

Paweł Krawczyk, Kamila Wojas-Krawczyk

Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Przeciwciała monoklonalne przeciw immunologicznym punktom kontroli w leczeniu chorych na nowotwory

Monoclonal antibodies against immune checkpoints in immunotherapy of cancer patients

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk
Katedra i Klinika Pneumonologii,
Onkologii i Alergologii
Uniwersytetu Medycznego
ul. Jaczewskiego 8, 20–954 Lublin
Tel./faks: +48 81 724 42 93
e-mail: krapa@poczta.onet.pl

STRESZCZENIE

Od czasu opracowania przez Milsteina i Koehlera w 1975 roku technologii produkcji przeciwciał monoklonalnych, zastosowano je w niezliczonych eksperymentach naukowych, do celów diagnostycznych i terapeutycznych. W leczeniu chorych na nowotwory przeciwciała monoklonalne, blokujące receptory powierzchniowe nieprawidłowych komórek, pojawiły się pod koniec lat 90. ubiegłego wieku i okazały się niezwykle skuteczne w raku piersi (trastuzumab) lub jelita grubego (cetuksymab, panitumumab). Po upływie dekady nastąpił dynamiczny rozwój immunoterapii przeciwnowotworowej z udziałem przeciwciał monoklonalnych ukierunkowanych na immunologiczne punkty kontroli odpowiedzi odpornościowej. Zastosowanie przeciwciał anty-CTLA-4 (ipilimumab), anty-PD-1 (niwolumab, pembrolizumab) lub anty-PD-L1 (MPDL-3280A, MEDI-4736) ma na celu zniesienie anergii efektorowych limfocytów T wywoływanej przez komórki nowotworowe lub prezentujące antygen. Wspomniana anergia występuje wskutek połączenia różnych immunologicznych punktów kontroli (*immune checkpoints*), które znajdują się na wszystkich komórkach organizmu. Terapie tego rodzaju przynoszą często długotrwałą kontrolę choroby i rozwój swoistej odpowiedzi immunologicznej w takich nowotworach, jak czerniak i niedrobnokomórkowy rak płuca, a nawet rak nerki oraz trzustki. Są zazwyczaj mniej toksyczne od chemioterapii, choć do powikłań leczenia należą nierzadkie zjawiska autoimmunologiczne.

Słowa kluczowe: immunoterapia, nowotwory, przeciwciała monoklonalne, immunologiczne punkty kontrolne

ABSTRACT

Since 1975, when Koehler and Milstein had established the technology for the production of monoclonal antibodies, they were applied in numerous scientific experiments as well as for diagnostic and therapeutic purposes. In the late 90s of the last century, monoclonal antibodies which act by blocking surface receptors on abnormal cells, have proven to be very effective in the treatment of diseases such as breast cancer (trastuzumab) and colorectal cancer (cetuximab, panitumumab). After decade we observe a dynamic development of cancer immunotherapy involving monoclonal antibodies targeting immune checkpoints of immune response. The use of anti-CTLA-4 (ipilimumab), anti-PD-1 (niwolumab, pembrolizumab) or anti-PD-L1 (MPDL-3280, MEDI-4736) is intended to remove anergy effector T cells induced by tumour cells or by antigen presenting cells. This type of therapy often results in long-term disease control and in development of a specific immune response in such malignancies as melanoma, non-small cell lung cancer, kidney and pancreatic cancer. They are generally less toxic than chemotherapy, but the treatment is associated with quite frequent autoimmune phenomena.

Key words: immunotherapy, malignancies, monoclonal antibodies, immune checkpoints

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2015, tom 11, nr 2, 76–86
Copyright © 2015 Via Medica
ISSN 1734–3542
www.opk.viamedica.pl

Onkol. Prak. Klin. 2015; 11, 2: 76–86

Wprowadzenie

Klasyczne pojęcie immunoterapii biernej odnosi się do zastosowania przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko receptorom powierzchniowym komórek nowotworowych. Pierwsze przeciwciała monoklonalne zastosowano w leczeniu przeciwnowotworowym w latach 90. ubiegłego wieku. Były to rytuksymab (przeciwciało anty-CD20), stosowany w leczeniu chłoniaków nieziarniczych i przewlekłej białaczki limfatycznej B-komórkowej, oraz trastuzumab (przeciwciało anty-HER2, *human epidermal receptor type 2*), wykorzystywany w raku piersi z silną ekspresją antygenu HER2 na komórkach nowotworowych (obecnie przeciwciało stosowane również w terapii chorych na raka żołądka z ekspresją HER2). Podstawowe działanie przeciwciał polega na blokowaniu receptorów dla szlaków przewodzenia wewnątrzkomórkowego, co powoduje zahamowanie proliferacji i apoptozę komórek docelowych. Przeciwciała blokują także homo- lub heterodimeryzację receptorów, która jest często niezbędna do uruchomienia wewnątrzkomórkowej kaskady sygnałowej. Niszczenie komórek nowotworowych w mechanizmie cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC, *antibody dependent cellular cytotoxicity*) lub poprzez aktywację układu dopełniacza jest możliwe w przypadku zastosowania przeciwciał klasy IgG1 (np. cetuksymab, trastuzumab). Obserwuje się także wzrost produkcji autologicznych przeciwciał skierowanych przeciw receptorowi naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) po leczeniu cetuksymabem lub anty-HER2 po zastosowaniu trastuzumabu. Przeciwciała mysie i chimeryczne (np. ibrytumumab, cetuksymab) charakteryzują się krótszym czasem półtrwania w organizmie i muszą być częściej stosowane oraz częściej mogą powodować działania niepożądane w związku z wprowadzeniem do organizmu obcego białka. Przeciwciała humanizowane (np. trastuzumab) lub ludzkie (np. panitumumab) są bezpieczniejsze i mogą być rzadziej stosowane niż przeciwciała zawierające większy fragment obcego białka [1, 2].

