.

Moderní imunoterapie je spojena s příchodem monoklonálních protilátek ovlivňujících kontrolní body imunitní odpovědi (tzv. immune checkpoints) [1]. V současné době jsme svědky rychlého rozvoje této léčby, ve fázi I však především zavádění monoterapie v celém spektru nádorových onemocnění. Rozvoj kombinované léčby samozřejmě následuje až po etablování léčiv v léčbě pokročilého onemocnění v monoterapii.

Účinnost kombinací protilátek ovlivňujících kontrolní body imunitní odpovědi v léčbě metastatického maligního melanomu

Onemocněním, které se stalo jakýmsi modelem pro zavádění imunoterapie do léčby nádorových onemocnění, je maligní melanom (malignant melanoma – MM). Nejinak tomu je i v případě kombinované imunoterapie. V léčbě MM byla nejprve prokázána účinnost ipilimumabu, protilátky proti CTLA-4. Ipilimumab se po mnoha desetiletích stal prvním lékem, pro který bylo u metastatického MM prokázáno prodloužení přežití [2]. Protilátky proti PD-1 nivolumab a pembrolizumab byly nejprve zkoušeny u nemocných s metastatickým MM po selhání ipilimumabu. Účinnost léčby u těchto pacientů se zdála být vyšší než účinnost ipilimumabu, což vedlo ke studii přímo srovnávající tyto dva přístupy imunoterapie. V randomizované studii fáze III byla prokázána vyšší účinnost pembrolizumabu ve srovnání s ipilimumabem [3]. Odlišnost mechanismu účinku protilátek proti CTLA-4 a PD-1 vedla ke studiím jejich kombinací. Tyto kombinace se ukázaly jako velmi účinné. I když máme k dispozici velmi přesvědčivé výsledky randomizovaných studií dokládajících účinnost kombinované imunoterapie, tato léčba se teprve zavádí do léčebných schémat.

Kombinovaná léčba protilátkou proti CTLA-4 (ipilimumab) a protilátkou proti

PD-1 (nivolumab) byla nejprve zkoumána v randomizované studii fáze II CheckMate 069. Ve srovnání s monoterapií ipilimumabem vedlo podání kombinace ipilimumabu a nivolumabu k prodloužení přežití. Kombinovaná imunoterapie vedla k výrazně vyššímu procentu objektivní odpovědi (objective response – OR) – 59 vs. 11 %. Dvouleté přežití bylo u nemocných léčených kombinací 63,8 vs. 53,6 % u nemocných léčených pouze ipilimumabem [4].

Velmi nadějně a ve své podstatě měnící dosavadní klinickou praxi jsou však zejména výsledky studie fáze III CheckMate 067, která srovnávala účinky kombinace nivolumab + ipilimumab proti účinku nivolumabu a ipilimumabu v monoterapii [5]. Nivolumab a ipilimumab se ukázaly jako synergické v kontrole metastatického MM. Celkem 945 pacientů s pokročilým onemocněním, kteří nebyli doposud léčeni, bylo stratifikováno podle PD-L1 exprese, přítomnosti *BRAF* mutace a stadia onemocnění. Studie byla koncipována tak, aby zjistila rozdíly mezi dobou do progresse (time to progression – TTP) a celkovým přežitím (overall survival – OS) u pacientů léčených nivolumabem nebo nivolumabem s ipilimumabem oproti léčbě ipilimumabem samotným. Medián délky přežití bez progresse (progression-free survival – PFS) u kombinace byl 11,5 vs. 2,9 měsíce u samotného ipilimumabu (HR 0,42; 95% CI 0,31–0,57) a 6,9 měsíce u nivolumabu (HR 0,57; 95% CI 0,43–0,76). Medián délky PFS byl u kombinace lepší než u monoterapie nivolumabem (HR 0,74; 95% CI 0,6–0,92). Celková léčebná odpověď (overall response rate – ORR) byla pozorována v 57,6 % u kombinace v porovnání s 43,7 % u nivolumabu a 19 % u ipilimumabu. Tyto výsledky se promítly i do významně zlepšeného přežití nemocných. Po min. době sledování 36 měsíců nebylo mediánu přežití u nemocných léčených kombinací dosaženo, při monoterapii nivolumabem byl medián přežití 37,6 měsíce a při monoterapii ipilimumabem 19,9 měsíce. Tento výrazně lepší výsledek byl však za cenu vyššího výskytu závažnější toxicity. S léčbou spojené vedlejší účinky stupně 3/4 byly zaznamenány u 59 % nemocných léčených kombinací oproti 21 %

v rameni s nivolumabem a 28 % v rameni s ipilimumabem [6].

Výsledky délky PFS stratifikované podle PD-L1 exprese byly obzvláště zajímavé ve vztahu k možným prediktorům účinnosti. U pacientů s pozitivní expresí PD-L1 ligandu byl medián PFS 14 měsíců u pacientů léčených kombinací nebo nivolumabem samotným, ale u pacientů s PD-L1 negativním tumorem bylo PFS delší u kombinace než u nivolumabu samotného (11,2 vs. 5,3 měsíce). Avšak v interpretaci těchto výsledků musíme být opatrní, neboť procento pacientů s pozitivní PD-L1 expresí bylo pouze mezi 21,7 a 25,3 %, což je menší procento ve srovnání s jinými studiemi.

Důležitým faktorem, který je třeba vzít v úvahu, je skutečnost, že prodloužení TTP a zvýšení ORR, kterých bylo dosaženo v rámci kombinací léčby, je spojeno s vyšším výskytem nežádoucích účinků (adverse events – AE). Jak bylo uvedeno výše, ve studii CheckMate 067 výrazně více pacientů, kteří dostávali kombinaci nivolumab + ipilimumab, mělo AE stupně 3–4 a 36,4 % muselo předčasně ukončit léčbu kvůli této toxicitě. Nicméně u > 2/3 (67,5 %) pacientů, kteří ukončili terapii, přetrvávala klinická odpověď. Tato data jsou shodná s těmi, která vyšla ze studie kombinující nivolumab + ipilimumab CheckMate 069, ve které mělo AE stupně 3–4 54 % pacientů, u pacientů, u kterých tento stupeň AE vedl k předčasnému ukončení léčby, bylo 38 %, a u 68 % z nich pokračovala klinická odpověď navzdory ukončení léčby [7]. Jednou z důležitých charakteristik AE spojených s imunoterapií v kombinaci je toxické poškození více než jednoho orgánu, které u monoterapie vidáme velmi zřídka. Profil AE je jinak velmi podobný jako u monoterapie, tedy poškození kůže, gastrointestinálního traktu, jater, endokrinního systému nebo plic. Navíc tyto vedlejší účinky jsou dobře zvládnutelné pomocí standardních postupů pro imunitně podmíněné nežádoucí účinky (immuno related adverse events – irAEs). Je na místě poznamenat, že takovéto irAE jsou více spojeny s léčbou ipilimumabem a irAE tohoto stupně byly pozorovány i ve studiích s vysokodávkovaným ipilimumabem, např. fáze III kombinující dakarba-

zin a ipilimumab 10 mg/kg (50 % mělo irAEs stupně 3–4) [8]. Velmi důležité je, že v této velké mezinárodní studii nebylo zaznamenáno úmrtí spojené s léčbou. Toxicita vyššího stupně zaznamenána u léčby kombinací nivolumab + ipilimumab ve spojení s výsledky o PD-L1 expresi vede k možnosti použití kombinací terapie pouze u PD-L1 negativních pacientů, PD-L1 pozitivní pacienti by mohli dostávat pouze nivolumab v monoterapii, což by vedlo k redukci toxicity léčby s obdobnými výsledky týkajícími se TTP.

Kombinace protilátek ovlivňujících kontrolní body imunitní odpovědi u dalších solidních nádorů

Kombinovaná léčba inhibitory kontrolních bodů imunitní odpovědi se však samozřejmě netýká pouze léčby MM. Tato kombinace byla rovněž studována u nemocných s malobuněčným karcinomem plic (small cell lung cancer – SCLC) po selhání chemoterapie založené na derivátech platiny ve studii časně fáze CheckMate 032 [9]. Vyšší procento ORR bylo pozorováno u nemocných s kombinovanou léčbou, doba trvání léčebné odpovědi trvala v řadě případů > 6 měsíců. Ve studii CheckMate 012 u metastatického nemalobuněčného karcinomu plic (non small cell lung cancer – NSCLC) bylo rovněž pozorováno vysoké procento ORR při podání kombinace ipilimumab + nivolumab [10].

Nadějné výsledky přinesla také studie časně fáze s kombinací nivolumabu a ipilimumabu u metastatického karcinomu ledviny CheckMate 016 [11]. Zcela nedávno pak byly prezentovány první výsledky studie fáze III CheckMate 214 u pacientů s metastatickým karcinomem ledviny srovnávající efekt kombinace nivolumab + ipilimumab v porovnání s dosud standardní léčbou sunitinibem, který je v současné době nejčastěji používaným lékem v 1. linii léčby tohoto nádorového onemocnění [12]. Do studie byli zařazeni pacienti s pokročilým nebo metastatickým karcinomem ledviny (renal cell carcinoma – RCC) bez předchozí léčby. Kombinace imunoterapie dosáhla primárního cíle, a to ve zlepšení OS. Me-

dián OS byl ve skupině s kombinovanou terapií 28,2 vs. 22,1 měsíce ve skupině pacientů léčených sunitinibem. Výrazně lepší výsledky ve srovnání se sunitinibem měla kombinovaná imunoterapie u nemocných s metastatickým RCC a špatnou nebo intermediární prognózou. Data o OS tak vyzdvihují potenciál kombinované imunoterapie jako nové léčebné možnosti pro léčbu pokročilého světlobuněčného karcinomu ledviny.

Kombinace monoklonálních protilátek ovlivňujících kontrolní body imunitní odpovědi s dalšími imunomodulačními léky

Kombinovaná imunoterapie se samozřejmě neomezuje na podání kombinací monoklonálních protilátek zaměřených na kontrolní body imunitní odpovědi. V současné době jsou intenzivně studovány možnosti kombinací protilátek cílících na kontrolní body imunitní odpovědi s jinými léčivy. Nabízí se zejména kombinace s bevacizumabem. Bevacizumab je samozřejmě především lékem zaměřeným na cévní zásobením nádoru, nicméně cílová molekula této protilátky, vaskulární endoteliální růstový faktor (vascular endothelial growth factor – VEGF), má řadu dalších účinků, které mohou být významné z pohledu imunoterapie. Z těchto účinků VEGF je v popředí nádorová hypertenze, která brání průniku léčiva do nádoru [13]. Bevacizumab je lékem, který je podáván výhradně v kombinacích, a právě inhibice nádorové hypertenze může být důležitým mechanismem účinku tohoto léku v kombinované léčbě. VEGF navíc působí silně imunosupresivním účinkem na dendritické buňky a lymfocyty [14]. Blokáda VEGF potencuje imunitní odpověď. V současné době probíhají studie kombinující bevacizumab s protilátkami proti PD-1/PD-L1, např. atezolizumabem.

Bevacizumab je již v současné době používán v léčbě metastatického RCC v kombinaci s interferonem-alfa (IFN-α). Výsledky léčby 1. linie touto kombinací jsou prakticky srovnatelné s výsledky běžně používaných orálních inhibitorů tyrozinových kináz sunitinibu a pazopanibu [15–17], i když přímé srovnání je pouze ze studie fáze II [18]. Navíc se uka-

zuje, že v kombinaci s bevacizumabem lze redukovat dávku (z 9 MU na 3 MU) bez snížení účinnosti této léčby [19,20]. Před érou monoklonálních protilátek proti kontrolním bodům imunitní odpovědi byla kombinace bevacizumab + IFN- α po dlouhou dobu jediným registrovaným režimem kombinované imunoterapie.

Bevacizumab je podáván v kombinaci s chemoterapií v řadě indikací [21–23], i když je otázkou, do jaké míry se zde na mechanismu účinku podílí vliv blokády VEGF na imunitní odpověď. Z běžně používaných monoklonálních protilátek pravděpodobně alespoň částečně působí prostřednictvím stimulace imunitního systému trastuzumab a cetuximab [24,25], které jsou převážně podávány v kombinovaných režimech s chemoterapií. Cytokiny, do nedávna jediné léky s vyhraněným účinkem na imunitní systém, se v léčbě nádorových onemocnění využívají již málo, i když jistou dobu byly kombinované režimy cytokinů (IFN- α v kombinaci s IL-2) nebo v kombinaci s chemoterapií velmi oblíbené, zejména u MM a RCC [26–28]. S příchodem účinné cílené léčby však režimy kombinující chemoterapii s IL-2 a/nebo IFN- α přestaly být používány.

Kombinace imunoterapie s chemoterapií

Jako nadějně se ukazují kombinace monoklonálních protilátek proti kontrolním bodům imunitní odpovědi s chemoterapií. I když byla cytotoxická chemoterapie po dlouhá desetiletí vnímána jako silně imunosupresivní a cytotoxické léky jsou někdy používány v léčbě autoimunitních onemocnění, mohou některé cytotoxické léky imunitní odpověď potencovat. Navíc u některých chemosenzitivních nádorů, např. u karcinomu prsu, infiltrace nádoru lymfocyty, tzv. tumor infiltrujícími lymfocyty (tumor infiltrating lymphocytes – TIL), predikuje citlivost nádoru na chemoterapii [29].

MM a RCC jsou rezistentní prakticky na všechny cytotoxické léky, a kombinace imunoterapie s cytotoxickou chemoterapií se proto zatím jeví u těchto nádorových onemocnění jako málo smysluplná, i když v prvních studiích u metastatického MM byl např. ipilimumab kombi-

nován s dakarbazinem [8]. Ukázalo se však, že v dané kombinaci nemá přidání dakarbazinu přínos a pouze zvyšuje toxicitu. Kombinační režimy chemoterapie a imunoterapie jsou studovány u nádorů citlivých na chemoterapii. Nejperspektivnější výsledky pro kombinaci chemoterapie a imunoterapie jsou zatím u nemalobuněčného karcinomu plic. V randomizované studii se u nemocných postižených NSCLC s vysokou expresí PD-L1 ukázalo jednoznačně lepší podání pembrolizumabu ve srovnání s cytotoxickou chemoterapií [30]. Nádorů s vysokou expresí PD-L1 je ale < 25 %. U neselektované populace nemocných s NSCLC podání anti-PD1 protilátek (v tomto případě nivolumabu) k výsledkům lepším než s chemoterapií nevede [31]. Naskytá se otázka, jakým způsobem by bylo možné výsledky podání anti-PD1 léčby zlepšit kombinací s chemoterapií. Studie kombinující chemoterapii a imunoterapii proběhly u NSCLC s protilátkami proti CTLA-4 i proti PD-L1. V randomizované studii fáze II KEYNOTE-21 byl ke kombinaci pemetrexedu a karboplatiny přidán pembrolizumab nebo byla podána pouze chemoterapie [32]. ORR byla výrazně vyšší po přidání pembrolizumabu (55 vs. 29 %). Randomizované studie zkoumající přínos přidání anti-PD-1 protilátek k chemoterapii probíhají. Oproti tomu ve studii fáze III, kdy byl ke kombinaci paklitaxelu a karboplatiny přidán ipilimumab, nebyl zjevný přínos kombinované léčby, toxicita kombinované léčby byla přitom dle očekávání vyšší [33].

Kombinace s nefarmakologickými léčebnými přístupy

Jak bylo již zmíněno výše, důležitou oblastí kombinované léčby je kombinace imunoterapie a nefarmakologických modalit protinádorové léčby. Tyto kombinace by mohly být předmětem samostatného přehledného článku a budou zde jen stručně zmíněny. Patří sem v první řadě kombinace s chirurgickou léčbou, tedy adjuvantní podání imunoterapie. Adjuvantní podání ipilimumabu prodlužuje dobu do recidivy po radikální operaci u kožního melanomu, nicméně data stran OS ještě nemáme k dispozici [34]. Zcela nedávno však bylo v randomizo-

vané studii u nemocných s kožním melanomem prokázáno, že ve srovnání s ipilimumabem výrazně prodlužuje dobu do recidivy nivolumab [35]. Další studie imunoterapie probíhají u celého spektra nádorových onemocnění, vč. studií s kombinovanou imunoterapií, i v adjuvantní indikaci.

