

# Előrelépés az áttétes melanóma immunterápiájában

OLÁH JUDIT

Szegedi Tudományegyetem, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged

**Levelezési cím:**

Dr. Oláh Judit, SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika,  
6720 Szeged, Korányi fasor 6.  
e-mail: lazarne.olah.judit@med.u-szeged.hu

**Közlésre érkezett:**

2017. április 23.

**Elfogadva:**

2017. május 10.

A melanóma genetikájának és az immunszabályozás mechanizmusainak jobb megismerése célzott és immunterápiák fejlesztését eredményezte az áttétes melanóma kezelésében. Az onkológiai modalitások haladása drámai áttörést hozott e területen a túlélési eredmények jelentős javulását eredményezve. A terápiás siker meghatározó elemeit képviselik a citotoxikus T-sejt-antigén 4 (CTLA-4) és a programozott sejthalál receptor 1 (PD-1) elleni kezelések (ipilimumab, nivolumab és pembrolizumab). Napjainkban ez utóbbi immunellenőrző pontok elleni antitestek kombinációjával sikerült jelentősen meghosszabbítani a metasztatizáló melanómában szenvedő betegek túlélési idejét. A jelen közlemény röviden összefoglalja a dermatoonkológia e területének legfontosabb naprakész alapelveit. *Magy Onkol 61:132–136, 2017*

**Kulcsszavak:** ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, kombinált immunterápia

*Improved understanding of melanoma genetics and immune regulatory pathways have culminated in the development of targeted and immunotherapies of the patients with metastatic melanoma. Recent advances in these oncological modalities have dramatically shifted this landscape with highly increased survival rates. Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 and programmed death-1 based treatments (ipilimumab, nivolumab and pembrolizumab) have been an integral part of this therapeutic success. Nowadays the combined immune checkpoint inhibitor therapies have demonstrated a significant improvement in overall survival of patients with advanced melanoma. This review summarizes briefly the most important updated principals of this field in dermato-oncology.*

*Oláh J. Advances in immunotherapy for metastatic melanoma. Magy Onkol 61:132–136, 2017*

**Keywords:** ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, combined immunotherapy

## BEVEZETÉS

Az utóbbi húsz évben a molekuláris genetikai és immunológiai alapú kutatások eredményei forradalmasították az onkológiai diszciplínát. A különböző szöveti típusú szolid daganatok sikeres célzott kezeléséről és immunterápiájáról hírt adó publikációk növekvő száma miatt napjainkra lassan követhetlenné válik a szakirodalom. Az immunonkológia szakterületén belül az előrehaladott és metasztatikus melanóma kezelésével kapcsolatosan gyűlt össze messze a legtöbb tapasztalat. Már a múlt évben több cikk számolt be a Magyar Onkológia hasábjain azokról a legfontosabb terápiás újdonságokról, melyek alkalmazása az utóbbi pár évben világszerte megváltoztatta a melanómás betegek életkilátásait [1, 2]. Óriási fordulatot hozott a 2016. év hazánkban is az áttétes melanóma kezelésében. Mivel a BRAF-gátló vemurafenibet és dabrafenibet, valamint az ipilimumabot követve, röviddel az európai törzskönyvezés után a nivolumab és a pembrolizumab is elérhetővé vált betegek számára egyedi méltányossági finanszírozás keretében, kezdeti gyakorlati tapasztalatok megszerzésére is módunk nyílt ezekkel az új kezelésekkel kapcsolatban. Mi több, a MEK-inhibitor cobimetinib és trametinib is megjelent a terápiás palettán, hatékonyabb kezelési lehetőséget biztosítva a BRAF V600E mutációt hordozó áttétes melanómában szenvedő daganatos betegek számára. Örömteli, hogy az idei év első negyedében először a BRAF-inhibitorok (vemurafenib, dabrafenib), majd röviddel később a PD-1-gátló nivolumab és pembrolizumab is tételes elszámolás keretei között finanszírozott gyógyszerekké váltak hazánkban.