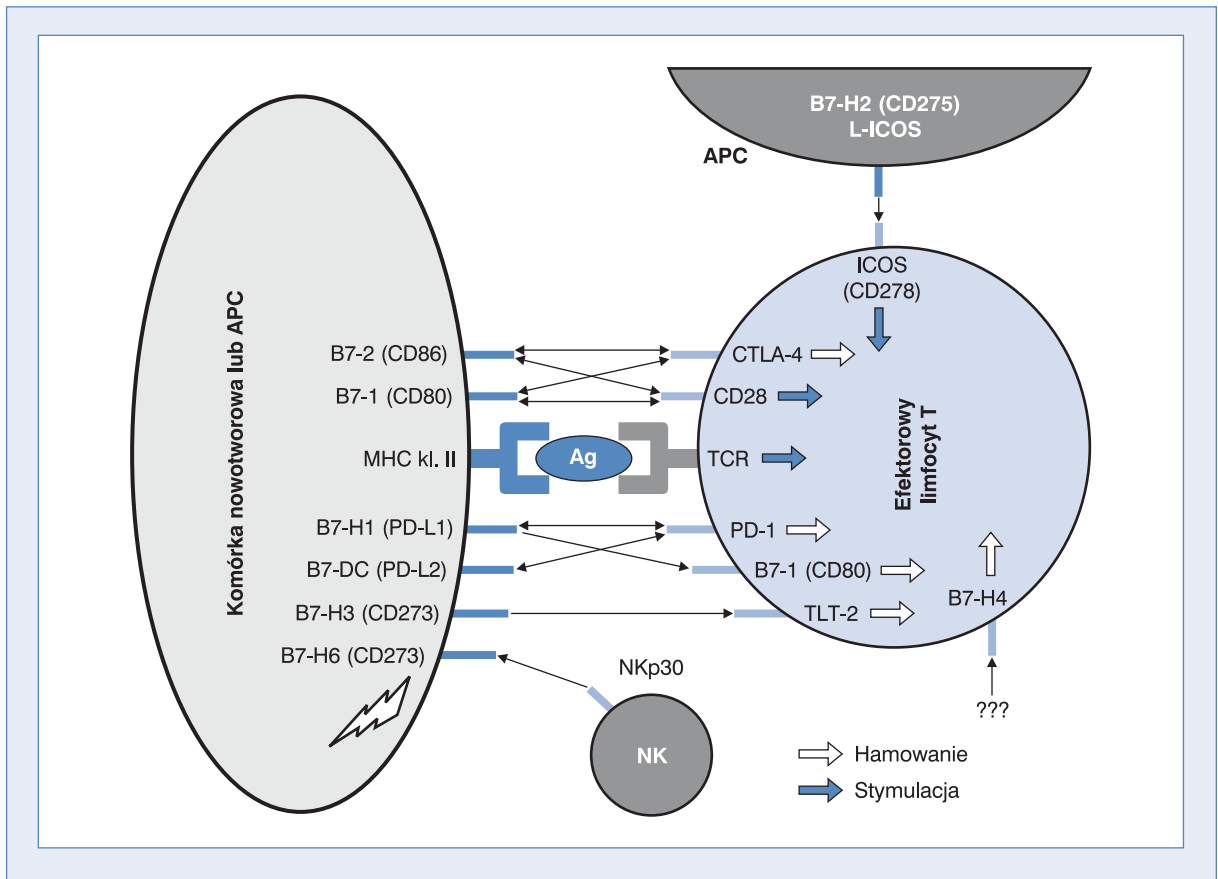
Opis badań klinicznych, które przyczyniły się do rejestracji przeciwciał monoklonalnych w leczeniu przeciwnowotworowym, wykracza poza ramy niniejszego opracowania [3]. Obecnie w chorobach nowotworowych jest zarejestrowanych 21 przeciwciał (większość w hematologii). Dziewięć preparatów zawierających przeciwciała monoklonalne znalazło zastosowanie w terapii nowotworowych guzów litych. Oprócz wymienionego wcześniej trastuzumabu i jego modyfikacji — ado-trastuzumabu emtansyny — przeciwciałami zarejestrowanymi w różnych wskazaniach są: cetuksymab (anty-EGFR) u chorych na raka jelita grubego i odbytnicy bez mutacji w genach *RAS* oraz regionu głowy i szyi, panitumumab (anty-EGFR) u chorych na raka jelita grubego i odby-

nicy bez mutacji w genach *RAS*, bewacyzumab (anty-VEGF) u chorych na raki jelita grubego i odbytnicy, nerki, niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) oraz raki piersi, szyjki macicy i jajnika, pertuzumab (anty-HER2) u chorych na HER2-dodatniego raka piersi, ramucyrumab (anty-VEGFR2) u chorych na raka żołądka [3]. Pozytywne wyniki badań klinicznych III fazy uzyskały: necytumumab (anty-EGFR) u chorych na NDRP, ramucyrumab (anty-VEGFR2) u chorych na NDRP i dinutuksymab (przeciwciało przeciwko gangliozdom GD2) u chorych na nerwiaka zarodkowego. Wiele spośród wymienionych przeciwciał stosuje się w skojarzeniu z chemioterapią, co prowadzi często do bardzo znamionnego przedłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji i całkowitego, nie zabezpieczając jednak od nawrotu choroby rozpoznanej w zaawansowanym stadium.

Dlatego też od wymienionych powyżej przeciwciał monoklonalnych (klasyczna immunoterapia bierna) należy wyraźnie odróżnić przeciwciała oddziałujące na immunologiczne punkty kontrolne (rejestrację w różnych wskazaniach uzyskały ipilimumab, niwolumab i pembrolizumab; dwa ostatnie tylko w Stanach Zjednoczonych i Japonii) ze względu na zupełnie odmienny mechanizm działania (zniesienie immunotolerancji), profil toksyczności i skuteczność (przeciwciała te charakteryzują się zdolnością do wywoływania wieloletniej kontroli choroby u niektórych chorych) [3, 4].

Blokada immunologicznych punktów kontroli odpowiedzialnych za hamowanie funkcji limfocytów T jako nowa metoda immunoterapii

Najważniejszy sygnał do swoistej aktywacji limfocytów efektorowych zależy od rozpoznania przez nie antygenu z wykorzystaniem TCR (*T cell receptor*). Jednak na powierzchni limfocytów T efektorowych (limfocyty T cytotoksyczne i T pomocnicze), wywołujących odpowiedź przeciwnowotworową znajdują się cząsteczki kostymulujące lub koinhibujące (*immune checkpoints*). Ligandy dla nich znajdują się na powierzchni komórek prezentujących antygen (APC, *antigen presenting cells*) i komórek nowotworowych. Połączenie wymienionych cząsteczek i ligandów decyduje o dalszych losach limfocytu. Najważniejszym sygnałem aktywującym limfocyty T efektorowe jest połączenie ich cząsteczki CD28 z cząsteczkami CD80 (B7-1) i CD86 (B7-2) na powierzchni APC lub komórek nowotworowych. Jednak, jeśli partnerem dla CD80 i CD86 jest — zamiast CD28 — antygen CTLA-4 (*cytotoxic T cell antigen 4*), to dochodzi do anergii i apoptozy limfocytu. Komórki prezentujące i nowotworowe dysponują również cząsteczkami PD-L1 (B7-H1) i PD-L2 (B7-DC) (*programmed cell death protein ligand 1 and 2*), których połączenie z antygenem



Rycina 1. Rola cząsteczek B7 w regulacji przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej [7, 8]

PD-1 (*programmed cell death protein 1*) na powierzchni limfocytów powoduje zahamowanie ich aktywności. Jak z tego wynika, w mikrośrodowisku guza nowotworowego może istnieć przewaga sygnałów hamujących funkcję limfocytów T efektorowych, co doprowadza do ucieczki komórek nowotworowych spod nadzoru immunologicznego [5, 6]. Rolę cząsteczek kostymulujących i koinhibujących przedstawiono na rycinie 1 i w tabeli 1.

Koncepcja immunoterapii z wykorzystaniem przeciwciał przeciw immunologicznym punktom kontrolnym polega na ich zdolności do odwrócenia anergii limfocytów T w środowisku guza. Limfocyty otrzymują wówczas tylko sygnały aktywujące i znowu są zdolne do zniszczenia komórek nowotworowych. Strategia ta okazała się niezwykle skuteczna w przypadku niektórych typów nowotworów i zrewolucjonizowała dotychczasowe metody immunoterapii. Rewolucja ta dokonała się bardzo szybko i po kilkunastu latach od rozpoczęcia badań przeciwciała monoklonalne anti-CTLA-4 (ipilimumab, tremelimumab), anti-PD-1 (niwolumab, pembrolizumab) i anti-PD-L1 (MEDI4736, MPDL3280A) są stosowane w rutynowym leczeniu lub przechodzą ostatnie etapy badań klinicznych u pacjentów z różnymi typami nowotworów [5–7].

Przeciwciała anti-CTLA-4

CTLA-4 jest negatywnym regulatorem aktywacji limfocytów T. Ponadto połączenie CTLA-4 na dzielnym limfocycie T z cząsteczkami B7-1 i B7-2 na APC powoduje różnicowanie limfocytów w kierunku komórek regulatorowych (limfocyty Treg odpowiedzialne za stan immunotolerancji). Cząsteczka CTLA-4 występuje przede wszystkim na APC (nie występuje na komórkach nowotworowych) i odgrywa rolę hamującą funkcję limfocytu T efektorowego podczas prezentacji antygeny w węzłach chłonnych z dala od toczącego się procesu nowotworowego.

