

A bőrdaganatok immunterápiás kezelési lehetőségei

LENGYEL ZSUZSANNA, GYULAI ROLLAND

PTE KK Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, Pécs

Levezései cím:

Dr. Gyulai Rolland, PTE KK Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, 7632 Pécs, Akác u. 1. Tel.: 72-536-882, e-mail: gyulai.rolland@pte.hu

Közlésre érkezett:

2019. június 24.

Elfogadva:

2019. július 25.

A bőrdaganatok a leggyakoribb rosszindulatú daganatok. Mind a melanóma, mind a nem-melanóma tumorok incidenciája folyamatos növekedést mutat világszerte, ami főképp (de nem kizárólag) a nem-melanóma bőrdaganatok időskori előfordulásának növekedésével magyarázható. A bőrtumrok immunterápiára általában jól reagálnak, a melanóma, a Merkel-sejtes karcinóma, a kután laphámkarcinóma PD-1-inhibitor kezelésre adott válaszreakciója a 40%-ot meghaladja. A jelen közlemény összefoglalja a bőrdaganatok kezelésében alkalmazható törzskönyvezett és lehetséges új immunterápiás készítményeket és eljárásokat. *Magy Onkol 63:239-245, 2019*

Kulcsszavak: melanóma, nem-melanóma bőrtumor, immunterápiás pont, PD-1-inhibitor

Skin cancers represent the most common type of malignancy. The incidence rate of melanoma and non-melanoma skin cancer depicts a continuous rise worldwide, which is attributed mainly (but not exclusively) to the growing incidence of non-melanoma skin cancer in the elderly population. Most skin cancer types are sensitive to immunotherapy. Melanoma, Merkel cell carcinoma, cutaneous squamous cell carcinoma showed response rates of at least 40% for PD-1 inhibitor therapy as reported in recent articles. In this article we review the current and future immunotherapy agents and procedures for skin cancers.

Lengyel Z, Gyulai R. Possible immunotherapies of skin cancers. Magy Onkol 63:239-245, 2019

Keywords: melanoma, non-melanoma skin cancer, immune checkpoint, PD-1 inhibitor

BEVEZETÉS

A rosszindulatú bőrdaganatok két nagy csoportba sorolhatók: melanóma és nem-melanóma típusú bőrtumor (NMSC). A bőrtumorsejtes daganatok 2–3%-át a pigmentsejtes daganatok, azaz a melanóma, míg 97%-át a nem-melanóma típusú tumorok képezik. Ez utóbbi csoport jelentős hányadát (~99%) a bazális sejtes karcinóma (BCC) és a kután laphámkarcinóma (cSCC) alkotja. Az NMSC maradék 1%-át a Merkel-sejtes karcinóma, bőrfüggelék-eredetű tumorok, Kaposi-szarkóma és egyéb ritka szarkómák, valamint a bőr limfómái adják. Az elmúlt évtizedekben a bőrdaganatok incidenciájának jelentős növekedése észlelhető világszerte. Az agresszív viselkedést mutató melanóma incidenciája földrajzi lokalizációtól függően 13–50 eset/100 000 ezer lakos, az incidencia növekedése évente 2,6%-os [1]. A nem-melanóma tumorok előfordulása az európai népcsoportban 18–20-szor gyakoribb a melanómához képest. Az elmúlt 30 évben az cSCC előfordulása 3–10%-kal nőtt évente, és ugyanebben a periódusban az Egyesült Államokban a BCC gyakorisága 20–80% közötti növekedést mutatott. A BCC gyakoribb az SCC-nél, egymáshoz viszonyított előfordulási arányuk kb. 4:1 [2]. A nem-melanóma bőrtumorsejtes viselkedésüket tekintve kevésbé agresszívok, az esetek túlnyomó részében sebészi ellátás elégséges, azonban a laphámrák okozta halálozás számottevő [3].