Velké naděje jsou spojovány s kombinací imunoterapie a radioterapie. Bylo dokumentováno, že u nemocných léčených imunoterapií a radioterapií může, pravděpodobně bez ohledu na sekvenci podání těchto modalit, dojít k tzv. abскопálnímu efektu [36]. Rovněž kombinace radioterapie a imunoterapie jsou předmětem intenzivního zkoumání, zejména u nádorových onemocnění, u kterých je radioterapie zásadní metodou léčby. Nedávno byla například publikována randomizovaná studie fáze III, ve které byla u nemocných s NSCLC po dokončené chemoradioterapii sekvenčně podávána monoklonální protilátka proti PD-L1 durvalumab nebo placebo [37]. U nemocných léčených kombinací s imunoterapií bylo výrazně vyšší procento ORR (28,4 vs. 16 %), délka ORR i interval do úmrtí nebo vzdálené metastázy. Medián TTP byl 16,8 měsíce při léčbě durvalumabem vs. 5,6 měsíce při podávání placeba.

Závěr

Závěrem je nutno zdůraznit, že kombinované režimy v imunoterapii přinášejí velmi nadějně výsledky, jsou však na samém počátku svého vývoje. Teprve další generace klinických studií budou moci ukázat, do jaké míry dokážou tyto kombinované režimy naplnit vysoká očekávání klinických onkologů i celé veřejnosti.

Literatura

1. Kirkwood JM, Butterfield LH, Tarhini AA. Immunotherapy of cancer in 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62(5): 309–335. doi: 10.3322/caac.20132.
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(8): 711–723. doi: 10.1056/NEJMoa1003466.
3. Robert C, Schachter J, Long GV et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372(26): 2521–2532. doi: 10.1056/NEJMoa1503093.
4. Hodi FS, Chesney J, Pavlick AC et al. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survi-

- val outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(11): 1558–1568. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30366-7.
5. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373(1): 23–34. doi: 10.1056/NEJMoa1504030.
6. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377(14): 1345–1356. doi: 10.1056/NEJMoa1709684.
7. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372(21): 2006–2017. doi: 10.1056/NEJMoa1414428.
8. Robert C, Thomas L, Bondarenko I et al. Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364(26): 2517–2526. doi: 10.1056/NEJMoa1104621.
9. Antonia SJ, Lopez-Martin JA, Bendell J et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(7): 883–895. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30098-5.
10. Hellmann MD, Rizvi NA, Goldman JW et al. Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 012): results of an open-label, phase 1, multicohort study. *Lancet Oncol* 2017; 18(1): 31–41. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30624-6.
11. Ham mers HJ, Plimack ER, Infante JR et al. Safety and Efficacy of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma: The CheckMate 016 Study. *J Clin Oncol* 2017; 35(34): 3851–3858. doi: 10.1200/JCO.2016.72.1985.
12. Escudier B, Tannir NM, McDermott DF et al. CheckMate 214: Efficacy and safety of nivolumab + ipilimumab (N+I) v sunitinib (S) for treatment-naïve advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC), including IMDC risk and PD-L1 expression subgroups. *Ann Oncol* 2017; 28 (Suppl 5): 605–649. doi: 10.1093/annonc/mdx440.
13. Boucher Y, Leunig M, Jain RK. Tumor angiogenesis and interstitial hypertension. *Cancer Res* 1996; 56(18): 4264–4266.
14. Gabrilovich DI, Chen HL, Girgis KR et al. Production of vascular endothelial growth factor by human tumors inhibits the functional maturation of dendritic cells. *Nat Med* 1996; 2(10): 1096–1103.
15. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007; 370(9605): 2103–2111. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61904-7.
16. Escudier B, Bellmunt J, Negrier S et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 2010; 28(13): 2144–2150. doi: 10.1200/JCO.2009.26.7849.
17. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: Final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2010; 28(13): 2137–2143. doi: 10.1200/JCO.2009.26.5561.
18. Negrier S, Gravis G, Perol D et al. Temsirolimus and bevacizumab, or sunitinib, or interferon alfa and bevacizumab for patients with advanced renal cell carcinoma (TORAVA): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2011; 12(7): 673–680. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70124-3.
19. Melichar B, Bracarda S, Matveev V et al. A multinational phase II trial of bevacizumab with low-dose interferon- α 2a as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma: BEVLI. *Ann Oncol* 2013; 24(9): 2396–2402. doi: 10.1093/annonc/mdt228.
20. Melichar B, Koralewski P, Ravaud A et al. First-line bevacizumab combined with reduced dose interferon- α 2a is active in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2008; 19(8): 1470–1476. doi: 10.1093/annonc/mdn161.
21. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group study E3200. *J Clin Oncol* 2007; 25(12): 1539–1544. doi: 10.1200/JCO.2006.09.6305.
22. Hurwitz H, Febrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(23): 2335–2342. doi: 10.1056/NEJMoa032691.
23. Lang I, Brodowicz T, Ryvo L et al. Bevacizumab plus paclitaxel versus bevacizumab plus capecitabine as first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer: interim efficacy results of the randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 TURANDOT trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(2): 125–133. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70566-1.
24. Zhang W, Gordon M, Schultheis AM et al. ECGR2A and FCGR3A polymorphisms associated with clinical outcome of epidermal growth factor receptor-expressing metastatic colorectal cancer patients treated with single-agent cetuximab. *J Clin Oncol* 2007; 25(24): 3712–3718. doi: 10.1200/JCO.2006.08.8021.
25. Musolino A, Naldi N, Bortesi B et al. Immunoglobulin G fragment C receptor polymorphisms and clinical efficacy of trastuzumab-based therapy in patients with HER-2/neu-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(11): 1789–1796. doi: 10.1200/JCO.2007.14.8957.
26. Atzpodien J, Kirchner H, Jonas U et al. Interleukin-2-and interferon-2alfa-based immunochemotherapy in advanced renal cell carcinoma: A prospective randomized trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *J Clin Oncol* 2004; 22(7): 1188–1194. doi: 10.1200/JCO.2004.06.155.
27. Negrier S, Escudier B, Lasset C et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1998; 338(18): 1272–1278. doi: 10.1056/NEJM199804303381805.
28. Eton O, Legha S, Bedikian A et al. Phase III randomized trial of cisplatin, vinblastine and dacarbazine (CVD) plus interleukin-2 (IL2) and interferon- α 2b (INF) versus CVD in patients (pts) with metastatic melanoma. *Proc ASCO* 2000; 19: 552a.
29. Melichar B, Studentová H, Kalabova H et al. Predictive and prognostic significance of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with breast cancer treated with neoadjuvant systemic therapy. *Anticancer Res* 2014; 34(3): 1115–1125.
30. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1823–1833. doi: 10.1056/NEJMoa1606774.
31. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 376(25): 2415–2426. doi: 10.1056/NEJMoa1613493.
32. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEY-NOTE-021 study. *Lancet Oncol* 2016; 17(11): 1497–1508. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30498-3.
33. Govindan R, Szczesna A, Ahn MJ et al. Phase III Trial of Ipilimumab Combined With Paclitaxel and Carboplatin in Advanced Squamous Non-Small I-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35(30): 3449–3457. doi: 10.1200/JCO.2016.71.7629.
34. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(5): 522–530. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70122-1.
35. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377(19): 1824–1835. doi: 10.1056/NEJMoa1709030.
36. Postow MA, Callahan MK, Barker CA et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med* 2012; 366(10): 925–931. doi: 10.1056/NEJMoa1112824.
37. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small I-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377(20): 1919–1929. doi: 10.1056/NEJMoa1709937.

Checkpoint inhibitory v léčbě nádorů horního gastrointestinálního traktu

Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Upper Gastrointestinal Tract Tumors

Obermannová R.

Klinika komplexní onkologické péče Masarykova onkologického ústavu, Brno
Lékařská fakulta MU, Brno

Souhrn

Kombinovaná chemoterapeutická léčba vedla u metastatického karcinomu jícnu (esophageal cancer – EC) a žaludku (gastric cancer – GC) k prodloužení celkového přežití (overall survival – OS). Neuspokojivý přínos terapie klasickými cytostatiky inicioval hledání nových možností léčby. U metastatického onemocnění byla neúspěšně testována řada cílených léků, jako například EGFR protilátky/inhibitory, inhibitory angiogeneze (bevacizumab), multikinázové inhibitory, met inhibitory, mTOR, atd. Trastuzumab zůstává jediným cíleným lékem se známým prediktorem, který prodloužil OS u metastatického adenokarcinomu gastroezofageální junkce (gastroesophageal junction – GEJ) a žaludku. V minulých 2 letech publikovala skupina The Cancer Genome Atlas analýzu založenou na genomické charakteristice GC a EC. Lepší porozumění nádorové biologii může být cestou ke stratifikaci léčby na základě genetických znaků nádorové buňky a nikoliv pouze na podkladě anatomickém nebo histologickém. Rychlý vývoj výzkumu protinádorové imunity poslední dekády a úspěchy na poli využití checkpoint inhibitorů u maligního melanomu umožnily také výzkum jejich účinku u dalších nádorových chorob vč. gastrointestinálních malignit. Checkpoints jsou součástí komplexního a složitého procesu imunitního systému a současně klíčovými body ve vzniku nádorové tolerance. Jejich aktivace chrání organismus před vznikem autoimunitních reakcí, ale současně umožňuje navození nádorové tolerance. Mezi tyto kontrolní body patří cytotoxický T lymfocytární antigen 4 (CTLA-4) a programed death-1 (PD-1) receptory a ligand PD-1 receptoru programmed death ligand-1 (PD-L1). V tomto sdělení shrnuji současné poznatky o aktuálních výsledcích léčby checkpoint inhibitory u EC a GC.

Klíčová slova

karcinom jícnu – karcinom žaludku – checkpoint inhibitory

Summary

Chemotherapy prolongs overall survival (OS) in esophageal (EC) and gastric cancer (GC). Unsatisfactory results of systemic therapy initiated a search for new treatment options. In metastatic disease, a number of targeted drugs were tested; however, several phase III studies assessing receptor tyrosin kinase-related signaling pathways, such as EGFR, MET/HGF or mTOR, failed. Trastuzumab remains the only targeted drug with a known molecular predictor, which extended the OS in metastatic gastric adenocarcinoma and adenocarcinoma of esophago-gastric junction. In the past two years, The Cancer Genome Atlas group published an analysis based on the genomic characteristics of GC and EC. Therefore, a better understanding of tumor biology may be a way towards stratification of treatment based on genetic and molecular characteristics and not merely on anatomical or histological basis. The rapid development in research of anti-tumor immunity and an achievement in the field of checkpoint inhibitors use in malignant melanoma have also enabled research in other cancers, including gastrointestinal malignancies. Checkpoints are part of a comprehensive and complex process of the immune system, and at the same time, the key points in the emergence of tumor tolerance. Their activation protects the organism against autoimmune reactions, but at the same time allows induction of tumor tolerance. Discussing checkpoints include the cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) and programmed death-1 (PD-1) receptors and the ligand PD-1 receptor, programmed death ligand-1 (PD-L1). In this article, I summarize current findings on the use of anti PD1 agents in EC and GC.

Key words

esophageal cancer – stomach cancer – checkpoint inhibitors

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 15 P03-17-29389A a projekty LO1413, DRO (institute) a LM15089 BBMRI-CZ.

This work was supported by the project of Ministry of Health of the Czech Republic No. 15 P03-17-29389A and by projects LO1413, DRO and LM15089 BBMRI-CZ.

Autorka deklaruje, že v souvislosti s předmětem studie nemá žádné komerční zájmy.

The author declares she has no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Radka Obermannová, Ph.D.
Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
565 53 Brno
e-mail: obermannova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 17. 9. 2017

Přijato/Accepted: 5. 11. 2017

doi: 10.14735/amko20173550

Úvod

Nádory jícnu a žaludku představují heterogenní skupinu onemocnění. Její společnou charakteristikou jsou omezené léčebné možnosti dané biologickými vlastnostmi a chemorezistencí onemocnění. Důsledkem je celosvětově vysoká mortalita a krátké celkové přežití (overall survival – OS) pacientů s metastatickým onemocněním. Karcinom žaludku (gastric cancer – GC) a jícnu (esophageal cancer – EC) zaujímá v současné době třetí a šesté místo jako příčina smrti na onkologické onemocnění [1]. Dosavadní kombinovaná chemoterapeutická léčba vedla v posledních dekáдах pouze ke skromnému prodloužení OS. Neuspokojivý přínos terapie klasickými cytostatiky inicioval hledání nových možností léčby. U metastatického onemocnění byla neúspěšně testována řada cílených léků, jako např. EGFR (epidermal growth factor receptor) protilátky/inhibitory, inhibitory angiogeneze (bevacizumab), multi-kinázové inhibitory, MET inhibitory, mTOR atd. Trastuzumab zůstává jediným cíleným lékem se známým prediktorem, který prodloužil OS u metastatického adenokarcinomu gastroezofageální junkce (gastroesophageal junction – GEJ) a žaludku [2]. Lepší porozumění biologii nádorů otevírá nové léčebné možnosti a znalost biomarkerů umožní personalizaci terapie. Léčba checkpoint inhibitory zasahujícími do komplexních interakcí imunitního systému a nádorové buňky představuje novou léčebnou metodu, která radikálně změnila prognózu maligního melanomu (malignant melanoma – MM) a je dnes standardní součástí jeho léčebného algoritmu. „Checkpoints“ jsou součástí komplexního a složitého procesu imunitního systému a současně klíčovými body ve vzniku nádorové tolerance. Jinými slovy, jejich aktivace chrání organismus před vznikem autoimunitních reakcí, ale současně umožňuje navození nádorové tolerance. Mezi tyto kontrolní body patří cytotoxický T lymfocytární antigen-4 (CTLA-4) a programmed death-1 (PD-1) receptory a ligand PD-1 receptoru programmed death ligand-1 (PD-L1). PD-L1 je u celé řady nádorů upregulován, a ty tímto způsobem unikají imunitní pozornosti. Zablokováním PD-L1 tedy zjednodušeně řečeno dochází k obnovení „normální“ imunitní reakce a protinádorového efektu [3].

Úspěchy na poli léčby nádorů s vysokou imunogenicitou iniciovaly výzkum i u ostatních malignit, vč. nádorů gastrointestinálních [4].

Komplexní molekulární analýza 295 adenokarcinomů žaludku skupinou The Cancer Genome Atlas (TCGA) [5] identifikovala amplifikované geny zodpovědné za kódování PD-L1 a PD-L2 v podskupině nádorů žaludku a jiné studie ověřily PD-L1 expresi imunohistochemicky [6].

PD-L1 je u nádorů horního gastrointestinálního traktu (gastrointestinal tract – GIT) exprimován jak na nádorových buňkách, tak v jeho stromatu napříč histologickými typy (adenokarcinom či spinocelulární karcinom). V recentní práci Thompsona et al [7] 12 % GC exprimovalo membránový PD-L1 a 44 % vykazovalo stromální pozitivitu. Také sledované CD8+ lymfocyty byly více obsaženy v nádoru i imunitním stromatu a jejich přítomnost korelovala s expresí PD-L1. Expresí PD-L1 je teoreticky nositelem horší prognózy a kratšího OS, a tudíž je vhodným potenciálním cílem léčby. Následující text shrnuje současné pokroky léčby checkpoint inhibitory u EC a GC.

Léčba checkpoint inhibitory u metastatického adenokarcinomu gastroezofageální junkce a žaludku

První studií cílenou na adenokarcinom žaludku a GEJ byla studie fáze Ib KEYNOTE-012. Ve studii bylo léčeno 39 pacientů s PD-L1+ GC předléčených minimálně, maximálně jednou linií chemoterapie pembrolizumabem po dobu max. 24 měsíců. K objektivní odpovědi (objective response rate – ORR) došlo u 22 % pacientů, v některých případech však byl zaznamenán dlouhodobý efekt, 6měsíčního OS dosáhlo 64 % pacientů [8]. Na studii fáze I navázala studie fáze II KEYNOTE-059 (NCT02335411), jejíž publikaci fulltextem nyní očekáváme [9]. Jedná se o vícekohortovou studii. V kohortě č. 1 bylo léčeno monoterapií pembrolizumabem 259 pacientů s inoperabilním lokálně pokročilým a metastatickým GC a GEJ. Většina pacientů předléčených min. dvěma liniemi chemoterapie byla neasijského etnika. Nádory s PD-L1 pozitivitou expri-

movaly PD-L1 ve ≥ 1 % buněk tumoru nebo nádorového stromatu. Primárním cílem studie bylo zhodnotit celkovou odpověď (overall response – OR), bezpečnost a toleranci.

ORR byla zaznamenána u 11 % pacientů, a to u 15 % ve 3. linii a u 7 % ve 4. linii; medián trvání odpovědi (duration of response – DOR) dosáhl 8 měsíců. Rozdíl v OR byl významný mezi PD-L1+ a PD-L1– pacienty (15 vs. 6 %), přičemž ve 3. linii činil rozdíl v odpovědi mezi PD-L1+ a PD-L1– 14 % (21 vs. 7 %).