Manapság egyre nagyobb hangsúlyt kapnak az egyes onkoterápiás modalitások kombinációinak alkalmazásai a betegek élettartamának növelése érdekében. A megfelelő, személyre szabott terápiás terv kialakítása óriási kihívás az onkoteamek számára. A legégetőbb kérdések az immunonkológia vonatkozásában, hogy a metasztatizáló melanómában szenvedők közül kiknél válasszuk elsőként ezt a terápiás modalitást, továbbá kik azok a páciensek, akiknél kombinációban szükséges alkalmazni az immunellenőrző pontok gátlószereit. Fontos problémát vet fel az elsődleges kezelés megválasztásában, hogy a BRAF V600 mutációt hordozó metasztatikus melanómában szenvedő betegeknél vajon a célzott kezelés vagy az immunterápia alkalmazása kecsegtet-e hosszabb túléléssel. Jelentős kérdés, hogy befolyásolhatjuk-e a fenti gyógyszerek hatékonyságát egyéb kezelési módszerek alkalmazásával. Továbbra is vitatott, hogy milyen tényezők jelezhetik előre a terápiás sikert az egyes betegeknél. A mellékhatások okozta morbiditáson túl az immunterápiák jelentős költsége is hozzájárul ahhoz, hogy optimalizálni szükséges azt a betegcsoportot, akiknél a legkedvezőbb tumorregresszióval számolhatunk. A jelen munka célja azon legfontosabb evidenciák összefoglalása, melyek a felsorolt kérdések megválaszolásában segíthetik a gyakorló klinikusok napi munkáját.

## IMMUNONKOLÓGIAI KEZELÉSEK EREDMÉNYEI METASZTATIKUS MELANÓMÁBAN

Ismeretes, hogy a daganatellenes immunválasz kulcsszereplőiként számon tartott T-limfociták felszínén több olyan sejtfelszíni molekula fejeződik ki, mely az immunrendszer természetes fékjeként funkcionál [3]. Ezek az ún. immunellenőrző pontok fiziológiás működésükkel az autoimmun folyamatok elleni védelmet biztosítják az emberi szervezetben, azonban a daganatellenes védekezést gátló mechanizmusok szereplőiként is számolni kell velük [4, 5]. E sejtfelszíni struktúrák specifikus gátlásával – közülük a CTLA-4 és a PD-1 receptorok elleni antitestek érhetőek el gyógyszerként – a szervezet daganatellenes immunválaszát lehet felerősíteni. Az immunválasz korai fázisában kulcsszereplő CTLA-4 receptor gátlószereként kifejlesztett ipilimumab áttörést jelentett az immunterápiában, és az ezzel a kezeléssel szerzett gyakorlati tapasztalatok serkentették a további kutatásokat, új molekulák keresését [5, 6]. A daganatok eliminációjának késői fázisát érintő immunreakciók fontos szabályozója az aktivált T-sejtek, B-sejtek, NK-sejtek és makrofágok felszínén kifejeződő PD-1 receptor, melynek gátlásával szintén jelentős daganatpusztulás érhető el [7]. Számos tumor önvédelmi fegyverként a sejtfelszínén PD-L1 ligandumot fejez ki, mely a PD-1 receptorral kapcsolódva gátolja a T-sejt-aktivációt, ezáltal elkerülve a szervezet „önöngyítói” folyamatait [8]. A PD-1 receptort, mint célpontot felhasználva hatékony immunonkológiai szereket fejlesztettek: a mára gyógyszerként elfogadott nivolumab és pembrolizumab szerte a világon a melanómán túl számos új indikációban tesztelve keresi a helyét a terápiás palettán [9, 10].

Az immunterápia előnyét általában az jelenti, hogy az esetek jelentős hányadában a rosszindulatú daganatot fenntartó zabolátlan sejtosztódás féken tartásához elegendő a saját védekező rendszer áthangolása. Csupán a betegek kisebb hányadánál lehet ugyan teljes daganatmentességet elérni immunonkológiai szerrel, azonban a válaszreakció általában tartósan áll fenn [11]. Mindezek jól kirajzolódnak az ipilimumabbal végzett klinikai vizsgálatokat összegző vizsgálatokból: önmagában alkalmazva a szert alacsony a válaszadók aránya (11–15%), azonban a túlélési adatokat szemlélve figyelemre méltó a túlélők 22%-os aránya 3 év elteltével, mely nagyjából változatlan marad 5 év után is (18%) [12, 13].