Ipilimumab, blokując CTLA-4, powoduje aktywację limfocytów T, zwiększa ich proliferację i zdolność do infiltrowania przez nie tkanki nowotworowej. Ipilimumab prowadzi również do wzrostu odsetka aktywowanych limfocytów T pomocniczych i cytotoksycznych we krwi obwodowej. W badaniu III fazy — MDX010-20 skuteczność ipilimumabu w monoterapii (137 chorych) lub w skojarzeniu z immunoterapią za pomocą antygeny gp100 (403 chorych) porównano do skuteczności samej „szczepionki” gp100 (136 pacjentów) w zaawansowanym czerniaku wcześniej leczonym systemowo z powodu

Tabela 1. Porównanie immunologicznych punktów kontroli

	PD-1	CTLA-4
Obecność na komórkach	<ul style="list-style-type: none"> • Aktywowane limfocyty B i T • Aktywowane komórki NK (<i>natural killers</i>) • Limfocyty infiltrujące guz (TILs) w różnych typach nowotworów 	<ul style="list-style-type: none"> • Aktywowane w początkowej fazie odpowiedzi na antygen limfocyty T efektorowe i regulatorowe
Funkcja	<ul style="list-style-type: none"> • Receptor hamujący • Ogranicza aktywność limfocytów T w tkankach obwodowych po zaistnieniu reakcji zapalnej • Ogranicza autoreaktywność limfocytów i komórek NK 	<ul style="list-style-type: none"> • Receptor hamujący • Reguluje (zmniejsza) aktywację limfocytów T na wczesnym etapie ich różnicowania
Ligandy	<ul style="list-style-type: none"> • PD-L1 (B7-H1/CD274) • PD-L2 (B7-CD/CD273) 	<ul style="list-style-type: none"> • CD80 (B7.1) • CD86 (B7.2)
Mechanizm działania	Interakcja receptora z jego ligandem powoduje aktywację fosfatazy SHP-2 i spadek ekspresji białka Bcl-xL, co skutkuje zahamowaniem aktywności kinazy PI3K/AKT	Interakcja receptora z jego ligandem powoduje aktywację fosfatazy SHP-2 i PP2A oraz blokadę ekspresji różnych białek w błonie komórkowej i przepływu jonów Ca ²⁺ , co skutkuje zahamowaniem przekaznictwa sygnału przez TCR (blokada formowania białek ZAP70)

uogólnienia choroby [9]. Ipilimumab stosowano w dawce 3 mg/kg mc. Znamiennej korzyści z leczenia obserwowano u osób otrzymujących ipilimumab w porównaniu z pacjentami otrzymującymi tylko szczepionkę gp100. Mediana całkowitego przeżycia u chorych przyjmujących ipilimumab w monoterapii wyniosła 10 miesięcy, a u osób leczonych gp100 nie przekroczyła 6 miesięcy. Odsetek przeżyć 1-roczych pacjentów leczonych ipilimumabem wyniósł 46%, a 2-letnich — 24% [9–11].

Działania niepożądane terapii anti-CTLA-4 wynikały głównie z nadmiernej aktywności układu immunologicznego i dotyczyły objawów ze strony układu pokarmowego (biegunki, zapalenie jelita grubego, hepatotoksyczność), skóry (wysypka, świąd), układu neurologicznego (miaśnienia, neuropatia czuciowa). Poważne działania niepożądane (3.–4. stopień) związane z ipilimumabem (*irAE*, *immune-related adverse event*) dotyczyły 13% chorych. Profil toksyczności ipilimumabu wiąże się z naturalną funkcją CTLA-4, która polega na wygaszaniu odpowiedzi immunologicznej na własne antygeny i zabezpieczeniu organizmu przed rozwojem chorób autoimmunologicznych. Ma to miejsce w węzłach chłonnych i innych narządach limfatycznych całego organizmu, w związku z tym nasilenie zaburzeń związanych z autoagresją może być silne i mieć charakter uogólniony. W leczeniu niepożądanych działań ipilimumabu skuteczne były glikokortykosteroidy, a budezonid został profilaktycznie zastosowany w celu zmniejszenia nasilenia objawów ze strony przewodu pokarmowego. Mimo że glikokortykosteroidy wywierały efekt przeciwzapalny — przeciwny do działania ipilimumabu — nie odnotowano obniżenia skuteczności przeciwciała anti-CTLA-4 [9–11].

Wyjątkowa skuteczność ipilimumabu zainicjowała wiele badań u chorych na zaawansowanego czerniaka,

których wyniki oceniono w ramach metaanalizy (12 badań — 1861 chorych). Mediana czasu przeżycia całkowitego chorych wynosiła 11,4 miesiąca, a odsetek pacjentów żyjących dłużej niż 3 lata osiągnął 22%. Po raz pierwszy w historii leczenia zaawansowanego czerniaka stwierdzono tak znaczący odsetek osób, u których uzyskano kontrolę choroby lub nawet jej wyleczenie. Chemioterapia (dakarbazyna), starsze metody immunoterapii i leki ukierunkowane molekularnie (wemurafenib) nie przyniosły aż tak spektakularnego efektu [12]. Obserwacje te potwierdzają wyniki badania CA184-024, w którym porównywano skuteczność skojarzonego leczenia ipilimumabem i dakarbazyną z efektem monoterapii dakarbazyną u chorych na zaawansowanego czerniaka. Wskaźnik 5-letniego przeżycia wyniósł 18,2% u osób poddanych leczeniu skojarzonemu i tylko 8,8% u pacjentów otrzymujących dakarbazynę w monoterapii. Ponadto u chorych stosujących ipilimumab odnotowano 7,5% całkowitych remisji i 42,5% częściowych remisji czerniaka, a w grupie kontrolnej jedynie remisje częściowe choroby u 35% pacjentów [12, 13].

W badaniu III fazy — EORTC18071 ipilimumab zastosowano adiuwantowo u chorych na czerniaka po całkowitej resekcji nowotworu, u których stwierdzono wysokie ryzyko nawrotu choroby. Wykazano, że mediana czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby w grupie pacjentów otrzymujących ipilimumab w monoterapii w dawce 10 mg/kg mc. wyniosła 26 miesięcy, a w grupie placebo osiągnęła zaledwie 17 miesięcy, co przełożyło się także na zwiększenie odsetka wyleczeń u chorych poddanych immunoterapii. Jednak niepożądane działania ipilimumabu (3.–4. stopień), manifestujące się zaburzeniami ze strony przewodu pokarmowego (15,9% osób), hepatotoksycznością (10,6%) i zaburzeniami endokryn-

Tabela 2. Kryteria oceny odpowiedzi immunologicznej w określaniu skuteczności immunoterapii [17]

Rodzaj odpowiedzi	Charakterystyka
irCR	Ustąpienie wszystkich zmian nowotworowych (mierzalnych lub nie), brak nowych zmian nowotworowych stwierdzone w co najmniej dwóch obserwacjach w odstępie 4 tygodni od daty pierwszej dokumentacji remisji.
irPR	Zmniejszenie o przynajmniej 50% sumy wymiarów wszystkich ocenianych zmian (w tym nowych zmian) w porównaniu z wartością wyjściową, stwierdzone w co najmniej dwóch obserwacjach w odstępach 4 tygodni od daty pierwszej dokumentacji remisji. Częściowej remisji immunologicznej nie wyklucza stwierdzenie nowych zmian w pierwszej ocenie po pełnym leczeniu indukcyjnym.
irSD	Zmniejszenie o mniej niż 50% lub zwiększenie o mniej niż 25% sumy wymiarów ocenianych zmian. Dopuszczalne jest wykrycie nowych ognisk choroby w pierwszej ocenie po pełnym leczeniu indukcyjnym.
irPD	Zwiększenie jednej lub większej liczby zmian o więcej niż 25% lub wzrost o więcej niż 25% nowych ognisk stwierdzone przy pierwszej ocenie odpowiedzi.

nymi (8,5%), doprowadziły do zaprzestania leczenia tym preparatem u 38,6% chorych. Pięciu pacjentów zmarło z powodu powikłań terapii [14].