Stav mikrosatelitní nestability (microsatellite instability – MSI) [10] byl vyšetřen u 174 pacientů, z čehož u sedmi MSI-high pacientů byla zaznamenána ORR 57 %, naopak u MSI-low (n = 167) byla ORR pouze 9 %. Podobně byla testována účinnost další, tentokrát plně humaní monoklonální protilátky – nivolumabu. Efekt nivolumabu v monoterapii u adenokarcinomu žaludku ověřila studie fáze I/II CheckMate-032 [11]. Celkem 59 pacientů bylo léčeno monoterapií nivolumabem, přičemž v 83 % se jednalo o pacienty předléčené dvěma či více liniemi pro metastatické onemocnění. Jako u monoterapie pembrolizumabem došlo k ORR ve 14 % případů, s mediánem přežití bez progresu (progression-free survival – PFS) 1,4 měsíce a mediánem OS 5 měsíců. Na rozdíl od studie s pembrolizumabem byla léčba nivolumabem účinná bez závislosti na expresi PD-L1.

Studie fáze III s nivolumabem v monoterapii na skupině pacientů také předléčených dvěma a více liniemi (ONO-4538-12) splnila svůj primární cíl – prodloužení OS (data s cut off v srpnu 2016). Medián OS dosáhl u této předléčené populace 5 měsíců v rameni s nivolumabem vs. 4 měsíce v rameni s placebem (HR 0,63; 95% CI 0,50–0,78; p < 0,0001), s OS v 6 a 12 měsících 46 vs. 36 % a 27 vs. 11 % [12].

Také monoklonální protilátka avelumab získala první data v léčbě pokročilého GC. Po studii fáze I na japonské populaci [13] byla na smíšené populaci (západní a korejské) provedena kohortová studie fáze Ib, která zaznamenala slibnou aktivitu avelumabu v této indikaci [14]. V současné době probíhají studie fáze III s udržovací monote-

Tab. 1. Vybrané výsledky klinických studií u karcinomu jícnu a žaludku.

	Stav studie	Název	ORR	PFS (medián měsíce)	OS (medián měsíce)
EC	Doi et al [23] KEYNOTE-028/předběžné	fáze Ib, 23 pacientů s PD-L1+ pokročilým EC léčených pembrolizumabem	30 %	NA	NA
GC	Muro et al [8] KEYNOTE-012/publikována	fáze Ib, 39 pacientů s rekurentním a PD-L1+ GC léčených pembrolizumabem	22 %	1,9	11,4
	Janjigian et al [11] CheckMate-032/ předběžné	fáze I/II, 160 pacientů stadia IV s adenokarcinomem žaludku či GEJ léčených nivolumabem 3 mg/kg (N) nebo nivolumabem 3 mg/kg + ipilimumabem 1 mg/kg (N311) nebo nivolumabem 1 mg/kg + ipilimumabem 3 mg/kg (N113)	N: 14 % N311: 10 % N113: 26 %	N: 1,4 N311: 1.58 N113: 1.45	N: 5,0 N311: 4,8 N113: 6,8
	Fuchs et al [9] KEYNOTE-059/předběžné 68 % asijské etnikum 64 % PD-L1+	fáze II, 25 pacientů s HER2- rekurentním nebo metastatickým adenokarcinomem žaludku či GEJ léčeným pembrolizumabem + 5-FU + cisplatina	celá populace ORR 60 % v PD-L1+ ORR 68,8 % PD-L1- 37,5 %	6,6	13,8

5-FU – 5-fluorouracil, NA – není aplikovatelné, ORR – celková odpověď, OS – celkové přežití, PD-L1 – programmed death ligand-1, PFS – přežití do progresu, GEJ – gastroezofageální junkce, EC – karcinom jícnu, GC – karcinom žaludku

rapií avelumabem (JAVELIN Gastric 100; NCT02625610 a JAVELIN Gastric 300; NCT02625623).

Checkpoint inhibitory v léčbě MSI high nádorů jícnu a žaludku

První data byla u gastrointestinálního nekolorektálního origa publikována v roce 2015 [15]. Ve studii fáze II bylo léčeno 41 chemorefrakterních pacientů, z nichž se u 10 jednalo o karcinomy s vysokou MSI/deficientní mismatch-repair stav (MSI-high/dMMR). Zatímco u kolorektálního karcinomu (colorectal cancer – CRC) je dMMR stav zachycen v 15 %, u tumorů žaludku, tenkého střeva a hepatobiliárního origa se pohybuje mezi 2–20 %. Pacienti s dMMR nekolorektálním karcinomem odpovídali podobně jako pacienti s CRC; ORR byla zaznamenána u 71 % pacientů, je však třeba zdůraznit, že hovoříme o velmi malém počtu pacientů (5 ze 7 pacientů), a PFS u 67 % (4 z 6 pacientů). Celogenomové sekvenování odhalilo 1 782 somatických mutací na nádor u dMMR nádorů ve srovnání se 73 u proficientní mismatch repair (pMMR) skupiny. Vysoká mutační nálož byla asociována s prodloužením

PFS. Tato práce vedla k vyhodnocení MSI stavu jako spolehlivého prediktoru účinku anti-PD-1 protilátek a Food and Drug Administration (FDA) na základě výsledků z několika studií (KEYNOTE-016 – N = 58, KEYNOTE-164 – N = 61, KEYNOTE-012 – N = 6, KEYNOTE-028 – N = 5 a KEYNOTE-158 – N = 19) s daty z celkového počtu 149 pacientů schválila v letošním roce použití pembrolizumabu u pacientů s dMMR [16].

Checkpoint inhibitory v léčbě metastatického adenokarcinomu žaludku a junkce – kombinovaná terapie u předléčených pacientů

Podklad k použití kombinace nivolumab + ipilimumab vychází z účinnosti kombinace v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic (non-small cell lung cancer – NSCLC) [17]. Kombinace s chemoterapií slibuje synergní efekt s anti-PD-L1 protilátkami, mechanismus je komplexní. Jedním z dějů, který vysvětluje tuto moderní, nově objevenou vlastnost starých cytostatik, je rozpad nádoru a větší expozice antigenů antigen prezentujícím buňkám [18].

Ve studii CheckMate-032 byl nejefektivnější kombinací nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg. Léčebná odpověď byla dvojnásobná než v případě monoterapie (ORR 26 %), nejvyššího účinku pak dosáhli pacienti, jejichž nádor byl PD-L1+, 44 %, zatímco PD-L1- pacienti dosáhli ORR pouze v 21 %. Stejná kombinace vedla i k nadějnému mediánu OS 6,9 měsíce a 12měsíčního OS dosáhl 34 % u chemorefrakterních pacientů [11] a 18měsíčního OS dosáhl ve skupině PD-L1 pozitivních pacientů 50 %. V současné době probíhá nábor studie fáze III nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg u pacientů s metastatickým onemocněním (CheckMate 649; NCT02872116) srovnávající efekt kombinované anti-PD-L a anti-CTLA4 terapie vs. kombinace fluorouracil + oxaliplatin vs. nivolumab + chemoterapie FOLFOX/XELOX. Výsledky se očekávají v roce 2021, tato studie probíhá i v ČR. S pembrolizumabem probíhá studie fáze II (KEYNOTE-059; NCT02335411) srovnávající v 1. linii monoterapii pembrolizumabem vs. kombinaci chemoterapie (5-fluorouracil/kapecitabin + cis-

platina) + pembrolizumab/placebo. Na ASCO 2017 Bang et al publikovali první výsledky ze studie [19]. K datu cut off v říjnu 2016 bylo léčeno 25 pacientů, z toho 64 % pacientů v publikované kohortě bylo PD-L1+ a 68 % pacientů bylo asijského etnika, medián follow-up 12,2 měsíce a 84 % pacientů ukončilo léčbu. Dosažená ORR byla 60 % v celé populaci, 69 % ve skupině PD-L1+ pacientů a 38 % ve skupině PD-L1- pacientů. Medián DOR dosáhl 4,6 měsíce (průměr) u všech pacientů, 4,6 měsíce u PD-L1+ pacientů a 5,4 měsíce u PD-L1- pacientů. Medián PFS 6,6 měsíce; medián OS 13,8 měsíce a dle posteru na konferenci při cut off v lednu 2017 již dosáhl medián OS 20,8 měsíce.

Ve 2. linii pak probíhá studie fáze III (KEYNOTE-061; NCT02370498) srovnávající pembrolizumab s paklitaxelem.

Další kombinace checkpoint inhibitorů jsou testovány, jako příklad uvádím kombinace s antiangiogenní léčbou, studie fáze I ramucirumab a pembrolizumab [20], dále kombinace s cílenou terapií, onkolytickými viry, radioterapií atd.

Checkpoint inhibitory u potenciálně operabilního karcinomu žaludku

Retrospektivní analýza studie MAGIC ukázala souvislost nepříznivé prognózy s metastatickým postižením spádových lymfatických uzlin. Pacienti s N+ mají významně horší OS než pacienti bez postižení spádových lymfatických uzlin. Připravovaná studie EORTC 1707 plánuje srovnat efekt pooperační chemoterapie s kombinací nivolumab + ipilimumab u prognosticky nepříznivé skupiny pacientů, která operací po neoadjuvanci dosáhla pouze R1 resekce, nebo s N+ stavem po operaci. Post-hoc analýza studie MAGIC [21] stejné skupiny autorů provedla rozbor v souvislosti s MSI/dMMR stavem. Pacienti, kteří mají nádory s MSI-high (tato skupina představovala ve zmiňované studii okolo 10 % pacientů), mají lepší prognózu a neprofitují z chemoterapie, naopak analogicky pacienti, kteří nemají MSI-high nebo dMMR, měli benefit z aplikované chemoterapie. Tyto skutečnosti otevírají možnosti pro léčbu checkpoint inhibitory u obou skupin.

Checkpoint inhibitory u skvamózního karcinomu jícnu

Léčba adenokarcinomu distálního jícnu a možnosti terapie checkpoint inhibitory je shrnuta v předchozích odstavcích, protože se shoduje s léčbou adenokarcinomu junkce či žaludku. K terapii spinocelulárního karcinomu by mělo být přístupováno odlišně, neboť se jedná o histologicky, ale i molekulárně odlišné onemocnění. V případě potenciálního použití checkpoint inhibitorů je důležitým faktem PD-L1 a PD-L2 exprese. Až 44 % EC má exprimován PD-L1/L2 a jeho exprese je spojena se špatnou prognózou [22]. Studie fáze Ib KEYNOTE-028 hodnotila v jedné z kohort přínos pembrolizumabu u předléčeného refrakterního nebo relabujícího metastatického EC [23]. Studie omezila nábor na pacienty PD-L1+, přičemž pozitivita byla definována jako exprese v min. 1 % buněk tumoru či tumorózního stromatu. Z 83 pacientů bylo 37 (45 %) PD-L1+ a 23 bylo léčeno pembrolizumabem, v 74 % se jednalo o skvamózní histologii a 1/2 pacientů byla léčena třemi a více liniemi pro metastatické onemocnění. OR bylo dosaženo ve 30 % u skvamózní histologie a 40 % u adenokarcinomu. Součástí studie byla analýza 6 genů zahrnutých do adaptivní imunitní odpovědi a zhodnocení imunitního skóre. Pacienti s vysokým imunitním skóre dobře odpovídali na léčbu, což se promítlo do prodloužení PFS. Celková léčebná odpověď byla pozorována u 43 % „inflamovaných“ tumorů. Profil genové exprese bude pravděpodobně potenciálním biomarkerem imunitní odpovědi na léčbu checkpoint inhibitory.

Studie ONO-4538-07 je studie fáze II, která hodnotila efekt léčby nivolumabem u pacientů s adenokarcinodem, adenoskvamózním karcinodem či spinocelulárním karcinodem, kteří zprogreďovali při chemoterapii s cisplatinou, fluoropyrimidiny a taxany. Nivolumab byl podáván v dávce 3 mg/kg à 14 dní do progresu onemocnění. Primárním cílem studie bylo hodnocení ORR a sekundárním cílem běžné parametry vč. hodnocení OS. Do studie bylo zařazeno 65 pacientů se spinocelulárním EC s mediánem follow-up 11 měsíců. ORR do-

sáhlo 17 % pacientů se spinocelulárním karcinodem a ve 42 % přinesla léčba kontrolu onemocnění. Medián doby do progresu (time to progression – TTP) byl 1,5 měsíce [24] a medián trvání OS byl 11 měsíců. V současné době probíhají studie testující kombinovanou léčbu nivolumabem a chemoterapií v 1. linii u skvamózního a adenoskvamózního origa.

Závěr

Léčba checkpoint inhibitory představuje renesanci stimulace/modulace imunitní odpovědi nositele proti svému malignímu nádoru. Povzbudivé výsledky u jiných malignit, jako je MM, NSCLC a nádory ledviny, vedl ke studiu imunitní odpovědi také u gastrointestinálních malignit. Dle publikovaných studií vedla monoterapie checkpoint inhibitorem k odpovědi řádově v desítkách procent a k prodloužení OS vysoce předléčených pacientů. Nadějnou se jeví kombinace checkpoint inhibitorů (PD-L1 a CTLA-4), kde ORR dosáhla u PD-L1+ pacientů až 44 %. Také kombinace s chemoterapií bude patrně efektivní. V současné době probíhají studie fáze III. Studované kombinace by však měly být cestou k odkrytí nových biomarkerů/prediktorů, které pomohou lépe stratifikovat pacienty k efektivní léčbě a budou definovat mechanismy selhání imunitní léčby. Účast pacientů v klinických studiích a hlavně modernizace designu plánovaných klinických studií je podmínkou pokroku v této oblasti. Prvním velmi progresivním krokem FDA bylo schválení indikace léčby checkpoint inhibitory u MSI-high/dMMR karcinomů.

Literatura

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136(5): 359–386. doi: 10.1002/ijc.29210.
2. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376(9742): 687–697. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X.
3. Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med* 2000; 192(7): 1027–1034.
4. Raufi AG, Klempner SJ. Immunotherapy for advanced gastric and esophageal cancer: preclinical rationale and

- ongoing clinical investigations. *J Gastrointest Oncol* 2015; 6(5): 561–569. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.037.
5. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014; 513(7517): 202–209. doi: 10.1038/nature13480.
6. Abdel-Rahman O. Immune checkpoints aberrations and gastric cancer; assessment of prognostic value and evaluation of therapeutic potentials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 97: 65–71. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.08.015.
7. Thompson ED, Zahurak M, Murphy A et al. Patterns of PD-L1 expression and CD8 T cell infiltration in gastric adenocarcinomas and associated immune stroma. *Gut* 2016; 66(5): 794–801. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310839.
8. Muro K, Chung HC, Shankaran V et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(6): 717–726. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00175-3.
9. Fuchs CS, Doi T, Woo-Jun Jang R et al. KEYNOTE-059 cohort 1: Efficacy and safety of pembrolizumab (pembro) monotherapy in patients with previously treated advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl 15): abstr. 4003.
10. Le DT, Uram JN, Wang H et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372(26): 2509–2520. doi: 10.1056/NEJMoa1500596.
11. Janjigian YY, Bendell JC, Calvo E et al. CheckMate-032: phase I/II, open-label study of safety and activity of nivolumab (nivo) alone or with ipilimumab (ipi) in advanced and metastatic (A/M) gastric cancer (GC). *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl 15): abstr. 4010.
12. Kang YK, Satoh T, Ryu MH et al. Nivolumab (ONO-4538/BMS-936558) as salvage treatment after 2nd or later line chemotherapy for advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (AGC): a double-blinded, randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl 4): abstr. 2. doi: 10.1200/JCO.2017.35.4_suppl.2.
13. Yamada Y, Nishina T, Iwasa S et al. A phase I dose expansion trial of avelumab (MSB0010718C), an anti-PD-L1 antibody, in Japanese patients with advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33 (Suppl 15): abstr. 4047.
14. Chung HC, Arkenau HT, Wyrwicz L et al. Avelumab (MSB0010718C; anti-PD-L1) in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction cancer from JAVELIN solid tumor phase Ib trial: analysis of safety and clinical activity. *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl 15): abstr. 4009.
15. Le DT, Uram JN, Wang H et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch repair deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372(26): 2509–2520. doi: 10.1056/NEJMoa1500596.
16. Registrar Corp.com. [online]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approved-drugs/ucm558048.htm>.
17. Hellman MD, Rizvi NA, Goldman JW et al. Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer (Check Mate 012): results from an open-label, phase I, multicohort study. *Lancet Oncol* 2017; 18(1): 31–41. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30624-6.
18. Hato SV, A Khong A, de Vries IJ et al. Molecular pathways: The immunogenic effects of platinum-based chemotherapeutics. *Clin Cancer Res* 2014; 20(11): 2831–2837. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3141.
19. Bang YJ, Muro K, Fuchs CS et al. KEYNOTE-059 cohort 2: Safety and efficacy of pembrolizumab (pembro) plus 5-fluorouracil (5-FU) and cisplatin for first-line (1L) treatment of advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl 15): abstr. 4012.
20. Herbst RS, Bendell JC, Isambert N et al. A phase 1 study of ramucirumab (R) plus pembrolizumab (P) in patients (pts) with advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma, non-small cell lung cancer (NSCLC), or urothelial carcinoma (UC): phase 1a results. *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl 15): abstr. 3056.
21. Smyth EC, Wotherspoon A, Peckitt C et al. Mismatch Repair Deficiency, Microsatellite Instability, and Survival An Exploratory Analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) Trial. *JAMA Oncol* 2017; 3(9): 1197–1203. doi:10.1001/jamaoncol.2016.6762.
22. Ohigashi Y, Sho M, Yamada Y et al. Clinical significance of programmed death-1 ligand-1 and programmed death-1 ligand-2 expression in human esophageal cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11(8): 2947–2953. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-1469.
23. Doi T, Piha-Paul SA, Jalal SI et al. Updated results for the advanced esophageal carcinoma cohort of the phase Ib KEYNOTE-028 study of pembrolizumab (MK-3475). *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl 4): abstr. 7.
24. Kudo T, Hamamoto Y, Kato K et al. Nivolumab treatment for oesophageal squamous-cell carcinoma: an open-label, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(5): 631–639. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30181-X.