Jól ismert, hogy az immunterápia okozta mellékhatások széles spektruma felöleli a különböző szerveket érintő autoimmun eredetű kórképek szinte teljes skáláját. Az ipilimumabkezelés esetén a bőrkiütések, gyomor-bél rendszeri mellékhatások (hasmenés, kolitisz) dominálnak, és csak szóróványosan fordulnak elő a hepatikus, okuláris, idegrendszeri és endokrinológiai komplikációk, melyek azonban nemritkán súlyos formában mutatkozhatnak (a grade 3-4 mellékhatások aránya 19,9–27,3% a különböző vizsgálatokban) [14, 15]. Az immunterápia lehet az egyedüli választási lehetőség a BRAF vad típusú metasztatizáló és irrezekabilis melanóma aktív onkológiai kezelésében. Jelenleg az elsőként adható szer

lehet a PD-1-gátló nivolumab vagy pembrolizumab. Mindkét szer esetén az ipilimumabhoz viszonyítva kedvezőbb válaszarányról számolhatunk: attól függően, hogy első vagy többvonalbeli kezeléstről van szó, 20 és 43,7% közötti azon betegek aránya, akiknél szignifikáns tumorelles hatás mutatkozik a klinikai vizsgálatok adatai szerint [9, 16]. Örvendetes, hogy a betegek 73–74%-a van életben egyéves PD-1-inhibitor kezelés után, míg két év múlva is 55%-os a túlélés [9, 16]. A mellékhatások hasonlóak az ipilimumab okozta immunmediált komplikációkhoz, csak jóval ritkábban és kevésbé súlyos formában jelentkeznek (10–15% a grade 3-4 fokozatú toxicitás) [9].

### **MILYEN KEZELÉST VÁLASSZUNK ELSŐKÉNT A BRAF-MUTÁNS MELANÓMÁBAN SZENVEDŐ BETEGEKNEK?**

Ismert, hogy a melanóma mind klinikai, mind molekuláris genetikai szempontból igen heterogén betegségecsoport. A melanómák kialakulásának közel kétharmadáért felelős BRAF V600E és V600K mutációk felfedezése mérföldkövet jelentett e daganatok célzott kezelésében, a BRAF-gátló gyógyszerek kifejlesztésében. Napjainkban két, szinte azonos hatékonyságú BRAF-gátló gyógyszer (vemurafenib, dabrafenib) szolgál a fenti genetikai eltérést mutató melanómás betegcsoport bázisterápiájának egyik pilléréként. A MEK-inhibitorok fejlesztését elsősorban a BRAF-gátló kezelések során nyert klinikai tapasztalatok sürgették. Trametinib és cobimetinib néven szintén két MEK-inhibitor, mint második pillér került fel a BRAF-pozitív melanómás betegek terápiás palettájára. A trametinib-dabrafenib és a cobimetinib-vemurafenib kombinált célzott kezelése bevezetése jelentősen javította a BRAF-gátló monoterápiákhoz viszonyítva a terápiás hatékonyságot, és csökkentette a korábban észlelt kedvezőtlen mellékhatások előfordulásának arányát is. Ennek megfelelően az utóbbi években a terápiaválasztás egyik kulcskérdése, hogy a daganatszövet molekuláris genetikai analízise során sikerül-e olyan szomatikus mutációt detektálni, mely hatékony célzott terápiával kecsegtet. Magas szintű evidenciával a BRAF gén V600E/K mutációiról bizonyított, hogy terápiás konzekvenciával bírnak, azonban egyéb jellegzetes genetikai eltéréseket, mint az NRAS gén, valamint a C-KIT gén mutációit is kóroki tényezőként tartják számon bizonyos melanóma-altípusoknál (pl. nyálkahártya-melanóma, akrolentiginózus melanóma). Utóbbiak célzott kezelésére vonatkozóan kevés és alacsony szintű evidencia áll a rendelkezésünkre, klinikai vizsgálatokban tesztelik a MEK-inhibitorokat (pl. binimetinib) a BRAF-mutációt nem hordozó melanómában szenvedő pácienseknél.