Przedkliniczne badania prowadzone na liniach komórkowych raka płuca wykazały, że połączenie leków cytotoksycznych (np. związki platyny i taksoidy) może zwiększać aktywność ipilimumabu i nasilać odpowiedź immunologiczną ze strony limfocytów T. Na podstawie tych obserwacji w badaniu II fazy ipilimumab został zastosowany równocześnie z chemioterapią (karboplatyna i paklitaksel) lub był dołączony do chemioterapii po dwóch pierwszych cyklach u chorych na NDRP, którzy dotychczas nie byli leczeni. W przypadku uzyskania obiektywnych korzyści ipilimumab stosowano w terapii podtrzymującej. Grupę kontrolną stanowili chorzy poddani chemioterapii I linii. U osób, u których ipilimumab był dołączony do trwającej chemioterapii (po dwóch cyklach), zaobserwowano istotne wydłużenie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji w porównaniu z pacjentami otrzymujących równocześnie ipilimumab i chemioterapię lub tylko chemioterapię (odpowiednio 5,6 wobec 5,5 wobec 4,6 miesiąca). Wydłużenie całkowitego czasu życia nie było jednak znamienne statystycznie. Większą korzyść z terapii ipilimumabem odnosili chorzy z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego [15, 16].

Obecnie trwa kilka badań klinicznych, w których ipilimumab jest stosowany u chorych na płaskonabłonkowego raka płuca i drobnokomórkowego raka płuca oraz nowotwory nerki, gruczołu krokowego, trzustki i wiele innych.

Trwają również badania nad nowymi przeciwciałami anty-CTLA-4. Zastosowanie tremelimumabu powodowało trwałe remisje u chorych na czerniaka (badania I i II fazy). Podjęto próby kliniczne zastosowania tremelimumabu u pacjentów z międzybłoniakami opłucnej i innymi nowotworami [4].

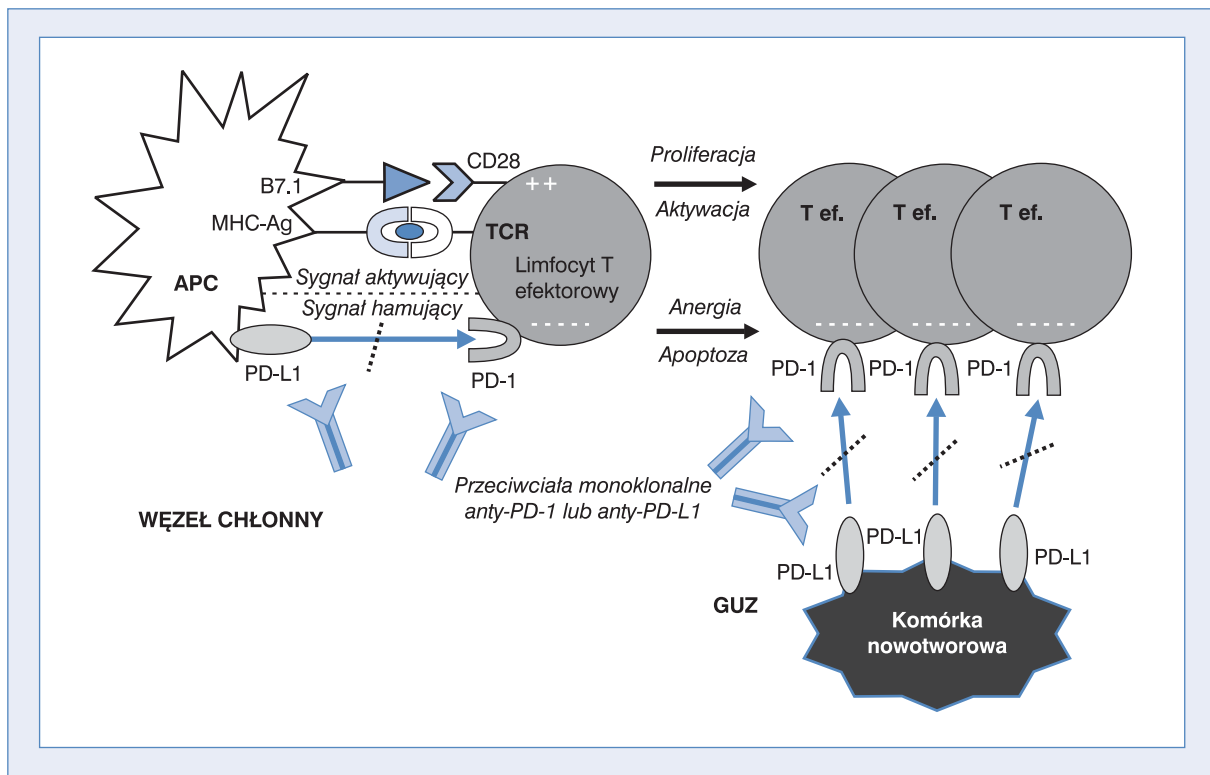
Badania kliniczne z zastosowaniem ipilimumabu ujawniły, że kryteria RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) nie oddają w pełni obecno-

ści lub braku korzyści ze stosowania immunoterapii. W związku z tym w 2009 roku *Cancer Vaccine Consortium* opracowało kryteria odpowiedzi immunologicznej (irRC, *immune-related Response Criteria*), które zostały wprowadzone do oceny skuteczności większości rodzajów immunoterapii (w tym do leczenia cytokinami i „szczepionkami” przeciwnowotworowymi). Kryteria irRC zakładają, że wystąpienie mierzalnej odpowiedzi na immunoterapię może wystąpić później niż w przypadku stosowania chemioterapii, co uzasadnia kontynuowanie immunoterapii nawet po progresji choroby stwierdzonej na podstawie kryteriów RECIST. Ponadto pojawiło się pojęcie klinicznie nieistotnej progresji (np. wystąpienie nowych zmian równocześnie ze zmniejszeniem się zmian obserwowanych wcześniej) [17]. Kryteria oceny odpowiedzi immunologicznej skuteczności immunoterapii scharakteryzowano w tabeli 2.

Przeciwciała anty-PD-1 i anty-PD-L1

Cząsteczki PD-1 na powierzchni limfocytów po połączeniu z ligandami PD-L1 i/lub PD-L2 na komórkach docelowych lub APC przekazują główny sygnał do wejścia limfocytów w stan anergii w tkankach obwodowych (ryc. 2). Mechanizm ten ma mniejsze znaczenie dla rozwoju immunotolerancji w narządach limfatycznych (np. węzły chłonne), gdzie limfocyty stają się nieaktywne między innymi poprzez połączenie CTLA-4 i CD28 [6].

Spektakularne wyniki leczenia chorych na zaawansowanego czerniaka z wykorzystaniem przeciwciał anty-PD-1 ogłoszono już w 2012 roku. Topalian i wsp. [18] wykazali, że mediana całkowitego czasu przeżycia chorych otrzymujących niwolumab (przeciwciało anty-PD-1) wyniosła 16,8 miesiąca, a przeżycia 2-letnie zanotowano u 43% pacjentów. Najsukuteczniejszą dawką niwolumabu było 3 mg/kg mc. (badano dawki: 0,1–10 mg/kg mc.) W 2014 roku amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*), na



Rycina 2. Mechanizm anergii limfocytów T efektorowych oraz działania przeciwciał monoklonalnych anti-PD-1 lub anti-PD-L1 chorych na nowotwory [7, 8]

podstawie wyników badania III fazy — CheckMate-037, wydała pozytywne rekomendacje dla niwolumabu (anti-PD-1) w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka po niepowodzeniu stosowania ipilimumabu. Badanie CheckMate-037 obejmowało chorych leczonych uprzednio ipilimumabem zarówno otrzymujących wcześniej wemurafenib (z mutacją V600E w genie *BRAF*), jak i chorych z prawidłowym stanem (typ dziki) genu *BRAF*. Chorzy otrzymywali niwolumab w monoterapii (268 chorych) lub byli poddani chemioterapii za pomocą dakarbazyny lub karboplatyny i paklitakselu (102 osób). Całkowity odsetek odpowiedzi u pacjentów leczonych niwolumabem wyniósł 32%, a u chorych poddanych chemioterapii był 3-krotnie niższy (11%). Aż 95% chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie niwolumabem, jest wciąż w remisji choroby, co uniemożliwia obliczenie czasu wolnego od progresji i zakończenie badania.