Imunoterapie zhoubného nádoru ledviny

Immunotherapy of Renal Cell Carcinoma

Poprach A.¹, Lakomý R.¹, Büchler T.²

¹ Klinika komplexní onkologické péče a Masarykův onkologický ústav, Brno

² Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

Souhrn

Léčba metastatického renálního karcinomu je stále paliativní. Cílená terapie v porovnání s cytokiny a chemoterapií dosahuje vyššího počtu odpovědí, prodlužuje celkové přežití a přežití do progresu onemocnění. Checkpoint inhibitory patří mezi novinky v léčbě pacientů s renálním karcinomem, především anti-PD-1 protilátky již prokázaly svoji účinnost u těchto pacientů a brzy budou dostupné pacientům ve 2. anebo 3. linii paliativní léčby (nivolumab). V tomto článku zmíníme recentní data z aktuálních studií s cytokiny, protinádorovými vakcínami, ipilimumabem a nivolumabem. Nově se zkouší v mnoha studiích kombinace jak checkpoint inhibitorů s cílenou terapií, tak i anti-PD-1(-L1) protilátek s anti-CTLA-4 protilátkami (ipilimumab). Výsledky těchto studií jsou velmi povzbudivé, limitující však bývá toxicita (především u kombinace anti-PD-1 a anti-CTLA-4 protilátek) a cena této terapie. Obzvláště léčba kombinací bevacizumabu s atezolizumabem, axitinibu s pembrolizumabem nebo avelumabem, lenvatinibu s pembrolizumabem a nivolumabu s ipilimumabem (studie fáze I, II, někdy III) je vysoce účinná a odpovědi jsou dlouhodobé. U některých kombinací se počet odpovědí pohybuje mezi 70 a 100 %. Validní prediktivní markery na tuto léčbu zatím nemáme (i když na nich výzkumníci intenzivně pracují), pro výběr pacientů k imunoterapii se stále používají prognostické modely dle Henga či Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC). Jisté však je to, že imunoterapie bude mít své místo v léčbě pacientů s renálním karcinomem, i když je potřeba zodpovědět ještě hodně otázek.

Klíčová slova

renální karcinom – imunoterapie – checkpoint inhibitory – cílená terapie

Summary

Treatment of renal cell carcinoma is still palliative. Targeted therapy increases response rates and prolongs overall survival and progression-free survival compared with cytokines and chemotherapy. Checkpoint inhibitors constitute the up-date of therapeutic approaches, and anti-PD-1 antibody, one checkpoint inhibitor, is now well established as a second and/or third palliative treatment for patients with renal cell carcinoma. In this study, we present the latest data from current studies on cytokines, cancer vaccines, ipilimumab, and nivolumab. The therapeutic efficacies of combinations such as targeted therapy with immune checkpoint inhibitors and anti-CTLA-4 with anti PD-1(-L1) have been reported in many studies. Preliminary results are encouraging but the high toxicities and elevated cost are limiting. Treatments with combinations of bevacizumab and atezolizumab, axitinib and pembrolizumab or avelumab, lenvatinib and pembrolizumab, and nivolumab and ipilimumab (results from study phase I, II, and sometimes III) are reported to be highly effective and to result in long-lasting responses with response-rates of 70–100%. So far, valid predictors for these therapies have not been forthcoming, but considerable work is being exerted in this area. Heng and Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) models are still being used to select patients for immunotherapy. Immunotherapy will definitely continue to play an important role in the treatment of patients with renal cell carcinoma; however, many questions remain.

Key words

renal cell carcinoma – immunotherapy – checkpoint inhibitors – target therapy

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805)

Supported by MH CZ – DRO (MMCI, 00209805)

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. P03-15-34 678A. Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena.

This work was supported by program of the Czech Ministry of Health No. P03-15-34 678A.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče

Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: poprach@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 16. 8. 2017

Přijato/Accepted: 7. 9. 2017

doi: 10.14735/amko20173555

Úvod

V léčbě metastatického renálního karcinomu (metastatic renal cell carcinoma – mRCC) se podobně jako u jiných onkologických diagnóz čím dál více uplatňuje moderní imunoterapie. Společně s cílelou terapií tvoří dva základní pilíře léčby mRCC. Bohužel se však jedná o léčbu prodlužující život, stále nemůžeme mluvit o úplném vyléčení pacientů, i když některá data ze studií kombinujících cílenou terapii a moderní imunoterapii (tzv. checkpoint inhibitory) dávají určitou naději na dlouhodobou kompletní remisi onemocnění (complete remission – CR) (podobně jako to vidíme u pacientů s maligním melanomem (malignant melanoma – MM)). Incidence renálního karcinomu v ČR je nejvyšší celosvětově, má stále rostoucí tendenci, v roce 2014 to bylo 30,03 případů na 100 000 obyvatel. Mortalita v ČR stagnuje, resp. mírně klesá, v roce 2014 byla 11,1 případů na 100 000 obyvatel [1].

Jak již bylo řečeno, pro pacienty s mRCC máme dvě skupiny léčiv. Cílená terapie přinesla ve srovnání s konvenční chemoterapií a imunoterapií cytokiny (interferon α – IFN- α , interleukin-2 – IL-2) prodloužení doby do progresu onemocnění (progression-free survival – PFS), celkového přežití (overall survival – OS), navíc došlo ke zvýšení počtu odpovědí na léčbu (response rate – RR). Léky této skupiny můžeme zjednodušeně rozdělit do dvou podskupin, v první máme inhibitory různých kináz receptorů související s drahou vaskulárního endotelového růstového faktoru (vascular endothelial growth factor – VEGF), ve druhé podskupině pak jsou tzv. mTOR inhibitory (mammalian target of rapamycin). Ukazuje se, že > 80 % pacientů se sporadickým RCC má přítomnou dysfunkci genu Von-Hippel Lindau (VHL), nejčastěji se jedná o poruchu způsobenou určitou mutací vlastního genu či hypermetylací jeho promotoru (epigenetická změna). Pokud jsou proteiny VHL nefunkční, nedochází k degradaci hypoxii indukovaného faktoru 1- α (hypoxia-inducible factor 1- α – HIF-1 α) v proteazomu. HIF reguluje expresi genů účastnících se procesu angiogeneze, buněčného metabolismu, proliferace, signalizace, chemotaxe či apoptózy. Jedná se především o geny VEGF, rodiny destičkového

růstového faktoru (platelet-derived growth factor – PDGF) a rodiny transformujícího růstového faktoru (transforming growth factor – TGF) [2]. Prokázalo se též, že inaktivace VHL genu způsobuje zvýšenou expresi genů MET a AXL. Zvýšené hladiny proteinu MET pak nacházíme u pacientů ve špatné prognostické skupině dle MSKCC 2002, ale též k ní dochází pod vlivem dlouhodobé léčby sunitinibem (může tak být důvodem sekundární rezistence na tento lék), podobné výsledky platí i pro zvýšenou expresi genu AXL [3,4]. Ligandem proteinu MET je hepatocytární růstový faktor (hepatocyte growth factor – HGF), zvýšená aktivita MET vede k supresi apoptózy, zvýšenému nádorovému růstu, akceleraci angiogeneze, invazivitě a metastazování [5]. Ligandem proteinu AXL je Gas6, po jejich vazbě dochází k urychlení buněčného dělení a supresi apoptózy [6]. I proteinová kináza mTOR má velmi důležitou roli v procesech buněčného růstu, proliferace, angiogeneze a apoptózy. Pokud je nadměrně exprimována či stimulována, může dojít k akceleraci karcinogeneze. Pomocí temsirolimu či everolimu dochází k inhibici této serin-threoninové kinázy [7].

Do druhé skupiny léčiv (moderní imunoterapie, tzv. checkpoint inhibitory) řadíme především anti-PD-1/-L1 (programmed death – PD) protilátky a anti-CTLA-4 protilátky (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 – CTLA-4). Vývojově starší anti-CTLA-4 protilátky jsou založené na principu inhibice receptoru CTLA-4. Receptor CTLA-4 po navázání ligandů CD80 a CD86 negativně ovlivňuje funkci T lymfocytů v interakci s antigeny nádorů či normálních tkání předkládaných dendritickými buňkami imunitního systému. Je-li však tento receptor zablokován léčebnou protilátkou (nejčastěji ipilimumab), dochází k odblokování imunitní odpovědi [8]. Anti-PD-1/-L1 protilátky se vážou na receptor či ligand receptoru PD-1, resp. PD-L1. Za normálních okolností interakce mezi receptorem PD-1 a jeho ligandem (PD-L1 a PD-L2) tlumí imunitní odpověď na různé antigeny (např. mikrobiální nebo nádorové). PD-1 receptor je exprimován na aktivovaných T lymfocytech, ale i na B lymfocytech, dendritic-

kých buňkách a makrofázích. Nádorové buňky produkující PD-L1 ligand dokážou tedy velmi účinně tlumit odpověď cytotoxických T lymfocytů na reakci vůči sobě samým [9].

Ukazuje se, že i cílená terapie má určitý imunomodulační efekt. Data jsou zatím rozporuplná, i když se u kombinace s anti-CTLA-4 a anti-PD-1/-L1 protilátkami předpokládá synergistický efekt. Bylo prokázáno, že stromální buňky RCC jsou velmi důležitým zdrojem VEGF, který se pak podílí přímo či nepřímo na produkci dalších cytokinů způsobujících imunopresi nádorového mikroprostředí. Vysoké hladiny VEGF působí inhibici maturace dendritických buněk, indukci apoptózy CD8⁺ T lymfocytů a indukci aktivity T regulačních lymfocytů. VEGF se dále podílí na diferenciaci tumorem asociovaných makrofágů, které cestou zvýšené produkce IL-10 a zpětně VEGF akcentují angiogenezi a pronádorovou imunomodulaci (immune editing). Dále vysoké hladiny VEGF způsobují maturaci myeloidních supresorových buněk, které zhoršují funkci efektorových T lymfocytů a zvyšují aktivitu T regulačních buněk (regulační T lymfocyty s především imunopresivním a proangiogenním vlivem). Tyrozinkinázové inhibitory (tyrosine kinase inhibitors – TKI) a mTOR inhibitory cestou zablokování funkce receptoru pro VEGF tyto nežádoucí děje inhibují. Sunitinib redukuje počty myeloidních supresorových buněk, při léčbě TKI dochází ke zvýšené citlivosti nádorových buněk na působení NK buněk (natural killers) a snižují se počty T regulačních buněk, moduluje se též aktivita a efektivita T buněk. Rozdíly mezi jednotlivými TKI jsou zřejmě způsobeny selektivní aktivitou ke kinázám FLT3 (fms-related tyrosine kinase 3) a c-kit [10].

V současné době máme v ČR standardně k dispozici k 1. linii léčby pazopanib, sunitinib a bevacizumab (s IFN- α) pro pacienty v dobré a střední prognostické skupině dle MSKCC [11]. Pacientům ve špatné prognostické skupině můžeme nabídnout temsirolimus. Ve 2. linii pak používáme everolimus či axitinib, velmi nadějný kabozantinib (inhibitor jak VEGF dráhy, tak dráhy MET a AXL) zatím čeká na úhradu z veřejného pojiš-

tění. Ve 3. linii pak pacienty léčíme everolimem, kabozantinib zatím v této indikaci nemá úhradu [12]. Nivolumab je anti-PD-1 protilátka, který podobně jako kabozantinib stále čeká na úhradu z veřejného zdravotního pojištění. Předpokládá se, že bude hrazen ve 2. nebo 3. linii paliativní léčby mRCC po selhání inhibitorů VEGF či mTOR [12].

V tomto přehledu se budeme věnovat nejnovějším výsledkům studií samotné imunoterapie (vakcíny, checkpoint inhibitory), ale krátce uvedeme i výsledky studií kombinujících imunoterapii a cílenou terapii u pacientů s mRCC. Pro doplnění jen zmiňujeme, že již probíhají studie fáze III s moderní imunoterapií v adjuvantní nebo neoadjuvantní indikaci (např. NCT03024996, NCT03055013).

Cytokiny

Cytokiny byly ještě před 10 lety běžně užívanými preparáty u pacientů s mRCC, ovšem s nejistými výsledky. Jednalo se především o IFN- α a IL-2. Samotný IFN- α dosáhl RR okolo 10–15 %, u pacientů se světlobuněčným RCC (clear cell renal cell carcinoma – CCRCC), po nefrektomii a jen s plicními metastázami to mohlo být až 30–37 %. PFS se však pohyboval okolo 5 měsíců a OS pak mezi 10 a 13 měsíci [11]. V současné době se léčba samotným IFN- α považuje za obsolentní, své uplatnění však nachází u kombinací s jinými preparáty (např. s bevacizumabem). IL-2 se podával v různých aplikačních formách (např. i inhalačně), v nízkých dávkách, však s efektem podobným jako u IFN- α . Jiná je situace u vysokodávkovaného IL-2 (high-dose IL-2 – HD), kde dochází přibližně u 5–10 % pacientů k dlouhotrvajícím odpovědím, např. pacienti s CR či částečnou odpovědí (partial response – PR) měli medián přežití bez relapsu (relaps-free survival – RFS) až 54 měsíců, RR se pak pohybuje okolo 15 %. Vysoká toxicita, cena této léčby, nutnost podávání za monitorace na JIP však prakticky znemožnily podávání této léčby v klinické praxi [13]. Na druhou stranu v roce 2015 publikoval McDermott prospektivní studii zkoumající efekt HD-IL-2 u předem vybraných pacientů s mRCC (jen s CCRCC a vysokou expresí karbonické anhydrázy-9), RR byl

25 %, medián OS pak 42,8 měsíce a PFS 4,2 měsíce [14]. Jen krátce se zmíníme o léčbě kombinující IFN- α s IL-2 a 5-flourouracilem (někdy navíc ještě přidány retinoidy, režim dle Atzpodienu). Tato kombinace se běžně používala do roku 2006 i v ČR, byla taktéž toxická, dle autora režimu se však RR pohybovala mezi 25 a 30 %, medián OS byl přes 20 měsíců, pravděpodobnost 2, 5 a 13letého přežití byla 45, 16 a 9 % [15].

Vakcíny s protinádorovým účinkem

Vzhledem k výše zmíněným imunogenním vlastnostem RCC se předpokládá i možný benefit z léčby protinádorovými vakcínami navozujícími specifickou imunitu. Výhodou je většinou nízká toxicita, léčebné efekty však zatím zůstávají za očekáváním.