Az elsődleges kezelése megválasztásában egyik legfőbb szempont, hogy az adott gyógyszer minél gyorsabban enyhítse a beteg áttétek okozta panaszait, azonban fontos további célkitűzés, hogy a daganatellenes hatás a lehető legtartósabb legyen. Az új gyógyszerek megjelenésével irreálissá vált a melanómás betegek gyógyulással kapcsolatos elvárása is, mely komoly pszichés teher a kezelőszemélyzetnek. Tudomásul

kell vennünk, hogy manapság sem tudunk mindenkit eredményesen kezelni ezzel a súlyos betegséggel. Betegeink közel harmada olyan, akinél az áttétek felfedezésekor már több szervre (gyakori az agyi áttét) kiterjedő daganatos érintettséget detektálunk, ezért náluk a korszerű terápiák alkalmazásával is jóval alacsonyabb arányban lehet tartós remissziót elérni.

Mivel e dolgozat befejezéséig nincs olyan publikált adat, mely direkt módon összehasonlíthatná a melanómás betegek BRAF-gátló és immunterápiás kezelésének hatékonyságát, így napjainkban egy bőrgyógyász-onkológus csupán a különböző klinikai kutatások eredményeire támaszkodhat az onkoterápia megválasztásában. Az adott egyénre vonatkozóan a helyes döntés meghozatalához az irodalmi adatokon kívül a betegség karakterisztikájának, valamint a páciens kockázati tényezőinek együttes mérlegelése szükséges. Jelentős előrelepést ígér a BRAF V600 mutációt hordozó betegek elsőként választandó gyógyszeres terápiájával kapcsolatos kérdés eldöntésében egy folyamatban lévő kutatás hamarosan várható értékelése (NCT02224781). Az említett klinikai vizsgálatban „átlagos” kockázati tényezőkkel bíró BRAF-pozitív áttétes melanómás betegeknek dabrafenib-trametinib kezdő terápiát követően alkalmaznak ipilimumab és nivolumab kombinált immunterápiát, illetve fordított sorrendben kapják a betegek az immun-, majd célzott kombinációs kezelést.

Az eddig megjelent publikációk tükrében a BRAF- és MEK-inhibitorokkal végzett kombinált kezeléseknél tulajdoníthatjuk a leggyorsabb klinikai választ és legmagasabb válaszarányt a BRAF gén V600 mutációt hordozó áttétes melanómában szenvedőknek, azonban a teljes túlélés hosszának megítélésében még éretlenek az adatok. Fontosnak tartom megemlíteni, hogy a klinikai vizsgálatok értékelésében nagy körültekintésre van szükség, hiszen a különböző kutatásokba bevont melanómás egyének kockázati tényezői nem egyformák, a kitűzött végpontok sem azonosak, mi több, nem elhanyagolható, hogy kezeletlen állapotban, vagy más gyógyszer hatástalanságát követően tesztelték-e az új szert. Az 1. táblázatban azokat a legjobb teljes túlélési eredményeket tüntettem fel, melyek az egyes modern hatóanyagokkal végzett III-IV. fázisú klinikai kutatások késői értékeléseit követően publikált legkedvezőbb adatokat demonstrálják [17]. Mint a táblázatból is kiolvasható, a célzott terápiák vonatkozásában még rövidebb a követési idő, mint az immunterápiáknál, így az eredmények interpretációja is nehéz. Még nehezebben vethető össze az adatok a kezelés beállításakor magas LDH-értékkel bíró pácienseknél, azaz a magasabb kockázatú: gyorsabb progressziójú és nagyobb daganattömeeggel bíró betegek esetén, akinél jelenleg a BRAF-MEK inhibitor kezelést tartjuk elsőként választandónak. Long és munkatársai [18] retrospektív módon értékelték a randomizált klinikai vizsgálatok keretében dabrafenib-trametinib kombinált kezeléssel átesett betegek klinikai adatait és a körlefolysást. Közleményükben kiválóan szemléltetik, hogy a várható kimenetel tekintetében a betegnek a kezelés megkezdésekor fennálló klinikai állapota a legmeghatározóbb. Jelentős különbség