Poważne działania niepożądane (3.–4. stopień według klasyfikacji irAE) podczas stosowania niwolumabu wystąpiły u 9% chorych (u 2% przerwano terapię leczenia). Profil powikłań był podobny jak w przypadku innych metod leczenia ukierunkowanych na immunologiczne punkty kontroli, jednak toksyczność była zazwyczaj możliwa do opanowania za pomocą glikokortykosteroidów. Nie zanotowano poważnych infekcji płuc ani zgonów związanych z terapią niwolumabem.

Różnice w profilu i częstotści działań niepożądanych związanych z terapią anti-PD-1 i z terapią anti-CTLA-4 wydają się zależeć od mechanizmu regulacji odpowiedzi immunologicznej przez te cząsteczki. Do anergii limfocytów T efektorowych w mechanizmie połączenia PD-1 i PD-L1 dochodzi zwykle w tkankach obwodowych i rozwijającym się guzie (ryc. 2). Dlatego też nasilenie działań niepożądanych terapii anti-PD-1 jest mniejsze niż w przypadku stosowania leków anti-CTLA-4, gdy dochodzi do pobudzenia autoreaktywnych limfocytów T w węzłach chłonnych i innych narządach limfatycznych (uogólniona reakcja autoimmunologiczna) [3, 18–20].

W badaniu CheckMate-066 niwolumab jest stosowany w I linii terapii u chorych na zaawansowanego czerniaka. W grupie kontrolnej podaje się dakarbazynę. Odsetek przeżyć 1-roczych u chorych leczonych niwolumabem wyniósł 72,9% (42,1% u pacjentów poddawanych chemioterapii; $p < 0,001$), a mediana czasu przeżycia wolnego od progresji — 5,1 miesiąca (2,2 miesiąca u pacjentów poddawanych chemioterapii) [20, 21].

W badaniu klinicznym I fazy oceniono skuteczność i toksyczność różnych dawek (1, 3 lub 10 mg/kg mc.) niwolumabu u uprzednio leczonych chorych na zaawansowanego NDRP. Odpowiedź na monoterapię niwolumabem odnotowano u 17,7% osób niezależnie od rozpoznania

patomorfologicznego. Mediana całkowitego przeżycia wynosiła, odpowiednio, 9,2, 14,9 i 9,2 miesiąca dla poszczególnych dawek niwolumabu. Wskaźniki 2- i 3-letniego przeżycia całkowitego wynosiły, odpowiednio, 42% i 27% leczonych niwolumabem w dawce 3 mg/kg. Na podstawie uzyskanych wyników rozpoczęto badanie II fazy — CheckMate-063, w którym niwolumab w dawce 3 mg/kg mc. podano 117 chorym na zaawansowanego raka płaskonabłonkowego, którzy otrzymali więcej niż II linię leczenia systemowego (65% pacjentów otrzymało ponad III linię leczenia). Odsetek odpowiedzi, odsetek chorych żyjących ponad rok i medianę czasu przeżycia całkowitego oszacowano w tym badaniu na 15%, 41% i 8,2 miesiąca. Ponadto 26% pacjentów wykazywało stabilizację choroby w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii niwolumabem. Poważne działania niepożądane zaobserwowano u 17% chorych (w tym zapalenie płuc u 3,4% osób i biegunki u 2,6% pacjentów). Wyniki badania CheckMate-063 były spektakularne. U chorych na raka płaskonabłonkowego po tak intensywnym leczeniu systemowym nie udawało się dotychczas uzyskać odpowiedzi na kolejne linie terapii, a szacowany czas ich życia nie przekraczał 5 miesięcy.

Zakończyły się badania kliniczne nad efektywnością II linii terapii za pomocą niwolumabu u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. W badaniach III fazy CheckMate-017 oraz CheckMate-057 skuteczność niwolumabu była porównywana z docetaksemem u chorych na płaskonabłonkowego i niepłaskonabłonkowego przerzutowego raka płuca. Do badań tych zrekrutowano łącznie 838 pacjentów [22, 23]. Na podstawie wyników badania CheckMate-017 4 marca 2015 roku FDA wydała pozytywną opinię o możliwości zastosowania niwolumabu w płaskonabłonkowym raku płuca [22]. Spodziewana jest również decyzja w niepłaskonabłonkowym raku płuca.

Skuteczność niwolumabu jest oceniana także w I linii leczenia NDRP. W I fazie badań klinicznych wykazano, że monoterapia niwolumabem przedłuża czas wolny od progresji do 15,6 tygodnia niezależnie od rozpoznania patomorfologicznego. Mediana całkowitego czasu życia chorych wyniosła 98,3 tygodnia. Na podstawie uzyskanych wyników rozpoczęły się badania III fazy — CheckMate-026, porównujące skuteczność niwolumabu do dowolnego schematu chemioterapii I linii (495 chorych) oraz I fazy — CheckMate-012, w którym efektywność niwolumabu jest porównywana do różnych schematów chemioterapii zawierających również ipilimumab lub bewacyzumab (412 pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach nowotworowych) [4, 23].

Efekt immunoterapii u chorych na zaawansowanego NDRP w progresji po poprzednich liniach leczenia próbowano wzmocnić, łącząc niwolumab i ipilimumab w dawkach, odpowiednio, 1 mg/kg mc. i 3 mg/kg mc. Roczne przeżycia zaobserwowano u 65% chorych,

a mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła 16,1 tygodnia. Niestety leczenie skojarzone było obarczone bardzo dużym ryzykiem wystąpienia poważnych skutków ubocznych. U 37% pacjentów wystąpiło zapalenie płuc, krwioplucie, zapalenie jelita grubego, biegunka lub zapalenie nerek [4, 23].

W raku nerkowokomórkowym dotychczasowe metody immunoterapii rzadko prowadzą do uzyskania oczekiwanych wyników. Podobnie jak w przypadku NDRP, podjęto próbę skojarzonego leczenia niwolumabem i ipilimumabem — u 40% chorych stwierdzono obiektywne odpowiedzi, które trwały średnio 18 tygodni. Działania niepożądane odnotowano aż u 89% pacjentów (u 16% leczenie przerwano z powodu toksyczności).

Natomiast niwolumab stosowany w monoterapii okazał się skuteczny w leczeniu chorych na raka nerki. W badaniu klinicznym I fazy wykazano częściową odpowiedź na terapię u 29% pacjentów i medianę czasu przeżycia wynoszącą 18 miesięcy. W związku z tym rozpoczęło się badanie III fazy, do którego zrekrutowano 822 chorych na zaawansowanego raka jasnokomórkowego nerki, którzy na drodze randomizacji leczenia otrzymywali niwolumab lub ewerolimus (inhibitor mTOR).

Trwają badania kliniczne nad możliwością wykorzystania niwolumabu w leczeniu chorych na wiele innych nowotworów (rak żołądka, nowotwory nabłonkowe regionu głowy i szyi, rak pęcherza moczowego — po wzmocnieniu odpowiedzi immunologicznej przez wlewki BCG, rak piersi i chłoniak Hodgkina — komórki Reed-Sternberga wykazują wysoką ekspresję PD-L1). W ostatnim z wymienionych wskazań u osób uprzednio intensywnie leczonych, po przeprowadzeniu autologicznego przeszczepu komórek macierzystych i w progresji choroby, za pomocą niwolumabu udawało się uzyskać aż 80% obiektywnych odpowiedzi [24, 25].