Na tomto místě popíšeme studie dvou vakcín, první je IMA901. Tato vakcína je složena z devíti peptidů asociovaných s tumorem prezentovaných s HLA I. třídy (human leukocyte antigen) a jednoho peptidu prezentovaného s HLA II. třídy, které jsou více exprimovány na povrchu buněk RCC. Ve studii fáze III (IMPRINT) se podávala tato vakcína společně s granulocyty a makrofágy stimulujícím faktorem (GM-CSF), cyklofosfamidem a sunitinibem nepředléčeným pacientům s mRCC, v druhém rameni pacienti dostávali samotný sunitinib. Medián OS nebyl v rameni se sunitinibem dosažen během follow-up, v kombinaci to bylo 33,17 měsíce (HR 1,34; 95% CI 0,96–1,86; $p = 0,087$). Tato studie tedy neprokázala benefit vakcíny na OS v kombinaci se sunitinibem [16]. Druhou vakcínou je pak AGS-003, která je odlišná od IMA901. Jedná se o dendritické buňky pacienta získané leukaferézou, do nichž se ex vivo inkorporují nádorové RNA (z pacientova nádoru) a syntetická RNA ligandu CD40. Při intradermální aplikaci vakcíny dochází k prezentaci pacientových nádorově specifických antigenů v asociaci s HLA I. třídy T lymfocytům ve spádové lymfatické uzlině, navíc kostimulační CD40 ligandy pak vazbou na receptory na povrchu CD8+ lymfocytů indukují produkci IL-12, který má další imunogenní efekt. Nadějně výsledky přinesla studie fáze II, kde byli touto vakcínou (v kombi-

naci se sunitinibem) léčeni nepředléčení pacienti s mRCC ve střední nebo špatné prognostické skupině dle MSKCC 2002. Mediány PFS a OS byly v celé studiové skupině 11,2 a 30,2 měsíce. Kontrola onemocnění (CR + PR + SD) byla 62 % (CR 0 %, PR 43 %), 52 % pacientů žilo déle než 30 měsíců a 24 % pacientů pak bylo na živu > 5 let od vstupu do studie [17]. Studie fáze III s touto vakcínou (celkem bylo zařazeno 462 pacientů) však byla předčasně ukončena nezávislou komisí, neprokázal se totiž léčebný přínos vakcíny (ADAPT, NCT01582672).

Nivolumab

Nivolumab je humánní protilátka proti receptoru PD-1. Vynikající výsledky tohoto léku ze studií fáze I a II vedly k provedení studie fáze III (CheckMate 025), ve které došlo ke srovnání nivolumabu a everolimu u pacientů s mRCC v rámci 2. nebo 3. linie léčby. Pacienti byli předléčení VEGF inhibitory, dávka nivolumabu byla 3 mg/kg à 14 dní (410 pacientů), everolimu pak 10 mg/denně (411 pacientů). Stratifikace pacientů proběhla dle prognostických skupin dle MSKCC (2004), geografického původu a počtu předchozích linií léčby. Primárním cílem bylo OS, sekundárními cíli pak PFS, RR, bezpečnost a vztah mezi expresí PD-L1 a OS. OS v rámci 26měsíčního follow-up v rameni s nivolumabem bylo 26 měsíců, v rameni s everolimem pak 19,7 měsíce (HR 0,73; 95% CI 0,61–0,88; $p = 0,0006$), mediány PFS se nelišily (4,6 u nivolumabu vs. 4,4 měsíce u everolimu; HR 0,88; 95% CI 0,75–1,03; $p = 0,11$). RR byl statisticky signifikantně vyšší u nivolumabu (25 %) než u everolimu (5 %) (HR 5,98; 95% CI 3,68–9,72; $p < 0,001$). Neprokázala se souvislost mezi OS a expresí PD-L1. Taktéž toxicita byla nižší v rameni s nivolumabem vs. everolimem, toxicita stupně 3 + 4 se vyskytla u 19 % vs. 37 % pacientů [18]. V roce 2016 byla na konferenci ASCO prezentována data o přežití pacientů léčených i přes radiologickou progresi (celkem 153 pacientů). Prokázalo se, že medián OS pacientů léčených i přes progresi onemocnění je signifikantně delší než u pacientů neléčených přes progresi onemocnění – 28,1 vs. 15 měsíců (HR 0,41; 95% CI 0,29–0,57; $p < 0,001$). Navíc 50 % pacientů léče-

Tab. 1 RR studie CheckMate 016.

Léčebná odpověď	Ramena studie počet pt (%)	
	N311 (47 pt)	N113 (47 pt)
RR	19 (40,4)	19 (40,4)
95% CI	26,4–55,7	26,4–55,7
CR	5 (10,6)	0 (0,0)
PR	14 (29,8)	19 (40,4)
SD	19 (40,4)	17 (36,2)
PD	8 (17,0)	7 (17,0)
Neurčeno	1 (2,1)	3 (6,4)

CR – kompletní odpověď, RR – počet odpovědí na léčbu, PR – částečná odpověď, SD – stabilní nemoc, PD – progresse

ných i přes progresi onemocnění dosáhlo při dalších přeshetřích regrese, u 14 % pacientů to bylo $\geq 30\%$ zmenšení onemocnění [19]. Pravděpodobnost 1- a 2letého přežití pacientů ve studii CheckMate 025 je 76 % a 52 % (u everolimu 67 % a 42 %). Nivolumab je účinný napříč rizikovými skupinami pacientů, i když statisticky významný rozdíl v OS u nivolumabu ve srovnání s everolimem byl přítomen jen ve skupině pacientů se špatnou prognózou (mediány OS u nivolumabu a everolimu – 15,3 a 7,9 měsíce), v dobré (nedosaženo a 29 měsíců) a střední (21,8 a 18,4 měsíce) prognostické skupině nebyly rozdíly v OS statisticky významné, bez ohledu na předlécenost či místa metastáz [20]. V roce 2017 na ASCO konferenci skupina italských autorů prezentovala data přežití pacientů léčených nivolumabem v rámci expanded access program (EAP) – jednalo se o 389 pacientů, u 80 pacientů byl nivolumab podán v rámci 2. linie léčby, v rámci 3. a 4. linie pak nivolumab dostalo 137 a 170 pacientů. RR byl 22 % (téměř vše PR, jen 2 pacienti měli CR), u 31 % pacientů došlo ke stabilizaci onemocnění (stable disease – SD), 100 pacientů pokračovalo v léčbě i přes progresi onemocnění (25 pacientů mělo pak následně z léčby benefit – 6 pacientů dosáhlo následně PR, 19 pacientů SD). Medián PFS byl 4,6 měsíce, v rámci follow-up 9,2 měsíce byla pravděpodobnost 6- a 9měsíčního OS 80 % a 73 %, medián OS zatím nebyl dosažen. Opět bylo konstatováno, že z léčby

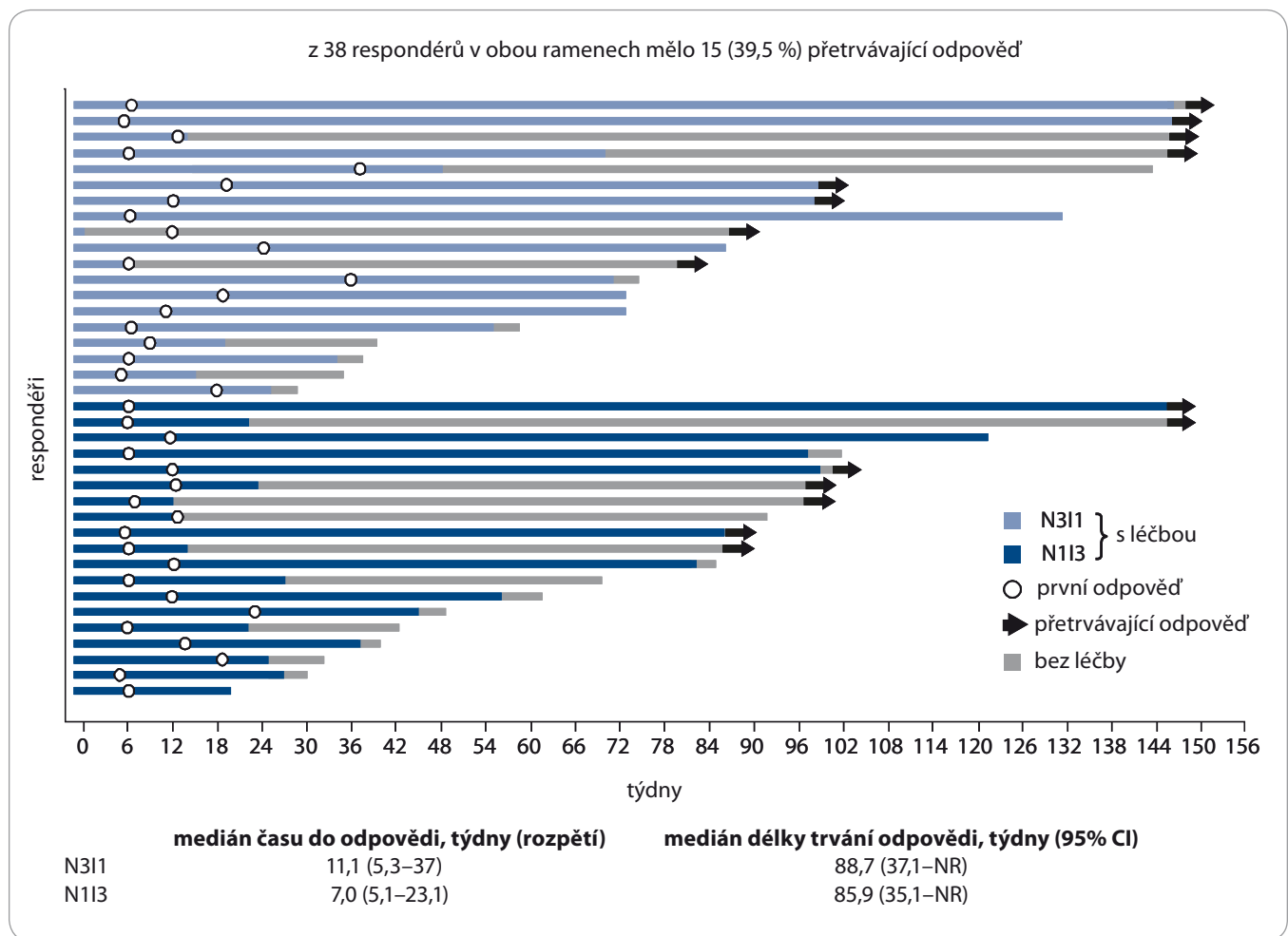
nivolumabem benefitují pacienti napříč různými rizikovými skupinami i pacienti s mozkovými anebo kostními metastázami, s nesvětlobuněčnou histologií a bez ohledu na linii léčby či vyšší věk (≥ 75 let). Nejčastějšími nežádoucími účinky (adverse events – AE) byly únava, teplota a anorexie, toxicita stupně 3 + 4 byla zaznamenána jen u 7 % pacientů, nedošlo k žádnému úmrtí v souvislosti s léčbou [21].

Ipilimumab

Tato protilátka proti CTLA-4 receptoru přinesla průlom v léčbě diseminovaného MM. U pacientů s mRCC se také zkoušela, ve studii fáze II však byl RR při „plné“ dávce 3 mg/kg jen přibližně 10 %, u dávky 3 mg/kg s následnou dávkou 1 mg/kg pak PR dosáhl jen jeden pacient z celkem 21 pacientů. Pokud pacienti měli imunitně podmíněné nežádoucí účinky (immune-related adverse events – irAE), byla i větší pravděpodobnost vyššího RR (s irAE byl RR 30 %, bez irAE 0 %) [22]. Jiná je situace u kombinace ipilimumab + nivolumab, která bude zmíněna níže. Pro přehlednost ještě zmíníme jinou anti-CTLA-4 protilátku – tremelimumab, který se ve studii fáze I zkoušel v kombinaci se sunitinibem u pacientů s mRCC. Studie však byla předčasně zastavena pro časně vyskyty renálních selhání, RR však byl až 43 % [23]. Nově se zkouší tremelimumab v neoadjuvančním podání v kombinaci s anti-PD-L1 protilátkou – durvalumabem (studie fáze I, NCT02762006).

Kombinace nivolumab + ipilimumab

Kombinace anti-CTLA-4 protilátky s anti-PD-1 protilátkou představuje racionální snahu o ovlivnění imunitní odpovědi na různé úrovni. Poměrně nedávno prezentoval Hammers et al výsledky studie fáze I (CheckMate 016), šlo poměrně o složitou studii, kde se různě kombinoval nivolumab + ipilimumab v různých dávkách, kromě toho se zde ještě zkoušela kombinace nivolumab + TKI (pazopanib nebo sunitinib). Pacienti s předléceným či nepředléceným mRCC dostávali nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg (N311), nebo nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg (N113) anebo nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg – první čtyři cykly à 3 týdny, poté pokračovali již jen v monoterapii nivolumabem 3 mg/kg à 2 týdny do progresse onemocnění či toxicity. Dlužno podotknout, že rameno s kombinací nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg bylo předčasně uzavřeno pro toxicitu. Primárním cílem studie byla bezpečnost, sekundárními cíli pak RR, nejlepší léčebná odpověď (best overall response – BOR) (dle RECIST 1.1), trvání léčebné odpovědi (duration of response – DOR), doba do odpovědi a PFS. V rameni N311 bylo celkem 25 nepředlécených pacientů, v rameni N113 pak 21 pacientů. S léčbou spojené AE všech stupňů toxicity nastaly u 93,6 % studiových pacientů, z toho stupně 3 + 4 se vyskytly u 50 % pacientů. V rameni N311 se s léčbou spojená toxicita všech stupňů, resp. stupně 3 + 4, objevila zatím u 91,5 % pacientů (nejčastěji únava, kožní toxicita), resp. 38,3 % pacientů (elevace lipáz, hepatotoxicita), v rameni s N113 to bylo u 95,7 % pacientů (únava, kožní toxicita), resp. 61,7 % (elevace lipáz, gastrointestinální toxicita – průjem). Pokud se hodnotily závažné, s léčbou spojené AE všech stupňů (SAEs), v rameni N311 se vyskytly u 23,4 % pacientů (nejčastěji průjem a pyrexie), z toho stupně 3 + 4 byly přítomny u 19,1 % (průjem 4,3 % pacientů), v rameni N113 to pak bylo u 34 % pacientů, nejčastěji kolitida, průjem, hepatopatie (vše stupně 3 + 4, kromě jediného pacienta s průměrem stupně 2). Ze studiové populace pacientů dostalo



Graf 1. Doba trvání léčebné odpovědi ve studii CheckMate 016 [9].

NR – nedosaženo

61,7 % pacientů v rameni N3I1 imuno-modulační léčbu (nejčastěji kortikoidy) ke zvládnutí AE, v rameni N1I3 to bylo 83 % pacientů. V rámci mediánu follow-up 22,3 měsíce pak RR byly v obou ramenech 40,4 %, kontroly onemocnění (to je CR + PR + SD – DCR) byly 80,8 %, resp. 76,6 %. Pravděpodobnost 2letého OS byla v rameni N3I1, resp. N1I3, 67,3 %, resp. 69,6 %, pokračující odpovědi pak jsou přítomny u 42,1 %, resp. 36,8 % pacientů (tab. 1, graf 1). Mediány PFS jsou v rameni s N3I1 7,7 měsíce, u N1I3 9,4 měsíce [9].

S napětím pak očekáváme výsledky studie fáze III srovnávající kombinaci nivolumab + ipilimumab vs. sunitinib (CheckMate 214, NCT02231749), jejíž první výsledky budou zveřejněny ke konci roku 2017 či začátkem roku 2018.

Kombinace bevacizumab + atezolizumab

Bevacizumab je humanizovaná protilátka proti VEGF, atezolizumab je humanizovaná protilátka proti PD-L1 ligandu. Bevacizumab je indikován u pacientů s mRCC v rámci 1. linie léčby v kombinaci s IFN- α . Dle našeho názoru se jedná o přinejmenším stejně účinnou léčbu v porovnání s TKI (sunitinib, pazopanib) používanými v rámci 1. linie. Cena této léčby v porovnání s jinými TKI a nutnost intravenózního podávání bevacizumabu (resp. podkožního u IFN- α) jsou příčinami omezené indikace. O imunogenním efektu bevacizumabu (resp. inhibitorych VEGF kaskády) jsme se již zmínili v úvodu, zde jen doplníme, že bevacizumab zvyšuje počty periferních CD8+ T lymfocytů, intratumorových CD8+ T lymfocytů i Th1 lymfocytů a dále zvyšuje

produkci IL-2 [24]. Společně s anti-PD-L1 protilátkou tak představují kombinaci, kdy kromě zablokování dráhy VEGF očekáváme též augmentaci protinádorové imunitní odpovědi. Ve studii fáze II (IMMOTION 150) došlo ke srovnání atezolizumabu v monoterapii (1 200 mg à 3 týdny) vs. atezolizumab (1 200 mg à 3 týdny) + bevacizumab (15 mg/kg à 3 týdny) vs. sunitinib (50 mg denně, režim 4 + 2) u 305 nepředléčených pacientů s mRCC. V roce 2017 byla publikována data v mediánu follow-up 20,7 měsíce. Mediány PFS byly u kombinace atezolizumab + bevacizumab vs. sunitinib 11,7 vs. 8,4 měsíce (HR 1,00; 95% CI 0,69–1,45; $p = 0,982$ – tedy statisticky nevýznamný rozdíl), RR 32 vs. 29 %. U pacientů s expresí PD-L1 ≥ 1 % pak byly mediány PFS 14,7 vs. 7,8 měsíce (HR 0,64; 95% CI 0,38–1,08; $p = 0,095$, tedy opět

statisticky nevýznamný rozdíl), RR 46 vs. 27 %. Při srovnání pacientů s expresí PD-L1 ≥ 10 % bylo HR pro PFS v ramelech s kombinací bevacizumab + atezolizumab vs. sunitinib 0,23. Toxicita stupně 3 + 4 byla v rameni s kombinací atezolizumab + bevacizumab přítomna u 63 % pacientů (proteinurie, průjmy). Crossover je v této studii dovolen (78 % pacientů se sunitinibem již dostalo atezolizumab + bevacizumab) [25]. Kombinace atezolizumab + bevacizumab vs. sunitinib je nyní zkoumána ve studii fáze III u nepředlčených pacientů s mRCC (IMMOTION 151, NCT02420821).