Az elmúlt évtizedben törzskönyvezésre került immunonkológiai (IO) kezelések a bőrtumorsejtes terápiaiban mind a magas metasztatizáló képességű melanóma, Merkel-sejtes karcinóma, mind a jelentősen emelkedő incidenciát mutató nem-melanóma bőrdaganatok területén igen biztató eredményeket mutatnak.

A közleményben összefoglaljuk az immunrendszer és a bőrtumorsejtes kapcsolatát, bemutatjuk az immunterápiás kezelési lehetőségeket, azok hatékonyságát és mellékhatásait.

A BŐRDAGANATOK ÉS AZ IMMUNRENDSZER

A 20. század elején Ehrlich és munkatársai már feltételezték az immunrendszer szerepét a tumorellenes védekezésben. Az elmúlt évtizedben megjelent kísérletes munkák és epidemiológiai adatok igazolták, hogy a T-sejtek alulműködése esetén a bőrdaganatok száma megemelkedik. Mind a CD4⁺ T-sejtes immunszuppresszió (pl. AIDS), mind a CD8⁺ T-sejtes immunszuppresszió (szervtranszplantáció) fokozott rizikót jelent cSCC, BCC, melanóma, Merkel-sejtes karcinóma (MCC) és Kaposi-szarkóma (KS) kialakulásában, és a betegség lefolyásának súlyosságát is befolyásolja [4–8]. A szervtranszplantált betegeknél az MCC kialakulásának rizikója 50-szeres, Kaposi-szarkóma esetében 84-szeres, míg a cSCC-nél 65-szörös a normális populációhoz képest, és az utóbbi bőrtumor a szervtranszplantáltak vezető halál oka [9].

Az immunrendszer normális működése esetén a tumorsejteket eliminálja. Amennyiben ez nem történik meg, kóros egyensúlyi állapot alakul ki a tumor és a gazdaszervezet között, majd a folyamat előrehaladtával a daganat progressziója következhet be. A tumorsejtek immunrendszer által történő

felismerésében és hatékony eliminálásában nagy szerepe van a tumorantigének jelenlétének. A bőrdaganatok nagyfokú immunogenitásának is egyik legfőbb oka a tumorasszociált antigének, neoepitópok és/vagy virális onkoproteinek jelenléte. Melanóma esetében ilyen tumorasszociált antigének pl. a MAGE-család egyes fehérjéi vagy a MART-1 [10]. Molekuláris vizsgálatok igazolták, hogy a legtöbb bőrtumorban a tumor mutációs rátája (TMB) igen magas, az összes szolid tumort tekintve pedig melanómában a legmagasabb. A magas TMB meglete előre jelzi az IO terápiára adott hatékony választ [11]. A vírusnegatív MCC esetében az UV- (ultraibolya) sugárzás indukálta mutációk következtében kialakuló új tumorasszociált epitópok váltanak ki megfelelő immunválaszt [12]. Ezzel szemben a vírusasszociált bőrtumorsejtes (pl. Kaposi-szarkóma, vírusasszociált MCC) a szomatikus mutációk frekvenciája alacsony. Ennek ellenére a betegek nagy része jól reagál IO kezelésre, mivel ebben az esetben a T-sejtek által a vírusok által termelt onkoproteineket ismerik fel [13]. E klinikai megfigyelések alapján az immunterápiás válasz kialakulásához elég néhány magas minőségű antigén meglete. Továbbá a magas mutációs rátával rendelkező tumoroknál a neoantigének megjelenése sokkal valószínűbb, mint alacsony TMB-nél. Alacsony TMB-vel rendelkező melanóma esetében az IO kezelés hatékonysága akár teljesen meg is szűnhet [14].

A bőrtumorsejtes kialakulásában fontos külső környezeti tényező az UV-sugárzás. Az UV-sugárzás hatására speciális, más karcinogénekre nem jellemző DNS-károsodások és következményes mutációk alakulnak ki, amelyeket UV-jelző mutációknak nevezünk [15]. A bőrtumorsejtes az ilyen UV-indukált mutációk nagy mennyiségben fordulnak elő, fokozva így a daganatok IO kezelésének hatékonyságát.

