

„KONTROLĖS PUNKTŲ“ INHIBITORIŲ TERAPIJA GYDANT PAŽENGUSIĄ MELANOMĄ

Eglė Janušonytė

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: melanoma, checkpoint therapy, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab.

Santrauka

Melanoma – aukšto piktybiškumo odos vėžys, kurio atvejų skaičius pasaulyje sparčiai didėja. „Kontrolės punktų“ inhibitorių terapija, veikianti CTLA-4 ir PD-1 receptorius ir stiprinanti T ląstelių poveikį, yra naujas bei plačiai tyrinėjamas efektyvus pažengusios melanomos su tolimosiomis metastazėmis gydymas. Šiems pacientams gali būti taikoma monoterapija arba kombinuotoji terapija, tačiau geresni rezultatai pasiekiami taikant kombinuotąją terapiją. Kontrolės punktų terapija gydomi pacientai turi būti atidžiai stebimi dėl galimo gydymo toksikiškumo įvairioms organų sistemoms bei pirminio ir įgyto rezistentiškumo. Reikalingi tolesni tyrimai, nustatant šiam gydymui tinkamus biožymenis, siekiant prognozuoti kontrolės punktų terapijos veiksmingumą specifiniams pacientams.

Įvadas

Melanoma – aukšto piktybiškumo odos vėžys, kurio atvejų skaičius pastarąjį dešimtmetį išaugo apie 50 procentų [1]. Esant ankstyvosios stadijos melanomai, didžiąjai daliai pacientų sėkmingai taikoma naviko ekscizija, tačiau kai kuriais atvejais darinio neįmanoma pašalinti arba išsivysto tolimosios metastazės [2]. Atsižvelgiant į prognostinius veiksnius, tokius kaip naviko gylys, regioninių limfmazgių pažeidimas ir vidaus organų pažeidimas, pacientams gali būti taikomas sisteminis gydymas. Iki 2011 metų standartinis sisteminis melanomos gydymas aprėpė chemoterapiją, vėliau melanoma tapo vienu pirmųjų vėžio tipų, kurio gydymui buvo taikoma „kontrolės punktų“ inhibitorių terapija [3]. Pastaruoju metu daug dėmesio susilaukiantis inovatyvus gydymo metodas – kontrolės punktų terapija, kuri veikia CTLA-4 ir PD-1 receptorius ir sustiprina T ląstelių medijuojamą antinavikinį poveikį. Šioje apžvalgoje pateikiama naujausia mokslinė informacija apie kontrolės punktų tera-

pijos taikymą melanomos gydymui.

Tyrimo tikslas – atlikti 2014-2021 metais publikuotų tyrimų melanomos gydymo „kontrolės punktų“ inhibitorių terapijos tyrimų gydant melanomą apžvalgą, aprašyti ir apibendrinti šių tyrimų progresą pažangą bei iššūkius.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Straipsnių paieška vykdyta PubMed duomenų bazėje. Paieškai naudota reikšminių žodžių kombinacija *melanoma, check-point therapy*. Analizei buvo atrinkti straipsniai, kurių pavadinimas arba raktažodžiai atitiko šios literatūros apžvalgos tikslą. Iš viso analizei atrinkta ir išanalizuota 12 publikacijų.

Tyrimo rezultatai

Veikimo mechanizmas. Tinkamai funkcionuojanti imuninė sistema turi atpažinti svetimkūnius, nesupainiodama jų su sveikomis kūno ląstelėmis, kitaip tariant, išvengti autoimunizmo. Siekiant tai užtikrinti, svarbus T ląstelių aktyvumas. Jų veikimas reguliuojamas kontrolės punktuose, kuriuose galima paskatinti tiek aktyvumą, tiek inhibiciją [4]. Dalis baltymų dalyvauja imuninio atsako slopinime, pvz., aktyvuotos T ląstelės ekspresuoja citotoksiinį T-limfocitų antigeną T-4 (*Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 – CTLA4*), – taip skatinama T ląstelių inhibicija. Kitas svarbus kontrolės punkto mechanizmas susijęs su programuotos ląstelių žūties baltymu 1 (*Programmed cell death protein 1 – PD-1*) ir jo ligandu PD-L1, taip ribojamas efektorinių T ląstelių poveikis [4]. Kadangi vėžinėms ląstelėms būdinga išvengti imuninės sistemos, sergant melanoma CTLA4 ir PD-1 veikia kaip imuninio atsako stabdžiai, todėl taikant jų inhibitorius, T ląstelės gali sėkmingai infiltruoti naviko mikroaplinką ir sunaikinti vėžines ląsteles [5].