Kombinace bevacizumab + pembrolizumab

Pembrolizumab je humanizovaná protilátka proti PD-1 receptoru, který se nyní zkouší jak v monoterapii (KEYNOTE 427, NCT02853344), tak i v kombinaci s různými léky u pacientů s mRCC. Ve studii fáze Ib se podávala kombinace bevacizumab + pembrolizumab předlčeným pacientům s mRCC, zatím zde nebyla zaznamenána toxicita stupně 3 nebo 4, RR byl 71 % [26]. Nyní probíhá studie fáze II se stejnou kombinací léků (bevacizumab 15 mg/kg + pembrolizumab 200 mg à 3 týdny, NCT02348008).

Kombinace nivolumab + pazopanib/sunitinib

Standardně používané léky v 1. linii byly zkoušeny ve studii fáze I u předlčených pacientů s mRCC v kombinaci s nivolumabem. Dávky nivolumabu byly 2 mg/kg (s eskalací na 5 mg/kg), sunitinib byl podáván ve vstupní dávce 50 mg (režim 4 + 2) a pazopanib v dávce 800 mg. Rameno s pazopanibem muselo být předčasně zastaveno pro jaterní toxicitu. Nicméně RR v rameni se sunitinibem, resp. pazopanibem byl 52, resp. 45 %, SD pak byla zaznamenána u 35 %, resp. 33 % pacientů. Toxicita stupně 3 + 4 byla zaznamenána u 73 % pacientů se sunitinibem (elevace ALT, hypertenze), resp. u 60 % v rameni s pazopanibem (elevace ALT/AST, únava). Je třeba podotknout, že autoři studie nyní testují podobnou studii s nižší dávkou pazopanibu [27]. Pro úplnost jen uvedeme, že byla též testována kombinace pazopanib (v různých dávkách, studie fáze I/II) + pembrolizumab u pacientů s mRCC – i přes po-

vzbudivé výsledky v počtu odpovědí docházelo i v této studii k závažným AE (hepatotoxicita), které zřejmě neumožní další testování pazopanibu v kombinaci s checkpoint inhibitory v budoucnu [28].

Kombinace axitinib + pembrolizumab/avelumab

Axitinib je TKI druhé generace užívaný u pacientů s mRCC ve 2. linii paliativní léčby. Kombinace axitinib + pembrolizumab (axitinib 5 mg 2× denně, pembrolizumab 2 mg/kg à 3 týdny) byla testována ve studii fáze I u 52 nepředlčených pacientů s mRCC. Kompletní remise byla dosažena u 5,8 % pacientů, PR mělo 65,4 % pacientů, SD pak 19,2 % pacientů, kontrola onemocnění byla tedy přibližně 90 %. Nejčastějšími AE všech stupňů byly průjem (80,8 % pacientů), únava (76,9 % pacientů) a chrapot (76,9 % pacientů), z AE stupně 3 se nejčastěji vyskytly hypertenze (17,3 % pacientů), průjem (9,6 % pacientů) a únava (5,8 % pacientů). Při zohlednění irAE měli pacienti nejčastěji průjem – 26,9 % pacientů (stupeň 3 – 7,7 % pacientů) a elevaci ALT – 13,5 % pacientů (stupeň 3 – 3,8 % pacientů). Jen dva pacienti měli toxicitu stupně 4 (hyperurikemie a dušnost), úmrtí související s léčbou nebylo ve studii zaznamenáno. Léčbu muselo přerušit jen devět pacientů z důvodů AE léčby, nebyl pozorován výraznější nárůst hepatopatie [29]. V současné době probíhá studie fáze III porovnávající účinnost sunitinibu vs. kombinace axitinib + pembrolizumab u nepředlčených pacientů s mRCC (KEYNOTE-426, NCT02853331).

Ve druhé studii fáze I byl axitinib kombinován s avelumabem (humánní anti-PD-L1 protilátka) – studie JAVELIN Renal 100 (NCT02493751). Do studie bylo zařazeno 55 nepředlčených pacientů s mRCC (axitinib 5 mg 2× denně, avelumab 10 mg/kg à 2 týdny). Na ASCO 2017 byly prezentovány předběžné výsledky studie – CR byla dosažena u 5,5 % pacientů, PR u 52,7 % pacientů, SD pak u 20 % pacientů, progresse onemocnění byla přítomna u 18,2 % pacientů (odpověď u dvou pacientů nebylo možné zhodnotit). Tedy kontroly onemocnění dosáhlo 78,2 % pacientů. Odpo-

vědi jsou opět dlouhodobé, zvýšená exprese PD-L1 ≥ 1 % nebo ≥ 5 % nemá vliv na počet odpovědí. Nejčastějšími AE byly průjem (všechny stupně 56,4 % pacientů, stupeň 3 – 3,6 % pacientů) a hypertenze (všechny stupně 47,3 % pacientů, stupeň 3 – 29,1 % pacientů). Toxicitu stupně 4 mělo 9,1 % pacientů, nejčastěji se jednalo o elevace lipáz (5,5 % pacientů), jeden pacient zemřel na myokarditidu. Z irAE (všechny stupně – 30,9 % pacientů) byla nejčastější porucha štítné žlázy (21,8 % pacientů), vyrážka (5,5 % pacientů) a hepatopatie (3,6 % pacientů), stupeň 3 toxicity byl zaznamenán u 5,5 % pacientů (nejčastěji hepatopatie), žádný pacient neměl toxicitu stupně 4, již zmíněná myokarditida s úmrtím se taktéž považuje za irAE [30]. Na základě těchto dat nyní taktéž probíhá studie fáze III, srovnává se sunitinib s kombinací avelumab + axitinib (JAVELIN Renal 101, NCT02684006).

Další kombinace

Velmi nadějně se jeví též studie kombinující kabozantinib + nivolumab s/bez ipilimumabu (NCT02496208), dále lenvatinib + pembrolizumab. Lenvatinib + pembrolizumab ve studii fáze Ib/II dosáhly u pacientů s předlčeným mRCC 100% kontroly onemocnění, z toho 50 % pacientů mělo PR [31]. Nyní běží studie fáze III testující kombinaci lenvatinib + pembrolizumab vs. sunitinib vs. lenvatinib + everolimus u nepředlčených pacientů s mRCC (NCT02811861). Konečně poslední kombinací, kterou bychom chtěli představit, je pembrolizumab + ipilimumab (studie fáze I, KEYNOTE-029). Výzkum probíhá u předlčených pacientů s mRCC (pembrolizumab 2 mg/kg à 3 týdny – 1 dávka, ipilimumab 1 mg/kg à 3 týdny – 4 dávky) ve studii fáze I. Do studie bylo zařazeno 10 pacientů, 2 pacienti měli PR, 3 pak SD. S léčbou spojené AE všech stupňů se vyskytly u 7 pacientů, z toho stupně 3 + 4 byly přítomny u 5 pacientů (elevace lipáz). Medián DOR zatím nebyl dosažen [32].

Závěr

V tomto stručném přehledu jsme se pokusili nastínit, jak dynamicky se rozvíjí

léčba imunoterapií u pacientů s mRCC. Po 10 letech od příchodu TKI jsme svědky nástupu další vysoce účinné terapie. Dochází k vývoji nových checkpoint inhibitorů, zkouší se kombinace s mnoha TKI v různě složitých schématech. Bude zcela jistě nutné (už kvůli finanční nákladnosti, resp. neúnosnosti) pacienty stratifikovat (často zkoumaná exprese PD-L1 zatím nepřináší očekávané výsledky), nalezení prediktivních faktorů se stává nutností. Podobně jako u pacientů s MM stojíme před řadou otázek, např.:

1. Je lepší podávat konkomitantní léčbu imunoterapií s TKI, nebo je lepší léčba sekvenční?
2. Jak léčit starší pacienty, kteří nám přibývají?
3. Co pacienti s mozkovými metastázami?
4. Má stále ještě smysl provádět paliativní nefrektomii nebo metastazektomie?
5. Pokud ano, kdy?
6. Má smysl provádět jiné lokální paliativní metody – radioterapii, kryoterapii (abskopální efekt)?
7. Má smysl adjuvantní léčba imunoterapií?
8. Co pacienti s nesvětlobuněčným mRCC?

Podobných otázek by se jistě našlo více, na řadu z nich snad odpoví právě probíhající studie, jejichž výsledky s napětím očekáváme.

Literatura

1. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. Masarykova univerzita [online]. Dostupné z: <http://www.svod.cz>.
2. Ke Q, Costa M. Hypoxia-Inducible Factor-1(HIF-1). *Mol Pharmacol* 2006; 70(5): 1469–1480. doi: 10.1124/mol.106.027029.
3. Gibney GT, Aziz SA, Camp RL et al. c-Met is a prognostic marker and potential therapeutic target in clear cell renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2013; 24(2): 343–349. doi: 10.1093/annonc/mds463.
4. Gustafsson A, Fritz HKM, Dahlbäck B. Gas6-Axl signaling in presence of Sunitinib is enhanced, diversified and sustained in renal tumor cells, resulting in tumor-progressive advantages. *Exp Cell Res* 2017; 355(1): 47–56. doi: 10.1016/j.yexcr.2017.03.040.
5. Graveel CR, Tolbert D, Vande Woude GF. MET: a critical player in tumorigenesis and therapeutic target. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2013; 5(7): a009209. doi: 10.1101/cshperspect.a009209.
6. Zhou L, Liu XD, Sun M et al. Targeting MET and AXL overcomes resistance to sunitinib therapy in renal cell carcinoma. *Oncogene* 2016; 35(21): 2687–2697.
7. Študentová H, Melichar B. Nový mechanismus v léčbě karcinomu ledviny: m-TOR – nová cílová struktura. *Onkologie* 2010; 4(3): 185–188.
8. Hahn AW, Gill DM, Pal SK et al. The future of immune checkpoint cancer therapy after PD-1 and CTLA-4. *Immunotherapy* 2017; 9(8): 681–692. doi: 10.2127/imt-2017-0024.
9. Hammers HJ, Plimack ER, Infante JR et al. Safety and Efficacy of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma: The CheckMate 016 Study. *J Clin Oncol* 2017; JCO2016721985. doi: 10.1200/JCO.2016.72.1985.
10. Santoni M, Berardi R, Amantini C et al. Role of natural and adaptive immunity in renal cell carcinoma response to VEGFR-TKIs and mTOR inhibitor. *Int J Cancer* 2014; 134(12): 2772–2777. doi: 10.1002/ijc.28503.
11. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20(1): 289–296. doi: 10.1200/JCO.2002.20.1.289.
12. Vyzula R, Adámková Krákorová D, Arenberger P (eds). *Zhoubný novotvar ledviny (C64)*. In: *Modrá kniha České onkologické společnosti*. 23. aktualizace. Brno: Masarykův onkologický ústav 2017: 116–119.
13. McDermott DF, Regan MM, Clark JI et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23(1): 133–141. doi: 10.1200/JCO.2005.03.206.
14. McDermott DF, Cheng SC, Signoretti S et al. The high-dose aldesleukin „select” trial: a trial to prospectively validate predictive models of response to treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2015; 21(3): 561–568. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1520.
15. Atzpodien J, Hoffmann R, Franke M et al. Thirteen-year, long-term efficacy of interferon 2alpha and interleukin 2-based home therapy in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 2002; 95(5): 1045–1050. doi: 10.1002/cncr.10783.
16. Rini BI, Stenzl A, Zdrojowy R et al. IMA901, a multipptide cancer vaccine, plus sunitinib versus sunitinib alone, as first-line therapy for advanced or metastatic renal cell carcinoma (IMPRINT): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(11): 1599–1611. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30408-9.
17. Amin A, Dudek AZ, Logan TF et al. Survival with AGS-003, an autologous dendritic cell-based immunotherapy, in combination with sunitinib in unfavorable risk patients with advanced renal cell carcinoma (RCC): Phase 2 study results. *J Immunother Cancer* 2015; 3: 14. doi: 10.1186/s40425-015-0055-3.
18. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373(19): 1803–1813. doi: 10.1056/NEJMoa1510665.
19. Escudier BJ, Motzer RJ, Sharma P et al. Treatment beyond progression with nivolumab (nivo) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC) in the phase III CheckMate 025 study. *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl 15): abstr. 4509.
20. Escudier B, Sharma P, McDermott DF et al. CheckMate 025 Randomized Phase 3 Study: Outcomes by Key Baseline Factors and Prior Therapy for Nivolumab Versus Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* 2017; pii: S0302-2838(17)30099-4. doi: 10.1016/j.eururo.2017.02.010.
21. Giorgi D, Scagliarini S, Basso U et al. Safety and efficacy of nivolumab for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Real world data from an Italian expanded access program (EAP). *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl 15): abstr. 4577.
22. Yang JC, Hughes M, Kammula U et al. Ipilimumab (anti-CTLA4 antibody) causes regression of metastatic renal cell cancer associated with enteritis and hypophysitis. *J Immunother* 2007; 30(8): 825–830. doi: 10.1097/JCI.0b013e318156e47e.
23. Rini BI, Stein M, Shannon P et al. Phase 1 dose-escalation trial of tremelimumab plus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2011; 117(4): 758–767. doi: 10.1002/cncr.25639.
24. Wallin JJ, Bendell JC, Funke R et al. Atezolizumab in combination with bevacizumab enhances antigen-specific T-cell migration in metastatic renal cell carcinoma. *Nat Commun* 2016; 7: 12624. doi: 10.1038/ncomms12624.
25. McDermott DF, Atkins MB, Motzer RJ et al. A phase II study of atezolizumab (atezo) with or without bevacizumab (bev) versus sunitinib (sun) in untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients (pts). *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl 6): abstr. 431.
26. Dudek AZ, Sica RA, Sidani A et al. Phase Ib study of pembrolizumab in combination with bevacizumab for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: big ten cancer research consortium BTCRC-GU14-003. *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl 2): abstr. 559.
27. Amin A, Plimack ER, Infante JR et al. Nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) in combination with sunitinib or pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014; 32 (Suppl 5): abstr. 5010.
28. Chowdhury S, McDermott DF, Voss MH et al. A phase I/II study to assess the safety and efficacy of pazopanib (PAZ) and pembrolizumab (PEM) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl): abstr. 4506.
29. Atkins MB, Plimack ER, Puzanov I et al. Axitinib in combination with pembrolizumab in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC): Preliminary safety and efficacy results. *Ann Oncol* 2016; 27 (Suppl 6): 266–295. doi: 10.1093/annonc/mdw373.01.
30. Choueiri TK, Larkin J, Oya M et al. First-line avelumab + axitinib therapy in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC): Results from a phase Ib trial. *Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl): abstr. 4504.
31. Taylor M, Dutkus CE, Schmidt E et al. A phase 1b trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEM) in patients with selected solid tumors. *Ann Oncol* 2016; 27(6): 266–295. doi: 10.1093/annonc/mdw373.04.
32. Choueiri TK, Hodi FS, Thompson JA et al. Pembrolizumab (pembro) plus low-dose ipilimumab (ipi) for patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (RCC): Phase 1 KEYNOTE-029 study. *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl 6): abstr. 510.

Imunoterapie nádorů dolní části trávicí trubice

Immunotherapy of Colorectal and Anal Carcinoma

Tomášek J., Kiss I.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Východiska: Dolní část trávicího traktu zahrnuje tlusté střevo, konečník a řiť. Algoritmy léčby nádorů v těchto lokalitách mají zásadní odlišnosti jak v časných, tak v pokročilých stádiích. Ve stadiu metastáz se jedná v naprosté většině případů o nevyлечitelné onemocnění. Ještě před několika lety byl obecně přijímán názor, že nádory trávicího traktu jsou málo imunogenní a moderní imunoterapie zaměřená na kontrolní body imunitní reakce nebude mít v této oblasti zásadní význam. Přelomovým se stalo poznání role systému oprav chybného párování bází DNA (mismatch repair – MMR), který ovlivňuje míru mikrosatelitové nestability (microsatellite instability – MSI). Metastatický kolorektální karcinom (colorectal cancer – CRC) s defektem MMR (dMMR), a tedy vysokou mírou MSI (MSI-H), je imunogenní a moderní imunoterapie zaměřená na osu PD-1/PD-L1 může zásadně zlepšit prognózu takových pacientů a udržet nebo zlepšit kvalitu jejich života. Ukazuje se, že imunoterapie je účinná také u podskupiny pacientů s mutací BRAF, kde je účinnost dosavadní protinádorové farmakoterapie malá. Prokázaným prediktivním faktorem účinnosti je průkaz dMMR, resp. MSI-H, průkaz exprese PD-1 tento význam nemá. Výsledky klinických studií s nivolumabem a pembrolizumabem vedou k zařazování těchto léků do algoritmů léčby metastatického CRC. Studie fáze II prokázaly aktivitu nivolumabu a pembrolizumabu také u předléčených pacientů s metastatickým nádorem anu. **Cíl:** Přehled základních informací o možnostech imunoterapie u CRC a karcinomu anu.