Melanóma

A melanóma a bőrtumorsejtes csak 2–3%-át alkotja, azonban magas metasztatizáló képessége miatt a bőrdaganat-halálozások nagy részéért felelős. Kezelésében 2011-ig nem állt rendelkezésünkre hatékony terápia. A melanóma kialakulásában szerepet játszanak az úgynevezett driver mutációk (pl. BRAF, N-RAS), valamint a túlzott UV-expozíció. A melanóma immunogenitásához nagymértékben hozzájárul a tumorasszociált UV-jelző mutációk nagyszámú jelenléte [16].

Melanómában az immunterápia alkalmazása nem új keletű, már az 1800-as évek végén Coley elölt baktériumokat (Streptococcus) injektált tumorba, azonban melanóma esetében csekély eredménnyel [17]. Közel száz évvel később melanóma után metasztázisában nagy dózisú BCG injektálásával tumorregressziót és némi szisztémás távoli hatást sikerült elérni. A biztató eredmények ellenére a BCG alkalmazása melanóma esetében nem vált rutinná [18]. A citokinek közül az 1990-es években az interferon- α törzskönyvezték melanóma adjuváns kezelésére. Az interferon az immunválasz kiváltását a T-sejtek aktivációja, az antigénprezentáció fokozása révén segíti elő, hatást gyakorol

a tumorválaszt negatívan befolyásoló szabályozó T-sejtekre, illetve vannak nem immunológiai tumorelles hatásai is (pl. az angiogenezis gátlása) [19]. Hatékonyságának megítélése ellentmondásos, klinikai vizsgálatok metaanalízise igazolta a kezelés pozitív hatását a recidívamentes túlélésre (RFS), valamint a teljes túlélésre (OS), bár utóbbi esetében ez kisebb mértékű [20], az előnyt elsősorban ulcerált tumoroknál várhatjuk. Napjainkban az új IO kezelések az interferon alkalmazását háttérbe szorították. A nagy dózisú interleukin-2 (IL-2) alkalmazása metasztatikus melanómában az Egyesült Államokban terjedt el. A válaszadási arány 10-20% körüli, azonban használatát a súlyos toxikus mellékhatások jelentős mértékben korlátozták [21].

Az immunonkológiai kezelések között kell megemlíteni az adoptív sejtherápiát (ACT). Az ACT egyik formája során a beteg saját tumorinfiltráló sejtjeit (leggyakrabban T-sejteket) előzetes tenyésztést követően injektálják vissza a betegbe. A terápiát sikeresen alkalmazzák néhány centrumban, a közlemények metasztatikus melanóma esetében 40-50%-os válaszarányról számolnak be [22]. Az eljárás sikerességének fokozására a sejtek visszajuttatásakor a kezelést egyéb készítmények, pl. PD-1-inhibitor, BRAF-inhibitor [23, 24] adásával egészítik ki. A kezelés hátránya, hogy rendkívül speciális technikai felkészültséget igényel.

A T-sejt-terápiák közé tartozik a kiméra antigénreceptor T-sejt terápia (CART), mely során géntranszfer technikával tumorantigént felismerő, módosított immunglobulin gén integrálása történik. Előnye, hogy megfelelő tumorelles válasz érhető el akkor is, ha a tumorsejtek HLA-expressziója csökken. Jelenleg két hematológiai betegségben (akut limfoblasztos leukémia, diffúz nagy B-sejtes limfóma) törzskönyvezték az eljárást [25]. Melanóma esetében klinikai vizsgálatban érhető el a módszer.