Podobną skutecznością do niwolumabu charakteryzuje się inne przeciwciało anti-PD-1 — pembrolizumab [26]. W badaniu I fazy — KEYNOTE-001 wzięło udział 1137 chorych na różne typy nowotworów, w tym na czerniaka (411 osób) i NDRP. Pacjenci otrzymali pembrolizumab w dawce 10 mg/kg mc. (co 2 lub 3 tygodnie) lub 3 mg/kg mc. (co 3 tygodnie). Badanie dotyczące chorych na czerniaka było przeprowadzone zarówno w grupie z losowym doбором pacjentów, jak i bez niego oraz wśród osób wcześniej leczonych ipilimumabem i bez takiej terapii. Łączna analiza wszystkich chorych, u których występowały zmiany mierzalne według kryteriów RECIST (365 osób), wykazała, że u osób wcześniej leczonych ipilimumabem odpowiedź na pembrolizumab wystąpiła w 28% przypadków, mediana czasu do progresji wyniosła 23 tygodnie, a odsetek chorych żyjących dłużej niż rok wynosił 69%. W grupie pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali ipilimumabu, wskaźniki te wynosiły odpowiednio: 40%, 24 tygodnie i 71%. Poważne działania niepożądane

Tabela 3. Charakterystyka przeciwciał anty-PD-1 i anty-PD-L1

Cząsteczka	Nazwa preparatu	Rodzaj przeciwciała	Faza badania
PD-1	Niwolumab BMS-936558	Ludzkie IgG4	III/rejestracja amerykańska (FDA) i japońska u chorych na czerniaka po niepowodzeniu ipilimumabu i w II linii terapii płaskonabłonkowego raka płuca
	Pembrolizumab MK-3475	Humanizowane IgG4	III/rejestracja FDA w czerniaku po niepowodzeniu ipilimumabu
	Pidilizumab CT-011	Humanizowane IgG1	II
	AMP-224	Rekombinowane z fragmentem Fc koniugowanym z cząsteczką PD-L2	I
PD-L1	BMS-936559	Ludzkie IgG4	I
	MEDI-4736	Ludzkie IgG1	III
	MPDL-3280A	Ludzkie IgG1	III
	MSB0010718C	Ludzkie IgG1	II

FDA (*Food and Drug Administration*) — Agencja Żywności i Leków

(3.–4. stopień) występowały rzadko i manifestowały się zapaleniem płuc (0,2%), jelita (0,5%), wątroby (0,2%), nerek (0,5%), przysadki (0,2%) oraz nadczynnością lub niedoczynnością tarczycy (0,4%). Jesienią 2014 roku, na podstawie wyników badania KEYNOTE-001, FDA zarejestrowała pembrolizumab do leczenia chorych na przerzutowego i nieoperacyjnego czerniaka po niepowodzeniu terapii ipilimumabem. Trwają zaawansowane badania, których zadaniem jest wykazanie wyższości terapii pembrolizumabem nad terapią ipilimumabem (KEYNOTE-006 u 645 chorych na przerzutowego lub nieresekcyjnego czerniaka) oraz nad chemioterapią (KEYNOTE-002 u 510 chorych na zaawansowanego czerniaka) [26–28].

W badaniu KEYNOTE-001 pembrolizumab w I i kolejnych liniach otrzymało również 307 chorych na zaawansowanego NDRP. W I linii pembrolizumab stosowano u pacjentów, których komórki nowotworowe wykazywały ekspresję białka PD-L1. W grupie 45 chorych przyjmujących pembrolizumab w I linii leczenia w dawce 10 mg/kg mc. w odstępach 2- (16 osób) lub 3-tygodniowych (23 osób) oraz otrzymujących pembrolizumab w dawce 2 mg/kg mc w odstępach 3-tygodniowych odsetek odpowiedzi wyniósł, odpowiednio, 35%, 27% i 67%. Całkowity odsetek odpowiedzi mierzony kryteriami irRC w całej grupie był równy 36%, mediana czasu wolnego od progresji wynosiła 27 tygodni, a pół roku przeżyło 51% chorych. W drugiej grupie pacjentów poddawanych wcześniej chemioterapii (221 osób) mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 10 tygodni, a pół roku przeżyło 26% chorych leczonych pembrolizumabem. Mediana czasu życia dla wszystkich chorych otrzymujących pembrolizumab w I lub w II i kolejnych liniach leczenia wynosiła 8,2 miesiąca [26, 29, 30].

Trwają zaawansowane badania kliniczne mające na celu wykazanie skuteczności pembrolizumabu w mo-

noterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią w różnych populacjach chorych na NDRP. Do najważniejszych z nich należy KEYNOTE-010, porównujące skuteczność docetakselu w monoterapii lub w skojarzeniu z pembrolizumabem w II linii leczenia (920 chorych) oraz KEYNOTE-024, porównujące efektywność I linii z wykorzystaniem pembrolizumabu lub chemioterapii opartej na związkach platyny (300 chorych na uogólnionego NDRP) oraz KEYNOTE-042, mające podobne założenia jak poprzednie badania, ale przeprowadzane u chorych na NDRP w stadium IIIB lub IV z ekspresją PD-L1 na komórkach nowotworowych. Trwają także liczne badania nad możliwością zastosowania pembrolizumabu w innych nowotworach (np. KEYNOTE-012 u chorych na raka regionu głowy i szyi — 21% obiektywnych odpowiedzi w wyniku leczenia pembrolizumabem) [31].

Badania przeciwciał anty-PD-L1 (najbardziej zaawansowane z cząsteczkami MEDI-4736 i MPDL3280A, tab. 3) prowadzono w grupach chorych na różne typy nowotworów, w tym NDRP, czerniaka, raka nerki, wotokomórkowego, raka jelita grubego i odbytnicy (MPDL3280A w skojarzeniu z bewacyzumabem, fluorouracylem i oksaliplatiną lub tylko z bewacyzumabem) [32]. Skuteczność obu substancji oceniano w zależności od ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych; omówiono ją w części poświęconej czynnikom predykcyjnym (poniżej).

Czynniki predykcyjne terapii przeciwciałami anty-PD-1 i anty-PD-L1

Najbardziej oczywistym czynnikiem predykcyjnym terapii przeciwciałami anty-PD-1 i anty-PD-L1 wydaje się ekspresja cząsteczki PD-L1 na powierzchni komórek nowotworowych. Należy jednak pamiętać,

że PD-L1 występuje też na komórkach prezentujących antygen, które regulują odpowiedź immunologiczną ze strony limfocytów T efektorowych w węzłach chłonnych. Ponadto regulacja funkcji limfocytów T efektorowych przez APC zależy od kooperacji wielu różnych cząsteczek (np. CD28 i CTLA-4). Dlatego też wydaje się bardzo trudne wyselekcjonowanie jednego czynnika predykcyjnego, którego badanie mogłoby kwalifikować do leczenia anty-PD-1 lub anty-PD-L1.

Białko PD-L1 występuje na komórkach większości typów nowotworów. Ansen i wsp. [33] oszacowali, że 32% raków gruczołowych i 30,5% raków płaskonabłonkowych płuca wykazuje ekspresję białka PD-L1, a Daud i wsp. [27] oszacowali, że 71% czerniaków wykazuje ekspresję PD-L1. Natomiast w przypadku nowotworów nerki, tylko 20% wykazuje ekspresję cząsteczki PD-L1. Ekspresja PD-L1 jest oceniana za pomocą barwienia immunohistochemicznego (IHC) z wykorzystaniem różnych klonów przeciwciał oraz protokołów barwienia, zarówno w systemie detekcji manualnym, jak i automatycznym. Ponadto ekspresję oceniano w podścielisku lub na powierzchni komórek nowotworowych. Ekspresję określano także w zależności od siły reakcji IHC (intensywność wybarwienia w 4-stopniowej skali: 0, 1+, 2+, 3+) lub też ze względu na odsetek komórek wykazujących ekspresję PD-L1 (za zmiany PD-L1 pozytywne uznawano te, w których ekspresję wykazywało 1%, 5%, 10% lub 50% komórek nowotworowych) [27, 33].