Gydymas ir jo veiksmingumas. Melanomos gydymui buvo tiriama ir taikomi šie „kontrolės punktų“ inhibitorių terapijos vaistai: anti-PD-1 punktų inhibitoriai nivolumabas ir pembrolizumabas, anti-CTLA4 punkto inhibitorius ipilimumabas. Nors tyrimų pradžioje paprastai buvo taikomas

gydymas monoterapija, vėliau buvo pradėti tyrimai testuojant kombinuotąsias terapijas: anti-CTLA4 ir anti-PD-1 punktų inhibitoriai arba anti-LAG3 ir anti-PD-1 punkto inhibitoriai. 2017 metais publikuotas J. Wolchok ir kolegų tyrimas aprašo kombinuotos ipilimumabo ir involumabo terapijos pranašumą per 3 metus, lyginant su monoterapija [6]. Naujausi tyrimai taip pat rodo, jog didžiausias efektyvumas stebimas skiriant kombinuotą anti-CTLA4 ir anti-PD-1 punkto inhibitorių terapiją. Šį gydymą gaunantys pacientai pasiekia aukščiausią 5 metų išgyvenamumo laikotarpį, lyginant su kitais pažengusios melanomos vaistais [2,7], be to, stebimas didelis poveikis, gydant melanomos metastazes smegenyse [2,4]. 3 fazės tyrimai taip pat rodo, jog pridendant anti-LAG3 antikūną su nivolumabu, ilginamas išgyvenimo laikotarpis be naviko progresavimo žudyti vėžines ląsteles [2]. Galiausiai, atliekami tyrimai, taikant „kontrolės punktų“ inhibitorių terapiją kartu su spindulių terapija arba krioblacija, taip pat kombinacijos su taikinių terapija bei granulocitų-makrofagų kolonijas stimuliuojančiu faktoriumi [4].

Nepaisant „kontrolės punktų“ inhibitorių efektyvumo daliai pacientų, kitiems šis gydymas sukelia tik nežymų pagerėjimą arba neturi poveikio, o anti-PD-1 inhibitorių monoterapiją vartojantiems dviem trečdaliams pacientų melanoma ir toliau progresuoja po gydymo [2]. Šiuo metu tiriamas ir dar 2 anti-PD-1 inhibitorių – avelumabo ir atezolizumabo poveikis, gydant metastazavusią melanomą [8,9].

Toksiškumas ir rezistentiškumas. Dėl savo veikimo mechanizmo „kontrolės punktų“ inhibitoriai gali sukelti autoimuninį toksiškumą, kurį svarbu laiku pastebėti ir gydyti. Šis toksinis poveikis dažniausiai išsivysto taikant kombinuotą anti-CTLA4 ir anti-PD-1 kontrolės punktų inhibiciją ir gali pasireikšti bet kurioje organų sistemoje (paprastai odoje, storojoje žarnoje, endokrininėje sistemoje bei kepenyse), savo eiga jis neretai atkartoja klasikinės autoimunines ligas [2]. Būdingi tokie šalutiniai reiškiniai kaip diarėja, kolitas, hepatitas bei endokrininės ligos, tokios kaip hipofizitas ir skydliaukės problemos [10]. Literatūroje atkreipiamas dėmesys į nepakankamai rimtai vertinamą ryšį tarp kontrolės punktų terapijos ir kardiotoksiškumo, pažymima, jog kai kuriems gydytiems pacientams pasireiškė miokarditas ir širdies nepakankamumas. Remiantis retrospektyviomis atvejų serijomis, ši terapija laikoma pakankamai saugia pacientams, sergantiems ŽIV, virusiniu hepatitu bei vidutiniškai pasireiškiančiomis ankstesnėmis autoimuninėmis ligomis (nepaisant to, jog šie pacientai buvo neįtraukti į 3 lygio tyrimus) [2].

PD-1 inhibitoriai yra gerokai mažiau toksiški negu anti-CTLA 4 antikūnas ipilimumabas, o ipilimumabo ir anti-PD-1 vaistų sąveika siejama su padidėjusiu toksiškumu [11].

„Kontrolės punktų“ inhibitorių terapijai būdingas rezistentiškumas. Daliai pacientų šis, pradžioje veiksmingas

gydymas, vėliau netenka efektyvumo (pasireiškia įgytas rezistentiškumas – nuo 40 iki 60 % anti-PD-1 ir >70% anti-CTLA4 pacientų), o kitų pacientų šis gydymas apskritai neveikia (pasireiškia pirminis rezistentiškumas) [12]. Šiuo metu yra pateiktos kelios galimos neveiksmingumo teorijos ir aktyviai ieškoma sprendimo būdų.