2015-ben melanóma után és szubkután metasztázisának kezelésére törzskönyvezték az első intralezionális onkolitikus vírust (talimogén laherparepvec [T-VEC]). A T-VEC genetikailag módosított herpesz simplex vírus 1-es típusú onkolitikus vírus, amely a tumorsejtben replikálódik, és fokozott antigénprezentációt követően azok pusztulásához vezet. Ezen túl a T-VEC hatására GM-CSF termelődik, mely az antigénprezentáló sejtek (APC) érését és működését segíti elő. Az immunonkológiai gyógyszerek T-VEC-vel történő kombinációjának szinergikus hatásáról már irodalmi adatok állnak rendelkezésre [26]. Egyéb onkolitikus vírusok (pl. Cavatac [coxsackie-vírus]) melanómában történő alkalmazását is vizsgálják mind monoterápiában, mind immunellenőrző-pont-gátlókkal kombinálva [27].

A melanóma kezelésében elért legnagyobb sikerek az immunellenőrző pontokat gátló monoklonális antitestekhez (immune checkpoint inhibitor [ICI]) fűződnek. Hatásmechanizmusukat tekintve az ICI-k gátolják az immunrendszerbe beépített negatív szignálok kialakulását, mintegy felszabadítva a T-sejtes tumorelles immunválasz fékjeit. Irreszekábilis és/vagy metasztatikus melanómában elsőként törzsköny-

vezett és bevezetett immunonkológiai szer az ipilimumab volt 2011-ben, mely a T-sejteken lévő CTLA-4 (citotoxikus T-limfocita antigén 4) receptorhoz kötődik. Monoterápiában alkalmazva a válaszadási rátája 11-15% körüli, azonban a terápiára jól reagáló betegeknél tartós remisszió alakult ki [28]. Ezt követte a PD-1 (programmed cell death receptor 1) gátló szerek megjelenése. Ezek a szerek gátolják a daganatsejteken vagy APC-ken lévő PD-1-ligandum kapcsolódását a T-sejteken lévő PD-1-hez. A T-sejtekben így gátolják a negatív szignál létrejöttét, ami végső soron a daganatsejtek immunrendszer általi eliminálását eredményezi. Európában 2015-ben metasztatikus melanóma első vonalbeli kezelésére két PD-1-inhibitor, a nivolumab és a pembrolizumab került befogadásra. A PD-1-gátló szerek az ipilimumabnál nagyobb objektív válaszadási aránnyal rendelkeznek (40-45%), hatásuk kialakulása gyorsabb. Nem elhanyagolható, hogy mellékhatásprofiljuk sokkal kedvezőbb, kevesebb és kevésbé súlyos adverz eseménnyel kell számolni [29, 30]. A PD-1-inhibitorok kiemelkedő eredményessége melanóma kezelésében hozzájárult a készítmények egyéb szolid és hematológiai tumorokban (pl. vese-, fej-nyaki, tüdődaganatok) történő alkalmazásához.

Az ipilimumab és a PD-1-gátlók részben eltérő hatásmechanizmusa felvetette annak lehetőségét, hogy kombinációban való alkalmazással a túlélési mutatók tovább növelhetők metasztatikus melanómában. A CheckMate 067-es, fázis III-as vizsgálatban a mono-nivolumab, mono-ipilimumab és kombinált nivolumab+ipilimumab terápiák hatékonyságát vizsgálták korábban kezelésben nem részesült, irreszekábilis III. és IV. stádiumú betegeknél. 38 hónap medián utánkötés során a kombinációs karon lévő betegek 3 éves túlélése 58%, a progressziómentes túlélés (PFS) 39%, a teljes válaszadási ráta (ORR) 58,3% volt. A nivolumabkaron lévő betegeknél a 3 éves túlélés 34%, a PFS 32%, az ORR 44%, míg ipilimumabnál a 3 éves túlélés 34%, PFS 10%, ORR 19% volt. Kiemelendő, hogy a kombinációs terápia esetében a mellékhatások a monoterápiás karknál gyakoribbak és súlyosabbak voltak: grade 3-as vagy súlyosabb mellékhatás 58,8%-ban fordult elő [31]. Az eredmények alapján az ipilimumab és nivolumab kombinációs kezelés metasztatikus melanóma kezelésére befogadásra került. A kombinációs terápia okozta adverz események csökkentése érdekében a jelenleg zajló klinikai vizsgálatokban az ipilimumabot alacsonyabb dózisban (1 mg/ ttkg, „low dose”) alkalmazzák [32].