Obserwowano znaczne różnice w odsetkach odpowiedzi na leczenie przeciwciałami anty-PD-1 lub anty-PD-L1 między grupami pacjentów różniących się ekspresją PD-L1. U chorych na czerniaka oceniono retrospektywnie wpływ ekspresji PD-L1 na możliwość uzyskania odpowiedzi na leczenie niwolumabem i pembrolizumabem. W badaniu I fazy niwolumab wywoływał odpowiedź na terapię u 66% chorych „PD-L1-pozytywnych” (co najmniej 5% komórek z ekspresją PD-L1) i u 33% chorych niewykazujących ekspresji PD-L1 [28]. W badaniu KEYNOTE-001 pembrolizumab powodował odpowiedź u 49% chorych z ekspresją PD-L1 (1% komórek pozytywnych) i u 13% chorych bez ekspresji. Występowanie ekspresji PD-L1 było korzystnym czynnikiem predykcyjnym dla wydłużenia czasu wolnego od progresji, ale nie wpływało na całkowity czas życia pacjentów. Ze względu na niejednoznaczny wpływ ekspresji PD-L1 na skuteczność leczenia anty-PD-1, w większości trwających obecnie badań u chorych na czerniaka ekspresja PD-L1 nie jest czynnikiem kwalifikującym do terapii [27, 28].

Ze względu na bardzo wysoki odsetek chorych na czerniaka wykazujących ekspresję PD-L1 (wielu pacjentów odnosi korzyść z immunoterapii niezależnie od ekspresji PD-L1), najwięcej uwagi temu czynnikiowi predykcyjnemu poświęcono w planowaniu immunoterapii u chorych na NDRP, którzy znacznie rzadziej

charakteryzowali się ekspresją PD-L1. Zaobserwowano duże różnice w odsetkach odpowiedzi na leczenie niwolumabem u chorych na NDRP z ekspresją PD-L1 lub bez niej. Należy zauważyć, że osoby bez ekspresji PD-L1 (z wyjątkiem bardzo małej grupy chorych leczonych niwolumabem w I linii) odnosili podobną korzyść z terapii niwolumabem jak pacjenci z ekspresją tego markera (tab. 4). Dawka pembrolizumabu u chorych na NDRP leczonych w II linii immunoterapią w badaniu KEYNOTE-001 została dostosowana do ekspresji białka PD-L1. Chorzy „PD-L1-pozytywni” otrzymywali pembrolizumab w dawce 10 mg/kg mc. w odstępach 2- lub 3-tygodniowych, natomiast chorzy „PD-L1-negatywni” przyjmowali 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie. Odsetek odpowiedzi był nieznacznie wyższy w grupie chorych „PD-L1-pozytywnych” niż „PD-L1-negatywnych”, ale korzyść z zastosowanej terapii stwierdzono w obu grupach (tab. 4) [29–31].

W niektórych badaniach stosuje się skale stratyfikujące intensywność wybarwienia receptora PD-L1 na powierzchni komórek NDRP [34, 35]. Różnice w odpowiedzi na leczenie inhibitorem MPDL3280A zaobserwowano w grupie chorych „PD-L1-pozytywnych” w zależności od intensywności wybarwienia tkanek. Najwyższy całkowity odsetek odpowiedzi (83%) stwierdzono u pacjentów z silną ekspresją PD-L1 (IHC 3+), natomiast u wszystkich osób „PD-L1-pozytywnych” (IHC 1+/2+/3+) odsetek wynosił 31%. Odpowiedź na leczenie obserwowano również u pacjentów bez cech ekspresji PD-L1. Wydaje się, że u chorych na NDRP ekspresja PD-L1 będzie ważnym czynnikiem kwalifikującym do terapii przeciwciałami anty-PD-1 w I linii terapii oraz w przypadku osób leczonych przeciwciałami anty-PD-L1 niezależnie od linii terapii. Natomiast w II i kolejnych liniach leczenia przeciwciałami anty-PD-1 ten czynnik predykcyjny będzie miał mniejsze znaczenie. Jednak do rutynowego zastosowania w diagnostyce NDRP jest wymagana standaryzacja metod diagnostycznych. W polskich warunkach dużym problemem może być dostęp do materiału tkankowego o odpowiedniej jakości. U wielu chorych z zaawansowanym nowotworem dostępny jest tylko materiał cytologiczny archiwizowany w postaci cytobloków lub na szkiełkach mikroskopowych, który nie nadaje się do diagnostyki ekspresji PD-L1. Materiał tkankowy musi zostać odpowiednio utrwalony i zarchiwizowany, a ponadto często są nim pobrane podczas bronchoskopii drobne wycinki z niską zawartością komórek nowotworowych.

Ze względu na trudności diagnostyczne ekspresji PD-L1 poszukuje się innych klinicznych czynników predykcyjnych dla leków anty-PD-1 lub anty-PD-L1 u chorych na NDRP. Odsetek odpowiedzi na terapię niwolumabem i pembrolizumabem jest podobny u mężczyzn i kobiet, nie zależy od wieku, ale jest nieznacznie wyższy u chorych na raka płaskonabłonkowego płuca

Tabela 4. Odpowiedź na leczenie przeciwciałami anty-PD-1 i anty-PD-L1 u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w zależności od ekspresji białka PD-L1 [28–38]

	Lek									
	Niwolumab			Pembrolizumab			MPDL3280A			MEDI4736
Sposób wybarwienia	Błonowe (na komórkach nowotworowych)			Błonowe i podścieliskowe			W komórkach infiltrujących tkankę nowotworową			Bd
Rodzaj materiału tkankowego	Tkanki archiwalne			Tkanki archiwalne i tkanki świeżo pobrane			Tkanki archiwalne i świeżo pobrane			Tkanki archiwalne i świeżo pobrane
Linia leczenia	I	II i powyżej		I	II i powyżej		I	II i powyżej		II i powyżej
Skala odcięcia (% komórek)	5	1	5	1	1	50	1	5	10	Bd
Liczba chorych PD-L1(+)	10	38	33	45	177	41	26	13	6	13
Odpowiedź PD-L1(+)	50%	13%	15%	36%	23%	37%	31%	46%	83%	39%
Liczba chorych PD-L1(-)	7	30	35	–	40	88	20	33	40	19
Odpowiedź PD-L1(-)	0%	17%	14%	–	13%	11%	20%	18%	18%	5%

Bd — brak danych

niż u chorych na raka gruczołowego płuca. W badaniu KEYNOTE-001 wykazano, że odsetki odpowiedzi na leczenie pembrolizumabem były wyższe u osób palących tytoń (27% wobec 9% u osób niepalących) oraz u chorych na raka płaskonabłonkowego (32% wobec 16% u chorych na raka niepłaskonabłonkowego). Odsetek odpowiedzi na terapię MPDL3280A u chorych na raka niepłaskonabłonkowego wynosił 21%, a u chorych na raka płaskonabłonkowego osiągnął 27%. Ponadto wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie tym przeciwciałem zanotowano u osób palących tytoń lub byłych palaczy (26%) w porównaniu z pacjentami, którzy nigdy nie palili (10%). Wpływ obecności mutacji w genach *EGFR* i *KRAS* na skuteczność MPDL3290A nie został udowodniony. Wśród pacjentów bez mutacji w genach *EGFR* lub *KRAS* odsetek odpowiedzi stwierdzono, odpowiednio, u 23% i 30% chorych, a w grupie osób z mutacją *EGFR* lub *KRAS* — u 17% i 10% chorych. Reasumując, żaden z wymienionych czynników klinicznych i molekularnych nie może być w tej chwili brany pod uwagę w kwalifikacji do terapii przeciwciałami anty-PD-1 i anty-PDL-1 [34–36].

Przyszłość immunoterapii chorych na nowotwory

Nie ma wątpliwości, że chemioterapia w leczeniu chorych na większość zaawansowanych nowotworów osiągnęła lub zbliża się do pułapu swoich możliwości. Odkrycia mutacji kierujących oraz immunologicznych

punktów kontroli spowodowały szybki rozwój metod leczenia ukierunkowanego molekularnie i immunoterapii, które zastępują chemioterapię u niektórych chorych i w niektórych liniach leczenia. Wiele wspomnianych metod terapii jest warunkowo rejestrowana do rutynowego stosowania na podstawie spektakularnych wyników wczesnych badań klinicznych (I lub II fazy). Immunoterapia chorób nowotworowych, zwłaszcza ukierunkowana na immunologiczne punkty kontroli, charakteryzuje się odmienną od chemioterapii toksycznością i zdolnością do wywoływania w niektórych przypadkach długotrwałej kontroli choroby. Odpowiedź na immunoterapię nie jest równie spektakularna, w porównaniu z metodami ukierunkowanymi molekularnie, ale długość jej trwania jest często wielokrotnie większa. Niestety, nie opracowano dotychczas diagnostycznych czynników predykcyjnych dla immunoterapii, które precyzyjnie pozwoliłyby kwalifikować chorych do tego rodzaju leczenia, tak jak ma to miejsce w przypadku terapii ukierunkowanych molekularnie.