Klíčová slova

imunoterapie – checkpoint inhibitory – kolorektální karcinom – anální karcinom – nivolumab – pembrolizumab.

Summary

Background: The lower part of the digestive tract includes the large intestine, rectum and anus. Treatment algorithms of cancers in these localities have significant differences in both early and advanced stages. The vast majority of metastatic cases are incurable. A few years ago, it was generally accepted that gastrointestinal tumors are poorly immunogenic and modern immunotherapy would not work in gastrointestinal cancers. The breakthrough has become the recognition of the mismatch repair system (MMR) that affects the microsatellite instability (MSI) and its role in the development of colorectal carcinoma (CRC). Metastatic colorectal carcinoma (mCRC) with defect MMR (dMMR) and MSI-H, resp. is immunogenic and can be a target of modern immunotherapy directed on the PD1/PD-L1 axis. Such a treatment can improve prognosis and life quality of patients with mCRC MSI-H. Immunotherapy effectiveness was shown also in a subgroup of patients with a BRAF mutation where the effectiveness of existing systemic treatment is low. The proven predictive factor is dMMR/MSI-H. PD-1 expression does not have this significance. Results of clinical studies with nivolumab and pembrolizumab result in the inclusion of these drugs in mCRC treatment algorithms. Phase II study shows nivolumab effectiveness also in pretreated metastatic anal cancer. **Purpose:** An overview of basic information on the possibilities of immunotherapy in CRC and anal cancers.

Key words

cancer immunotherapy – checkpoint inhibitors – colorectal cancer – anal cancer – nivolumab – pembrolizumab

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805)

Supported by MH CZ – DRO (MMCI, 00209805)

Prohlašuji, že v souvislosti s výše uvedeným příspěvkem, jehož jsem autorem/spoluautorem, mám střet zájmů s níže vypsányi společnostmi: BMS, Roche, Merck, Amgen, Bayer – podpora účasti na kongresu, placená přednáška na satelitním sympoziu, školící akce pro zaměstnance firmy.

I declare that, in connection with the above-mentioned contribution, which I am an author, I have a conflict of interest with the following companies: BMS, Roche, Merck, Amgen and Bayer.

Autor deklaruje, že v souvislosti s předmětem studie nemá žádné komerční zájmy.

The author declares he has no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: tomasek@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 7. 9. 2017

Přijato/Accepted: 5. 11. 2017

doi: 10.14735/amko20173562

Úvod

Možnosti léčby metastatického kolorektálního karcinomu (colorectal cancer – CRC) jsou velmi komplexní. Jen u menší části pacientů je možná radikální resekce metastáz s kurativním záměrem. Ve většině případů jde o léčbu paliativní s cílem prodloužit celkové přežití (overall survival – OS) při zachování dobré kvality života. Základem systémové léčby je kombinovaná chemoterapie, jejíž účinnost zvyšuje cílená léčba zaměřená především na signální dráhu receptoru vasculárního endotelálního růstového faktoru (vascular endothelial growth factor receptor – VEGFR) nebo signální dráhu receptoru epidermálního růstového faktoru (epidermal growth factor receptor – EGFR). Prediktivní faktory umožňují zpřesnit indikaci cílených léků, především inhibitorů EGFR. Medián OS pacientů s metastatickým CRC, kteří jsou schopni intenzivní chemoterapie v různých souborech, přesahuje 30 měsíců, 5leté přežití se ale pohybuje jen kolem 13,5 % [1]. Moderní imunoterapie rozšiřuje možnosti léčby pro část pacientů s tímto závažným onemocněním.

Mikrosatelitová nestabilita

Mikrosatelity jsou krátké repetitivní sekvence DNA s jednotnou délkou od jedné do šesti bází. Vyskytují se v nekódujících oblastech genomu a méně často také v kódujících oblastech. Jsou vysoce polymorfni mezi jednotlivými subjekty, avšak u jednoho jedince stabilní (mají jednotnou délku). Mutace v genech pro opravu chybného párování bází DNA (mismatch repair – MMR) se manifestují vysokou mírou nestability mikrosatelitů v DNA nádoru. Termín mikrosatelitová nestabilita (microsatellite instability – MSI) znamená nestálý počet opakování repetičních úseků v mikrosatelitních sekvencích DNA, tedy různou délku mikrosatelitů. MSI-H (MSI-high) lze chápat jako marker defektu MMR (dMMR) a charakterizuje buňky s vysokou mutační náloží. Nádor s MSI-H má tisíce mutací. Právě u těchto MSI-H nádorů byla prokázána vysoká míra infiltrace nádorové tkáně tumor infiltrujícími leukocyty (tumor infiltrating lymphocytes – TIL). Zároveň byla v nádorové tkáni prokázána vysoká míra exprese proteinů, které mají funkci tzv. imu-

nitních kontrolních bodů (PD-1, PD-L1, CTLA-4, LAG-3), což brání imunitnímu dohledu zničit nádorové buňky a zároveň je to předpokladem účinnosti imunoterapie [2]. Druhou a větší skupinou jsou nádory bez defektu MMR (pMMR).

Vyšetření MSI má klinické využití u sporadických i hereditárních nádorů. Jde o významný prediktivní biomarker účinnosti imunoterapie. V zásadě je možné vyšetření stavu MMR dvěma způsoby:

1. Molekulární vyšetření MSI pomocí sekvenování DNA znamená vyšetření DNA nádorové tkáně (nativní, zamražené nebo fixované v parafinu) a detekuje variabilitu v délce sekvencí. Jde o přímé potvrzení dMMR. Vyšetření ale nedetekuje, zda je MSI-H výsledkem zděděné gametické mutace, jako je tomu např. u hereditárního nepolypózního kolorektálního karcinomu (Lynchova syndromu), nebo jde o mutaci somatickou, která se vyskytuje pouze v nádorové tkáni. K rozlišení, zda jde o hereditárně podmíněnou malignitu, je tedy nutné vyšetření také nenádorové tkáně.
2. Imunohistochemický průkaz chybění exprese MMR proteinů je nepřímým důkazem dMMR.

MSI-H je přítomna až u 90 % karcinomu tlustého střeva u osob s Lynchovým syndromem, u sporadických nádorů to je jen asi 15 %, v podskupině pacientů s metastatickým CRC to je jen 5 %. Hlavními geny MMR jsou *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* a *PMS1*, vzácněji může jít o mutace v genech *MLH3* nebo *EXO1*. Nádory metastatického CRC MSI-H mají špatnou prognózu při léčbě konvenční chemoterapií.

Imunoterapie v léčbě kolorektálního karcinomu

Již v roce 2006 byla publikována práce prokazující, že v tkáni CRC lze zjistit a měřit rozdílnou míru infiltrace imunitními buňkami a různé profily genové exprese mohou predikovat OS [3]. Nádorové mikroprostředí je tvořeno jednak vlastními nádorovými buňkami, jednak ostatními buňkami, které jsou asociovány s nádorem. Významnou část těchto buněk tvoří imunitní buňky, které infiltrují nádor. Jde o T lymfocyty, dendri-

tické buňky, granulocyty, makrofágy i NK (natural killer) buňky. Charakter nádorového mikroprostředí daný typem, množstvím a lokalizací imunitních buněk v infiltrátu primárního nádoru má prognostický význam, byl popsán vztah k OS [4]. Tento infiltrát lze popsat pomocí tzv. imunoskóre [5].

Progrese nádorového onemocnění je dána porušením rovnováhy mezi invazivním nádorovým procesem a obrannými systémy, ve kterých hraje imunitní dohled zásadní roli.

Pembrolizumab v léčbě dMMR metastatického CRC

V roce 2016 byla na kongresu ASCO publikována data o účinnosti pembrolizumabu u pacientů s metastatickým CRC dMMR/MSI-H. Pembrolizumab je inhibitor PD-1 (membránový protein programované buněčné smrti) a důvodem pro jeho testování u CRC byl předpoklad, že nádory MSI-H vč. CRC mohou reagovat na inhibici kontrolních bodů imunitní reakce. Doktorka Le zahrnuje do své studie tři kohorty pacientů. V první skupině byli pacienti s metastatickým CRC dMMR, v druhé skupině byli nemocní s mCRC pMMR a v třetí kohortě byli zahrnuti pacienti s nádory dMMR, ale nešlo o CRC. Pacienti s metastatickým CRC byli předléceni nejméně dvěma liniemi systémové terapie. Všichni byli léčeni pembrolizumabem v dávce 10 mg/kg každé 2 týdny. V kohortě CRC dMMR byla pozorována vysoká míra regrese onemocnění, míra objektivní léčebné odpovědi byla (objective response rate – ORR) 57 % (95% CI 39–73) vs. 0 % (95% CI 0–13) v kohortě metastatického CRC pMMR. Ve skupině dMMR bylo také často dosaženo stabilizace onemocnění (stabil disease – SD). V kohortě metastatického CRC dMMR bylo dosaženo kompletní remise (complete remission – CR) v 11 %, parciální regrese (partial regression – PR) v 46 % a SD 32 % ve 12. týdnu léčby. V kohortě metastatického CRC pMMR to bylo 0 a 16 %. Toto bylo zřejmým důkazem, že podskupina pacientů s metastatickým CRC s dMMR má prospěch z léčby inhibitory PD-1. Vysoká míra ORR se promítla také do prodloužení OS a přežití bez progrese (progression-free survival – PFS). Data jsou zatím málo zralá

a medián OS a PFS nebyl ve skupině metastatického CRC dMMR zatím dosažen. Naproti tomu byl u pacientů s metastatickým CRC pMMR medián OS 5,98 měsíce a PFS 2,3 měsíce. Bezpečnostní data pembrolizumabu odpovídala údajům ze studií u jiných nádorů, léčba byla dobře tolerovaná. Většina nežádoucích příhod byla mírná (stupeň 1/2), v malé podskupině se projevily autoimunitně podmíněné nežádoucí příhody [6]. Tyto pozitivní výsledky vedly k zařazení checkpoint inhibitorů do algoritmu léčby metastatického CRC dMMR (MSI-H) v NCCN (National Comprehensive Cancer Network) doporučeních (platné ve Spojených státech) [7]. V Evropě tato léčba zatím pro metastatický CRC registrována není. Určitě je pozoruhodné, že se jedná o první protinádorovou léčbu, která je ve Spojených státech registrována pro léčbu nádorů podle jejich molekulárního profilu a ne podle lokalizace primárního nádoru.

Samotná exprese PD-L1 nemá prediktivní význam pro účinnost pembrolizumabu u metastatického CRC. Bylo to prokázáno již na předběžných výsledcích klinické studie KEYNOTE-028, která testovala pembrolizumab u metastatického CRC s expresí PD-L1. ORR a SD bylo dosaženo jen ve 4 %, resp. 22 %, pouze jeden pacient s MSI-H dosáhl regrese onemocnění [8]. Ukazuje se, že prediktorem účinnosti imunoterapie založené na blokaci imunitních kontrolních bodů je stav MSI spíše než exprese PD-L1.

Nivolumab a ipilimumab v léčbě dMMR metastatického CRC

Nivolumab je monoklonální protilátka anti-PD-1, která selektivně blokuje jeho vazbu na ligandy PD-L1 a PD-L2 a tím obnovuje protinádorovou imunitu. Ipilimumab je monoklonální protilátka IgG1, která se selektivně váže na CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen-4), což je antigen exprimovaný na povrchu T lymfocytů a má funkci negativního regulátoru adaptivní imunitní odpovědi. Účinnost kombinace nivolumab + ipilimumab byla prokázána v terapii pokročilého maligního melanomu (malignant melanoma – MM), kdy má kombinovaná léčba větší efekt než blokáda kontrolních bodů monoterapií [9].

Klinická studie fáze II CheckMate 142 testovala účinnost a bezpečnost samot-

ného nivolumabu a jeho kombinaci s ipilimumabem u předléčených pacientů s metastatickým CRC [10]. Pacienti byli rozděleni do dvou kohort, první dMMR (dMMR/MSI-H), druhá s funkčním (proficientním) MMR a s mikrosatelitovou stabilitou (microsatellite stable – MSS). Do studie bylo zahrnuto 120 pacientů s MSI-H metastatickým CRC, kteří byli předléčení nejméně jednou linií protinádorové terapie a byli v dobrém výkonnostním stavu (ECOG PS 0 a 1). Ve fázi I studie byli všichni pacienti léčeni nivolumabem v dávce 3 mg/kg každé 2 týdny a ve fázi II studie byli léčeni buď dále nivolumabem, nebo kombinací nivolumab + ipilimumab (1 mg/kg každé 3 týdny), přičemž byly podány čtyři cykly kombinované léčby a následovala opět monoterapie nivolumabem. Primárním cílem studie byla ORR podle RECIST 1.1 stanovená investigátory. Publikovány byly výsledky první interim analýzy 27 pacientů s kombinovanou léčbou a mediánem sledování nejméně 12 týdnů. Bylo dosaženo vysoké ORR – 33,3 % (95% CI 18,6–50,9). Nebylo dosaženo žádné CR, ale 9 pacientů dosáhlo PR a u 14 byla SD. ORR byly stabilní, medián jejich trvání nebyl zatím dosažen. Jakékoliv regrese nádoru (tedy i malé, nesplňující kritéria pro PR) bylo při kombinované léčbě dosaženo u 81 % pacientů proti 56 % při léčbě nivolumabem v monoterapii. Také PFS byl zlepšen při kombinované léčbě proti monoterapii nivolumabem, 6měsíční PFS bylo 66,6 % (95% CI 45,5–81,1) vs. 45,9 % (95% CI 29,8–60,7). Data studie nejsou zatím zralá a medián PFS kombinované léčby zatím nebyl dosažen. Medián PFS u nivolumabu v monoterapii byl 5,3 měsíce (95% CI 1,5–nedosaženo). Zdá se, že kombinovaná léčba prodlužuje PFS, což je parametr zastupující ve studiích OS. Kombinovaná léčba byla provázena podle očekávání vyšší četností nežádoucích příhod. Nežádoucí příhody stupně 3 nebo 4 byly zaznamenány u 26,3 % pacientů s kombinovanou léčbou a u 14,3 % pacientů v rameni se samotným nivolumabem. Nežádoucí příhoda vedoucí k přerušení léčby se vyskytla ve 13,3 vs. 2,9 %.

Podrobnější výsledky monoterapie nivolumabem ze zmíněné studie CheckMate 142 byly recentně publiko-

vány [11]. Z celkového počtu 74 pacientů bylo 54 % předléčeno ≥ 3 liniemi protinádorové léčby, 31,1 % (95% CI 20,8–42,9) dosáhlo ORR a 69 % (95% CI 57–79) kontroly onemocnění na nejméně 12 týdnů, medián trvání ORR nebyl dosažen, všichni respondéři byli naživu, u osmi z nich trvala celková léčebná odpověď déle než 12 měsíců. Výsledky byly nezávislé na stupni exprese PD-L1, mutačním stavu *KRAS* a *BRAF*. Podobně jako ve studiích s pembrolizumabem, nebyla zaznamenána žádná léčebná odpověď u pacientů s metastatickým CRC pMMR.

Pozoruhodné je, že ORR v podskupině pacientů s *BRAF* mutací (*BRAFmt*) byl 25 %, což je nejlepší výsledek jak ve srovnání s chemoterapií (< 10 %), tak s kombinovanou léčbou inhibitory *BRAF*, *EGFR* nebo *MEK* (10–16 %). Je tak dokladována účinnost nivolumabu v podskupině pacientů s *BRAFmt*, která má jinak velmi špatnou prognózu, proti podskupině bez této mutace (*BRAFwt*). Důležité je, že trvání celkové léčebné odpovědi i stabilizace jsou dlouhodobé, medián ve studii nebyl ještě dosažen.

Během léčby nivolumabem docházelo k ústupu symptomů a byla zlepšena kvalita života. Jde o léčbu s dobrým bezpečnostním profilem. Nejběžnější nežádoucí příhody stupně 3 a 4 byly zvýšení koncentrace lipázy (8 %) a amylázy (3 %). Nebylo zaznamenáno žádné úmrtí pacienta se vztahem k podání nivolumabu.