**1. TÁBLÁZAT.** A melanómás betegek teljes túlélése a különböző innovatív gyógyszerek és gyógyszer-kombinációk hatására

Hatóanyag	1. év	2. év	3. év	5. év
ipilimumab	47%	29%		18%
vemurafenib	56%	38%*		
dabrafenib	70%	45%		
vemurafenib+cobimetinib	75%	48%		
dabrafenib+trametinib	74%	53%		
nivolumab	71%	58%	42%	34%
pembrolizumab	71%	49%		
nivolumab+ipilimumab	73%	64%		

A táblázatban a különböző innovatív gyógyszerek klinikai vizsgálatai során tapasztalt legmagasabb teljes túlélési arányt tüntettem fel %-ban kifejezve. Az immunterápiák esetén vannak érettebb adatok, a molekulárisan célzott kezelések vonatkozásában még hiányosak a hosszabb követés alapján végzett értékelések. \*coBRIM vizsgálat kontroll kar

mutatkozik ugyanis a retrospektív elemzés során a normális LDH-értékkel bíró, legfeljebb két belső szervet érintő áttétképződést mutató betegek túlélésében a három vagy annál több szervi érintettséggel járó kiterjedtebb betegség fennállásakor észlelhető képest. Ugyanebben a retrospektív összehasonlító vizsgálatban hasonlóan szoros a korreláció a magasabb kiindulási LDH-szint és a kedvezőtlen teljes túlélés között (18).

### KIK AZOK A MELANÓMÁS BETEGEK, AKIKNÉL KEDVEZŐBB TERÁPIÁS HATÁST EREDMÉNYEZHET A PD-1-GÁTLÓ SZEREKKEL KOMBINÁLTAN ALKALMAZOTT CTLA-4-INHIBITOR?

A klinikai vizsgálatokból nyert tapasztalatok és az immunológiai alapkutatói eredmények is azt sugallták, hogy a daganatellenes hatás növelése érdekében az immunválasz kezdeti fázisában szerepet játszó CTLA-4 gátlószereinek alkalmazását érdemes lehet az effektor fázist szabályozó PD-1-et gátló szerekkel kombinálni. Wolchok és munkatársai 2013-ban közölték az első eredményeket ipilimumab és nivolumab együttes alkalmazásáról (19). A súlyos, grade 3-4 toxicitási reakciók jelentős megnövekedése (kb. 50%) mellett azonban 53%-ra növekedett a teljes reagálási arány, mely mind az ipilimumab-, mind a nivolumab-monoterápiához viszonyítva jelentős javulást mutatott. A következő lépésben a CheckMate 069 fázis II-es vizsgálatban a kombinált nivolumab és ipilimumab terápiát klasszikus ipilimumab-monoterápiával hasonlították össze 142 kezeletlen, metasztatizáló melanómás páciensnél (20). A vizsgálati alanyok 61%-ában volt kimutatható tumorválasz. A későbbi értékelések alkalmával nyert teljes túlélési adatokat megvizsgálva elmondható, hogy egy év után az ipilimumab-nivolumab kombinált kezelésben részesülők 73%-a, míg két év elteltével a 64%-a még életben volt, míg az ipilimumabot

monoterápiában kapó betegeknél ugyanezen időpontokban vizsgálva 65%, illetve 54% volt a túlélők aránya (21). Az immunellenőrző pontok gátlószereinek szekvenciális alkalmazásával is próbálkoztak, gondolván arra, hogy az igen jelentős toxicitást csökkenteni lehet. A CheckMate 064 fázis II-es vizsgálatban egyik karon nivolumabmal történő indukciós fázist követően ipilimumabot alkalmaztak, majd fenntartó nivolumabkezelést, míg a másik karon lévő betegek ipilimumab indukció után kaptak nivolumabot és ugyanezt fenntartó kezelésként tovább. A toxicitási reakciók mindkét karon lévő betegeknél egyformán alakultak, és a korábbi klinikai vizsgálatokhoz hasonló arányban fordultak elő súlyos reakciók formájában (22). Az elsőként PD-1-gátló nivolumab indukciós kezelésben részesülő pácienseknél mutatkozott kedvezőbb tumorellenes hatás, ami 65%-nak bizonyult, szemben a 31%-os, alacsonyabb tumorválaszarányal az ipilimumabot elsődleges kezelésként kapó másik karon kezelt betegcsoportnál.

