

# 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 progresu 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 intraleziózní 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 jí 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 lymfocytic 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 porovávající 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 nezládnutelné 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. Této problematice 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 rozšiřujícím 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 případech 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 4×) 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 4× 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 4× 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 neresekovatel-

ného metastazujícího MM s injikovatelnými kožními, podkožními či uzlinovými metastázami. Ve studii porovnávací 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 porovnávací 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 progresse onemocnění nebo nevládnutelné 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 % stadiu 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 progresse onemocnění či nevládnutelné 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.