Imunoterapie v léčbě karcinomu anu

Imunoterapie se prosazuje také v léčbě pokročilého a metastatického análního karcinomu. V jednoramenné klinické studii fáze II byl testován nivolumab u pacientů s metastatickým análním karcinomem, kteří byli refrakterní na běžnou systémovou chemoterapii. Do studie bylo zařazeno 37 pacientů a byly zaznamenány 2 CR a 7 PR – ORR 24 % (95% CI 15–33) [12]. Podobně příznivé výsledky byly zaznamenány ve studii KEYNOTE-028 s pembrolizumabem, kdy u obdobné skupiny pacientů se spinocelulárním karcinomem anu byl ORR 17 % (95% CI 5–37), kontroly onemocnění bylo dosaženo u 58 % [13]. Toxicita

Tab. 1. Vybrané probíhající klinické studie s imunoterapií u CRC.

Studie (fáze)	Zkoumaná látka	Cílová populace	Ramena studie	Primární cíl	Stav studie
CheckMate 142 (II)	nivolumab, ipilimumab	předléčení mCRC	nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab	ORR	nábor
KEYNOTE 164 (II)	pembrolizumab	předléčení, MSI-H mCRC	monoterapie	ORR	aktivní/ nábor neprobíhá
KEYNOTE 177 (III)	pembrolizumab	MSI-H mCRC	pembrolizumab vs. chemoterapie/ cílená léčba podle volby řešitele	PFS	nábor
NCT02227667 (MSKCC) (II)	durvalumab	předléčení MSI-H mCRC	monoterapie	ORR	nábor
NCT02754856 (MSKCC) (I)	durvalumab/tremelimumab v kombinaci s režimem FOLFOX/bevacizumab	resekabilní jaterní meta mCRC	jednoramenná studie	využití před resekci jaterních metastáz	nábor

CRC – kolorektální karcinom, mCRC – metastatický kolorektální karcinom, ORR – objektivní léčebná odpověď, PFS – přežití do progresu

léčby v obou studiích byla dobře zvladatelná. Obě studie jsou zmíněny v algoritmech léčby NCCN pro léčbu análního karcinomu. Je zřejmé, že realizovat klinické studie fáze III u této vzácnější diagnózy je obtížné.

Pokračující klinické studie

V současné době probíhá řada klinických studií s různými checkpoint inhibitory, a to jak v monoterapii (tab. 1) [14], tak v kombinaci s jinými checkpoint inhibitory [15], cílenou léčbou [16] nebo chemoterapií [17–18]. Imunoterapie u metastatického CRC dMMR je testována také v 1. linii léčby v klinické studii fáze III KEYNOTE-177, ve které je pembrolizumab testován proti chemoterapii podle volby investigátora.

Závěr

Účinnost systémové chemoterapie u pacientů s metastatickým CRC dMMR je malá a výsledky klinických studií s checkpoint inhibitory nadějí na lepší prognózu pro pacienty přinášejí. Účinnost imunoterapie zaměřené na osu PD-1/PD-L1 u této skupiny nemocných není vázána na expresi PD-L1, mutační stav *KRAS* nebo *BRAF*, jediným prokázaným prediktorem účinnosti nivolumabu a pembrolizumabu je dMMR/MSI-H. V dohledné době lze reálně očekávat registraci těchto léků pro léčbu meta-

statických CRC dMMR/MSI-H také v Evropské unii. Pro tuto menší podskupinu pacientů s metastatickým CRC to bude přínos mimořádný.

Literatura

1. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer stat facts: colon and rectum cancer. [online]. Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>.
2. Lloza NJ, Cruise M, Tam A et al. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer Discov* 2015; 5(1): 43–51. doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-0863.
3. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 2006; 313(5795): 1960–1964. doi: 10.1126/science.1129139.
4. Pages F, Berger A, Camus M et al. Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(25): 2654–2666. doi: 10.1056/NEJMoa051424.
5. Zavadová E, Špaček J, Vočka M et al. Imunoscore a jeho prediktivní hodnota u kolorektálního karcinomu. *Klin Onkol* 2015; 28 (Suppl 4): 82–85. doi: 0.14735/amko20154582.
6. Le DT, Uram JN, Wang H et al. Programmed death-1 blockade in mismatch repair deficient colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl 15): abstr 103.
7. National Comprehensive Cancer Network. Guidelines Version 2.2017 Colon Cancer. [online]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
8. O'Neil BH, Wallmark J, Lorente D et al. Pembrolizumab (MK-3475) for patients with advanced colorectal carcinoma (CRC): Preliminary results from KEYNOTE-028. *Eur J Cancer* 2015; 51 (Suppl 3): abstr 502. doi: 10.1016/S0959-8049(16)30304-5.
9. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372(21): 2006–2017. doi: 10.1056/NEJMoa1414428.
10. Overman MJ, Kopetz S, McDermott RS et al. Nivolumab ± ipilimumab in treatment (tx) of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) with and without high microsatellite instability (MSI-H): CheckMate-142 interim results. *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl 15): abstr 3501. doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.3501.
11. Overman MJ, McDermott R, Leach JL et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017; 18(9): 1182–1191. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30422-9.
12. Morris VK, Salem ME, Nimeiri H et al. Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017; 18(4): 446–453. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30104-3.
13. Ott PA, Piha-Paul SA, Munster P et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with recurrent carcinoma of the anal canal. *Ann Oncol* 2017; 28(5): 1036–1041. doi: 10.1093/annonc/mdx029.
14. Avelumab for MSI-H or POLE Mutated Metastatic Colorectal Cancer. *ClinicalTrials.gov*. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03150706>.
15. An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab, and Nivolumab in Combination With Other Anti-cancer Drugs, in Colon Cancer That Has Come Back or Has Spread (CheckMate142). *ClinicalTrials.gov*. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02060188>.
16. A study to investigate efficacy and safety of cobimetinib plus atezolizumab and atezolizumab monotherapy versus regorafenib in participants with metastatic colorectal adenocarcinoma. *ClinicalTrials.gov*. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02788279>.
17. A Study Evaluating TAS-102 Plus Nivolumab in Patients With MSS CRC. *ClinicalTrials.gov*. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02860546>.
18. Study of Pembrolizumab in Combination With Chemotherapy for Patients With Advanced Colorectal Cancer. *ClinicalTrials.gov*. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02375672>.

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Časopis České onkologické společnosti a Slovenskej onkologickej spoločnosti
The Journal of the Czech and Slovak Oncological Societies

REDAKČNÍ RADA

Výkonná redakční rada (Brno)

vedoucí redaktor

doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

MUDr. Petr Čoupek
doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.
prof. MUDr. Martin Klabusay, Ph.D.

výkonný redaktor

doc. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.
MUDr. Rudolf Nenutil, CSc.
MUDr. Jiří Novák

doc. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.
doc. RNDr. Sabina Ševčíková, Ph.D.
prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.

Širší redakční rada

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., Brno
doc. MUDr. Igor Andrašina, CSc., Košice
doc. MUDr. Soňa Balogová, Ph.D., Bratislava
MUDr. Otakar Bednařík, Brno
doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., Praha
prof. MUDr. David Cibula, CSc., Praha
MUDr. Karel Cwietka, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Luboš Drgoňa, CSc., Bratislava
doc. MUDr. Ladislav Dušek, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Tomáš Eckschlager, CSc., Praha
doc. MUDr. David Feltl, Ph.D., Ostrava
doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Roman Hájek, CSc., Ostrava
MUDr. Jana Halámková, Ph.D., Brno

prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., Praha
doc. MUDr. Alexandra Kolenová, Ph.D., Bratislava
assoc. prof. Jeong Eon Lee, M.D., Ph.D., Seoul
prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc., Brno
prof. MUDr. Michal Mego, DrSc., Bratislava
prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Beata Mladosičová, CSc., Bratislava
doc. MUDr. Jan Novotný, Ph.D., Praha
prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc., Bratislava
doc. RNDr. Martina Ondrušová, Ph.D., MPH, Bratislava
prof. Yeon Hee Park, M.D., Ph.D., Seoul
prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc., Praha
prof. RNDr. Šárka Pospíšilová, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Luděk Pour, Ph.D., Brno

doc. MUDr. Igor Puzanov, Nashville
prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc., Praha
prof. MUDr. Miroslav Ryska, CSc., Praha
prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D., Hradec Králové
prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc., Brno
prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., Brno
MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D., Plzeň
MUDr. Tomáš Šálek, Bratislava
prof. MUDr. Jaroslav Štěrba, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Dalibor Valík, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Anna Vašků, CSc., Brno
prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc., dr. h. c., Brno
prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc., Brno
doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc., Košice

Čestní členové redakční rady

prof. MUDr. Josef Bilder, CSc., Brno
prof. Sándor Eckhardt, Budapest
prof. MUDr. Ludovít Jurga, DrSc., Trnava
doc. MUDr. Juraj Kaušitz, CSc., Bratislava

prof. Jan Klasterský, Brusel
prof. MUDr. Josef Koutecký, DrSc., Praha
prof. RNDr. Jan Kovář, DrSc., Brno
prof. MUDr. Ivan Koza, DrSc., Bratislava

doc. MUDr. Jozef Mardiak, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Zdeněk Mechl, CSc., Brno
MUDr. Jaroslav Němec, CSc., Brno
MUDr. Viliam Ujházy, DrSc., Bratislava

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2017

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně.

Registrační značka MK ČR 5158. ISSN 0862-495X. ISSN pro on-line přístup 1802-5307.

On-line verze je přístupná na adrese www.linkos.cz nebo www.klinickaonkologie.cz.

Časopis Klinická onkologie je uveden na Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v ČR, schváleném Radou pro výzkum a vývoj vlády ČR.

Nakladatel: Ambit Media, a. s., Klicperova 604/8, 150 00 Praha 5-Smíchov, tel./fax: +420 222 352 573/572.

Odpovědná redaktorka: Mgr. Veronika Hrabalová, e-mail: veronika.hrabalova@ambitmedia.cz.

Adresa redakce: Ambit Media, a. s., Media Hall, Bidláky 20, 639 00 Brno.

Grafická úprava: Karel Zlevor. Jazyková korektura: Mgr. Ivana Dachary.

Vychází 6krát ročně. Předplatné na rok 2017 činí 540 Kč (22 eur).

Informace o předplatném podává a objednávky předplatitelů přijímá: e-mail: předplatne@ambitmedia.cz.

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Pavel Doležal, e-mail: pavel.dolezal@ambitmedia.cz, tel.: +420 602 632 349.

Rukopisy vkládejte do redakčního systému: <http://redakce.ambitmedia.cz/ko>; případné dotazy směřujte na e-mail klinickaonkologie@mou.cz.
Redakce časopisu Klinická onkologie, Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno, e-mail: klinickaonkologie@mou.cz.

Pokyny pro autory naleznete na www.linkos.cz v sekci časopisu nebo na www.klinickaonkologie.cz.

Toto číslo vychází 15. 12. 2017.

OPDIVO® dává šanci více pacientům

OPDIVO® (nivolumab)



pacientům s pokročilým maligním melanomem^{1,2,3}



předlčeným pacientům s pokročilým NSCLC^{3,4,5}



předlčeným pacientům s pokročilým renálním karcinomem^{3,6}



pacientům s recidivujícím nebo rezistentním Hodgkinovým lymfomem po předchozí léčbě (ASCT a brentuximab vedotin)^{3,7,8}



pacientům se SCCHN, kteří progredují při nebo po předchozí léčbě platinovými deriváty^{3,9}



pacientům s pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem po selhání léčby platinovými deriváty^{3,10}

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Název přípravku: OPDIVO 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

Kvalitativní a kvantitativní složení: Nivolumabum 10 mg v 1 ml koncentrátu. **Indikace:*** Melanom: v monoterapii/kombinaci s ipilimumabem u pokročilého (neresekovatelného nebo metastatického) melanomu u dospělých. Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC): monoterapie lokálně pokročilého nebo metastatického NSCLC po předchozí chemoterapii u dospělých. Renální karcinom (RCC): monoterapie pokročilého RCC po předchozí terapii u dospělých. Klasický Hodgkinův lymfom (cHL): monoterapie recidivujícího nebo rezistentního cHL po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT) a léčbě brentuximab vedotinem. Skvamózní karcinom hlavy a krku (SCCHN): monoterapie SCCHN progredujícího při nebo po léčbě platinovými deriváty u dospělých. Uroteliální karcinom (UC): monoterapie lokálně pokročilého nebo metastazujícího UC u dospělých po selhání léčby platinovými deriváty. **Dávkování:*** Monoterapie: dávka 3 mg/kg i.v. infuzí (60 minut) každé 2 týdny; kombinace s ipilimumabem: 1 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (60 minut) s ipilimumabem 3 mg/kg i.v. infuzí (90 minut) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí (60 minut), první dávka za 3 týdny, a pak dále každé 2 týdny. Léčba pokračuje, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud ji pacient snáší. **Způsob podání:** Pouze k i.v. podání, jako i.v. infuze (60 minut). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:*** Nivolumab je spojen s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Pacienti mají být průběžně sledováni (min. do 5 měsíců po poslední dávce). Podle závažnosti NÚ se nivolumab vysadí a podají se kortikosteroidy. Po zlepšení se musí dávka kortikosteroidů snižovat postupně po dobu min. 1 měsíce. V případě závažných, opakujících se nebo jakýchkoli život ohrožujících imunitně podmíněných NÚ musí být nivolumab trvale vysazen. U pacientů s výchozím ECOG ≥ 2 , s aktivními mozgovými metastázami, očním melanomem, autoimunitním onemocněním, symptomatickým intersticiálním plicním onemocněním a u pacientů, kteří již užívali systémová imunosupresiva, je třeba přípravek používat jen s opatrností. **Interakce:** Nivolumab je humánní monoklonální protilátka, a nepředpokládá se, že inhibice nebo indukce enzymů cytochromu P450 (CYP) nebo jiných enzymů metabolizujících léky současně podávanými přípravky bude mít dopad na jeho farmakokinetiku. Vzhledem k potenciální interferenci systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv s farmakodynamikou nivolumabu je třeba se jejich podávání na počátku, před zahájením léčby, vyhnout. Lze je nicméně použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. **Těhotenství a kojení:** Nivolumab se nedoporučuje během těhotenství a fertilním ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pokud klinický přínos nepřevyšuje možné riziko. Není známo, zda se nivolumab vylučuje do mateřského mléka. **Nežádoucí účinky:*** **Velmi časté:** neutropenie, únava, vyrážka, svědění, průjem a nauzea, zvýšení AST, ALT, alkalické fosfatázy, lipázy, amylázy, kreatininu, hypokalcémie, lymfopenie, leukopenie, trombocytopenie, anémie, hyperkalcémie, hyperkalemie, hypokalemie, hypomagnezémie, hyponatremie; u kombinace s ipilimumabem i hypotyreóza, bolest hlavy, dyspnoe, kolitida, zvracení, bolest břicha, artralgie, horečka, hypoglykémie a zvýšený celkový bilirubin. Další podrobnosti k NÚ, zvláště imunitně podmíněným, viz SPC. **Předávkování:** Pacienti musí být pečlivě monitorováni s ohledem na příznaky nežádoucích účinků a zahájena vhodná symptomatická léčba. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem. **Balení:** 4 ml nebo 10 ml koncentrátu v 10ml injekční lahvičce s uzávěrem a tmavě modrým, resp. sedmý odklápěcím uzávěrem. **Velikost balení:** 1 injekční lahvička. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb EEIG, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex UB8 1DH, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/15/1014/001-002. **Datum první registrace:** 19. 6. 2015 **Datum poslední revize textu:** říjen 2017.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění v indikaci pokročilý maligní melanom v monoterapii a s účinností od 1. 10. 2017 také v indikaci pokročilý renální karcinom. Podrobné informace o tomto přípravku jsou dostupné na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, www.b-m.cz. Před předepsáním se seznámte s úplnou informací o přípravku.

*Všimněte si, prosím, změn v Souhrnu údajů o přípravku.

1. Weber JS, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment: a randomized, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:375–84. 2. Robert C, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med* 2015;372:320–30. 3. Opdivo® Souhrn údajů o přípravku, 2017. 4. Brahmer J, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015 Jul 9;373(2):123–35. 5. Borghaei H, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373(17):1627–39. 6. Motzer JR, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803–1813. 7. Ansell SM, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *NEJM* 2015;372(4):311–9. 8. Younes A, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(9):1283–94. 9. Ferris RL, Blumenschein GR, Fayette J, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *NEJM* 2016;375(19):1856–1867. 10. Sharma P, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicenter single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:312–22.