A szekvenciális és kombinált kezelések alkalmazásának pontos helye még nem tisztázott, további analízisek és klinikai vizsgálatok szükségesek ahhoz, hogy elegendő evidenciát nyerjünk annak megítélésére, hogy mely betegcsoportoknál jelentheti a magas toxicitással kísért kombinált immunterápia a várható legnagyobb túlélési előnyt. Az előzetes elemzések során szelektív biomarkerként a PD-L1 ligandumot kívánták felhasználni. Megjegyzendő, hogy vannak különböző elfogadott immunhisztokémiai tesztek a PD-L1-expresszió kimutatására (Dako 28-8 antitest, Merck 22C3 antitest), azonban nincs egységes konszenzus annak definiálására, hogy mit tekinthetünk PD-L1-pozitivitásnak az értékelés során melanóma esetén. A CheckMate 067 fázis II-es vizsgálatban monoterápiában alkalmazott ipilimumab, nivolumab, illetve kombinált ipilimumab-nivolumab kezelést hasonlították össze (15). Az alcsoport-analízisek eredményei alapján a PD-L1-expressziót nem mutató csoport páciensei számára a kombinált immunterápia alkalmazásával jelentősebb túlélési előny biztosítható. A progressziómentes túlélés a PD-L1-negatív csoportban a kombinált immunterápia mellett 11,2 hónapnak bizonyult, míg önmagában a nivolumab hatására 5,3 hónapos medián progressziómentes túlélést találtak. A BRAF-pozitív betegcsoport is mérsékelten kedvezőbb tünetmentes túlélést mutatott a kombinált immunterápia hatására, mint a monoterápiában adott immunellenőrzőpont-gátlókra (15). A biomarker-kutatások további ígéretes fókuszát a tumor mikro környezetének vizsgálata adja a jövőben.

### MILYEN EGYÉB TERÁPIÁS MODALITÁSOKKAL BEFOLYÁSOLHATJUK AZ IMMUNTERÁPIA HATÉKONYSÁGÁT?

Intenzív kutatások zajlanak az immunterápiák hatékonyságának megnövelésére. Újabb megközelítésként a terápiás arzenált tovább bővíti az előrehaladott melanóma terápiajában a talimogene laherparepvec (T-VEC) nevű, intratumorálisan beadandó, genetikailag módosított herpeszvírus, mely a tumorsejtek DNS-ében szelektíven replikálódva granuló-

cita-makrofág stimuláló faktor termelődést vált ki. Önmaga a vírus és az általa indukált citokintermelés is erősíti a tumorellenes immunválaszt. Klinikai vizsgálatokban nemcsak az injektált területeken volt kimutatható tumorregresszió, hanem a környezetében és a távoli áttétek egy részében is [23, 24]. A T-VEC pembrolizumabbal, illetve ipilimumabbal történő kombinált alkalmazásáról egyelőre csak konferencián hallhattunk előzetes biztató eredményeket. Klinikai vizsgálatok zajlanak a BRAF-MEK inhibitorok és a PD-1-gátlók együttes adásával (NCT021300466, NCT02967692). További adatokra van szükség a radioterápia, elektrochemoterápia vonatkozásában az immunterápia hatékonyságát befolyásoló szerepük tisztázása céljából.