Piśmiennictwo

1. Wysocki P. Mechanizmy działania przeciwciał monoklonalnych w nowotworach litych. *Onkol. Prakt. Klin.* 2014; 10: 175–183.
2. Weiner G.J. Monoclonal antibodies mechanism of action in cancer. *Immunol. Res.* 2007; 39: 271–278.
3. www.fda.gov/ Food and Drug Administration; dostęp on-line: 10 marca 2015.
4. www.clinicaltrials.gov/ Clinical trial; dostęp on-line: 11 marca 2015.
5. Callahan M.K., Postow M.A., Wolchok J.D. CTLA-4 and PD-1 pathway blockade: combinations in the clinic. *Front. Oncol.* 2015; 15: 385.
6. Postow M.A., Callahan M.K., Wolchok J.D. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J. Clin. Oncol.* 2015; 20: 4358.

7. Hofmeyer K.A., Ray A., Zang X. The contrasting role of B7-H3. *PNAS* 2008; 105: 10277–10278.
8. Drew M.P. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Cancer* 2012; 12: 252–264.
9. Dequen P, Lorigan P, Jansen J.P., van Baardewijk M., Ouwens M.J., Kotapati S. Systematic review and network meta-analysis of overall survival comparing 3 mg/kg ipilimumab with alternative therapies in the management of pretreated patients with unresectable stage III or IV melanoma. *Oncologist* 2012; 17: 1376–1385.
10. Graziani G., Tentori L., Navarra P. Ipilimumab: a novel immunostimulatory monoclonal antibody for the treatment of cancer. *Pharmacol. Res.* 2012; 65: 9–22.
11. Harmankaya K., Erasim C., Koelblinger C. i wsp. Continuous systemic corticosteroids do not affect the ongoing regression of metastatic melanoma for more than two years following ipilimumab therapy. *Med. Oncol.* 2011; 28: 1140–1144.
12. Schadendorf D., Hodi F.S., Robert C. i wsp. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in metastatic or locally advanced, unresectable melanoma. *ECCO-ESMO-ESTRO 2013*; abstract 24LBA.
13. Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F. i wsp. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 10: 1–13.
14. Eggermont A.M., Chiarion-Sileni V., Grob J.J. i wsp. Ipilimumab versus placebo after complete resection of stage III melanoma: initial efficacy and safety results from the EORTC 18071 phase III trial. *ASCO Annual Meeting*. LBA 9008. 2014.
15. Lynch T.J., Bondarenko I., Luft A. i wsp. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 2046–2054.
16. Tomasini P., Khobta N., Greillier L., Barlesi F. Ipilimumab: its potential in non-small cell lung cancer. *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2012; 4: 43–50.
17. Wolchok J.D., Hoos A., O'Day S. i wsp. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15: 7412–7420.
18. Topalian S.L., Drake C.G., Pardoll D.M. Targeting the PD-1/B7-H1 (PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. *Curr. Opin. Immunol.* 2012; 24: 207–212.
19. Aris M., Barrio M.M. Combining immunotherapy with oncogene-targeted therapy: a new road for melanoma treatment. *Front. Immunol.* 2015; 9: 1–17.
20. Johnson D.B., Peng C., Sosman J.A. Nivolumab in melanoma: latest evidence and clinical potential. *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2015; 7: 97–106.
21. Luke J.J., Ott P.A. PD-1 pathway inhibitors: the next generation of immunotherapy for advanced melanoma. *Oncotarget.* 2015; 6: 3479–3492.
22. Langer C.J. Emerging immunotherapies in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC): the role of immune checkpoint inhibitors. *Am. J. Clin. Oncol.* 2014; 28: 1–9.
23. Sundar R., Cho B.C., Brahmer J.R., Soo R.A. Nivolumab in NSCLC: latest evidence and clinical potential. *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2015; 7: 85–96.
24. Escudier B. Emerging immunotherapies for renal cell carcinoma. *Ann. Oncol.* 2012; 23: Suppl. 8.
25. Motzer R.J., Bono P., Hudes G.R. i wsp. A phase 3 comparative study of nivolumab (anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) versus everolimus in patients with advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC) previously treated with anti-angiogenic therapy. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (Suppl.): TPS4592.
26. Poole R.M. Pembrolizumab: first global approval. *Drugs* 2014; 74: 1973–1981.
27. Daud A.I., Hamid O., Ribas A. i wsp. Antitumor activity of the anti-PD-1 monoclonal antibody MK-3475 in melanoma (MEL): correlation of tumor PD-L1 expression with outcome. *AAO 2014*; abstract CT104.
28. Kefford R., Ribas A., Hamid O. i wsp. Clinical efficacy and correlation with tumor PD-L1 expression in patients (pts) with melanoma (MEL) treated with the anti-PD-1 monoclonal antibody MK-3475. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32 (Suppl. 5); abstract 3005.
29. Garon E.B., Gandhi L., Rizvi N. i wsp. Antitumor activity of pembrolizumab (Pembro, MK-3475) and correlation with programmed death ligand 1 (PD-L1) expression in a pooled analysis of patients with advanced non-small cell lung carcinoma (NSCLC). *Ann. Oncol.* 2014; 25 (Suppl. 5); abstract LBA43.
30. Garon E.B., Leigh N.B., Rizvi N.S. i wsp. Safety and clinical activity of MK-3475 in previously treated patients (pts) with non-small cell lung cancer (NSCLC). *J. Clin. Oncol.* 2014; 32 (Suppl. 5); abstract 8020.
31. Gandhi L., Balmanoukian A., Hui R. i wsp. MK-3475 (anti-PD-1 monoclonal antibody) for non-small cell lung cancer (NSCLC): antitumor activity and association with tumor PD-L1 expression. *AAO Annual Meeting 2014*; abstract CT105.
32. Brahmer J.R., Horn L., Antonia S.J. i wsp. Nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538) in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC): overall survival and long-term safety in a phase 1 trial. *IASLC 15th WCLC 2013*; abstract MO18.03.
33. Ansen S., Schulteis A.M., Hellmich M. i wsp. PD-L1 expression and genotype in non-small cell lung cancer (NSCLC). *J. Clin. Oncol.* 2014; 32 (Suppl. 5); abstract 7517.
34. Rizvi N.A., Chow L.Q.M., Dirix L.Y. i wsp. Clinical trials of MPDL3280A (anti-PDL1) in patients (pts) with non-small cell lung cancer (NSCLC). *J. Clin. Oncol.* 2014; 32 (Suppl. 5); abstract TPS8123.
35. Horn L., Herbst R.S., Spiegel D. i wsp. An analysis of the relationship of clinical activity to baseline EGFR status, PD-L1 expression and prior treatment history in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) following PD-L1 blockade with MPDL3280A (anti-PDL1). *IASLC 14th WCLC 2011*; abstract MO18.01.
36. Spigel D.R., Gettinger S.N., Horn L. i wsp. Clinical activity, safety, and biomarkers of MPDL3280A, an engineered PD-L1 antibody in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (Suppl.): abstract 8008.
37. Antonia S.J., Grosso J.F., Horak C.E. i wsp. Association of tumor PD-L1 expression and immune biomarkers with clinical activity in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with nivolumab (ANTI-PD-1; BMS-936558; ONO-4538). *IASLC 15th WCLC 2013*; P2.11-035.
38. Brahmer J.R., Rizvi N.A., Lutzky J. i wsp. Clinical activity and biomarkers of MEDI4736, an anti-PD-L1 antibody, in patients with NSCLC. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32 (Suppl. 5); abstract 8021.