Tik daliai melanomos pacientų pasireiškia teigiamas poveikis, todėl svarbu tęsti tyrimus, mėginant identifikuoti biožymenis, kurie padėtų prognozuoti gydymo efektyvumą. Šiuo metu nėra aukšto jautrumo ir specifiskumo biožymenų kontrolės punktų inhibitoriams vertinti, tiriami keletas biožymenų, tarp jų reliatyvus eozinofilų ir bazofilų skaičius, absoliutus monocitų skaičius, laktatdehidrogenazė, neutrofilų bei limfocitų santykis, BRAF mutacija bei pažeidimo vieta ir dydis [2,5].

Išvados

1. „Kontrolės punktų“ inhibitorių terapija yra naujas ir efektyvus pažengusios melanomos su tolimosiomis metastazėmis gydymas.

2. Kombinuotoji „kontrolės punktų“ inhibitorių terapija yra efektyvesnė, nei pavienių „kontrolės punktų“ inhibitorių taikymas.

3. „Kontrolės punktų“ inhibitorių terapija gydomi pacientai turi būti stebimi dėl galimo gydymo toksiškumo bei rezistentiškumo. Reikalingi tolesni tyrimai, nustatant šiam gydymui tinkamus biožymenis.

Literatūra

- 2020 Melanoma Skin Cancer Report Stemming the global epidemic Global Coalition | Euromelanoma | 2020 Melanoma Skin Cancer Report 2 Euromelanoma. www.euromelanoma.org
- Carlino MS, Larkin J, Long G V. Immune checkpoint inhibitors in melanoma. *Lancet* 2021;398(10304):1002-14. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01206-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01206-X)
- Queirolo P, Boutros B, Tanda E, Spagnolo F, Quaglino P. Immune-checkpoint inhibitors for the treatment of metastatic melanoma: a model of cancer immunotherapy. *Semin Cancer Biol* 2019;59. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.08.001>
- Buchbinder El. Immune Checkpoint Therapies for Melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2021;35(1):99-109. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2020.08.013>
- Barrios DM, Phillips GS, Postow MA, Akaikie T, Nghiem P, et al. Immune checkpoint inhibitors to treat cutaneous malignancies. *J Am Acad Dermatol* 2020;83(5):1239-53. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.131>
- Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*

- 2017;377(14):1345-56.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709684>
7. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Lao CD, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2019;381(16):1535-46.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910836>
8. Keilholz U, Mehnert JM, Bauer S, Bourgeois H, Patel MR, Gravenor D, et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic melanoma: phase 1b results from the JAVELIN Solid Tumor trial. *J Immunother Cancer* 2019;7(1).
<https://doi.org/10.1186/s40425-018-0459-y>
9. Hamid O, Molinero L, Bolen CR, Sosman JA, Muñoz-Couselo E, Kluger HM, et al. Safety, Clinical Activity, and Biological Correlates of Response in Patients with Metastatic Melanoma: Results from a Phase I Trial of Atezolizumab. *Clin Cancer Res* 2019;25(20):6061-72.
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-3488>
10. Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2016;44:51-60.
<https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.02.001>
11. Palmieri DJ, Carlino MS. Immune Checkpoint Inhibitor Toxicity. *Curr Oncol Rep* 2018;20(9).
<https://doi.org/10.1007/s11912-018-0718-6>
12. Gide TN, Wilmott JS, Scolyer RA, GV L. Primary and Acquired Resistance to Immune Checkpoint Inhibitors in Metastatic

Melanoma. *Clin Cancer Res* 2018;24(6):1260-70.
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-2267>

CHECKPOINT INHIBITORS THERAPY IN ADVANCED MELANOMA TREATMENT: LITERATURE REVIEWE

E. Janušonytė

Keywords: melanoma, checkpoint therapy, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab.

Summary

Melanoma is a highly malignant skin cancer with increasing number of cases globally. Checkpoint therapy which targets the CTLA-4 or PD-1 receptors and increases the effect of T cells is a new and widely researched effective treatment for advanced melanoma with distant metastases. Monotherapy (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab) or combined therapy can be applied to these patients, however, better results are achieved when applying combined therapy. Patients treated with checkpoint therapy have to be closely monitored due to possible treatment toxicity in various organ systems as well as primary and acquired resistance. Moreover, further studies are needed to establish biomarkers useful for this treatment in order to estimate the efficacy of the checkpoint therapy in specific patients.

Correspondence to: egle.janusonyte@gmail.com

Gauta 2022-01-05