## ÖSSZEGRZÉS

Néhány éve forradalmi változáson esett át a metasztatikus melanóma gyógyítása. A klasszikus dakarbazinalapú kemoterápia szinte teljesen feledésbe merült, manapság

csak palliatív kezelésként alkalmazzuk. Az exponenciálisan növekvő adathalmaz következtében az irányelvek megújításával sem tudják nyomon követni napra készen a legfontosabb információkat. Napjainkban elfogadott, hogy azoknál a pácienseknél, akiknél a daganat molekuláris genetikai analízise során a BRAF gén V600E/K mutációi detektálhatók, BRAF-MEK-inhibitor kombinált terápia az első választás. BRAF vad típusú páciensek kezelésében a PD-1-gátló kezelések jöhetnek szóba elsődleges terápiaként. A PD-1-gátlók kedvezőbb mellékhatásspektruma miatt olyan melanómás pácienseknél, ahol a daganat még nem terjedt szét nagymértékben a beteg szervezetében, a beteg preferenciáját is figyelembe véve immunterápia is alkalmazható. Hamarosan nyilvánossá válnak azok az összehasonlító klinikai vizsgálati adatok, melyek segítségével magasabb szintű evidencia fog szolgálni a jövőben a BRAF-mutációt hordozó metasztatikus melanómában szenvedő betegek kezdeti terápiájának meghatározásában, a szekvenciális kezelések optimalizálásában.

## IRODALOM

- Liszskay G. Klinikai vizsgálatok eredményei és törzskönyvezett gyógyszerek az előrehaladott melanoma immunterápiájában. *Magy Onkol* 60:11–15, 2016
- Oláh J, Gyulai R. Hogyan válasszunk megfelelő szert? Új kérdések az áttétes melanoma kezelésében. *Magy Onkol* 60:17–21, 2016
- Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, et al. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J* 11:3887–3895, 1992
- Giancchetti E, Delfino DV, Fierabracci A. Recent insights into the role of the PD-1/PD-L1 pathway in immunological tolerance and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 12:1091–1100, 2013
- Wang W, Carper K, Malone F, et al. PD-L1/PD-1 signal deficiency promotes allogeneic immune responses and accelerates heart allograft rejection. *Transplantation* 86:836–844, 2008
- Maio M, Grob JJ, Aamdal S, et al. Five-year survival rates for treatment-naïve patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. *J Clin Oncol* 33:1191–1196, 2015
- Chemnitz JM, Parry RV, Nichols KE, et al. SHP-1 and SHP-2 associate with immunoreceptor tyrosine-based switch motif of programmed death 1 upon primary human T cell stimulation, but only receptor ligation prevents T cell activation. *J Immunol* 173:945–954, 2004
- Dong H, Zhu G, Tamada K, et al. B7-H1 determines accumulation and deletion of intrahepatic CD8(+) T lymphocytes. *Immunity* 20:327–336, 2004
- Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol* 32:1020–1030, 2014
- Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 16:908–918, 2015
- Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 33:1889–1894, 2015
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 363:711–723, 2010
- Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 364:2517–2526, 2011
- Larkin J, Lao CD, Urba WJ, et al. Efficacy and safety of nivolumab in patients with BRAF V600 mutant and BRAF wild-type advanced melanoma: a pooled analysis of 4 clinical trials. *JAMA Oncol* 1:433–440, 2015
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 373:23–34, 2015
- Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 372:320–330, 2015
- Luke JJ, Flaherty KT, Ribas A, Long GV. Targeted agents and immunotherapies: optimizing outcomes in melanoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2017, doi: 10.1038/nrclinonc.2017.43
- Long GV, Grob JJ, Nathan P, et al. Factors predictive of response, disease progression, and overall survival after dabrafenib and trametinib combination treatment: a pooled analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet Oncol* 17:1743–1754, 2016
- Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 369:122–133, 2013
- Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* 372:2006–2017, 2015
- 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* 17:1558–1568, 2016
- Weber JS, Gibney G, Sullivan RJ, et al. Sequential administration of nivolumab and ipilimumab with a planned switch in patients with advanced melanoma (CheckMate 064): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17:943–955, 2016
- Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, et al. Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 33:2780–2788, 2015
- Ott PA, Hodi FS. Talimogene laherparepvec for the treatment of advanced melanoma. *Clin Cancer Res* 22:3127–3131, 2016