Az elmúlt időszakban két klinikai vizsgálat igazolta az immunterápia hatékonyságát tünetmentes agyi metasztázissal rendelkező betegeknél [33, 34]. A CheckMate 204-es, fázis II-es vizsgálatban nem kezelt agyi metasztázisos betegek kombinált IO kezelésben részesültek, az intrakraniális válaszadás 55%-os volt, csakúgy, mint az extrakraniális betegségkontroll. A válasz kialakulásáig eltelt medián idő 2,3 hónap, a hat hónapos PFS 64,2%, az OS 92,3% volt. A vizsgálatban részt vevő 94 beteg közül tizenhét részesült korábban szisztémás – legtöbbször célzott – kezelésben. A vizsgálatban

intrakraniális oligoprogresszió esetén radioterápia megengedett volt [34]. Mindkét vizsgálat szerzői felvetik a tünetmentes agyi metasztázissal rendelkező beteg esetén a kombinált IO kezelés elsővonalbeli alkalmazását. Amennyiben nem alakul ki megfelelő intrakraniális kontroll, a terápia sugár- és/vagy sebészi beavatkozással történő kiegészítése javasolt.

Az ICI-k metasztatikus melanómában igazolt hatékonysága előrevetítette kipróbálásukat adjuváns indikációban. 2015 októberében az USA-ban az FDA az ipilimumabot adjuváns indikációban törzskönyvezte az EORTC 18071 fázis III-as vizsgálat alapján. A vizsgálat az RFS és OS szignifikáns növekedését igazolta az ipilimumabkaron a placebóval szemben [35]. Meg kell azonban említeni, hogy számos súlyos, grade 3–5-ös mellékhatás jelentkezett a szokásosnál magasabb dóziszú (10 mg/ttkg) ipilimumabkaron (41,6% vs. 2,7%), mely a betegek életminőségét jelentősen befolyásolta. A PD-1-inhibitorok közül először adjuváns indikációban a nivolumab került befogadásra a CheckMate 238-as vizsgálat eredményei alapján [36]. A III-as fázisú vizsgálatban a betegek (IIIB/C, reszekált IV. stádium) az egyik karon nivolumab, míg a másik karon ipilimumab adásában részesültek egy éven keresztül. Az RFS nivolumab esetében 70,5%, az ipilimumabkaron 60,8% volt. A nivolumabkezelés mellett szignifikánsan kevesebb grade 3–4 mellékhatás jelentkezett (14,4% vs. 45,9%). Pembrolizumab adjuváns alkalmazását magas rizikójú III-as stádiumú betegeknél az EMA 2018. decemberben hagyta jóvá. A törzskönyvezéshez vezető III-as fázisú EORTC 1325 vizsgálatban a pembrolizumab szignifikánsan meghosszabbította az RFS-t, és a betegségkiújulás kockázatát 44%-kal csökkentette a placebohoz viszonyítva [37]. A PD-1-inhibitorok adjuváns kezelésben is hatékonyabbnak bizonyultak az ipilimumabbal szemben, valamint a mellékhatásprofiljuk is kedvezőbb. A vizsgálati eredmények alapján adjuváns IO kezelés megfontolandó reszekált IV. stádiumú, valamint olyan III. stádiumú betegeknél, akiknél a nyirokcsomóban lévő metasztázis mérete nagyobb 1 mm-nél. Egy másik tisztázandó kérdés az adjuváns kezelés területén a komplettáló nyirokcsomó-blokkdisszekció elvégzésének szükségessége és ideje. Az összes adjuváns fázis III-as vizsgálatban a komplettáló nyirokcsomó-blokkdisszekció elvégzése kötelező volt. Ezzel szemben napjainkban két nagy nemzetközi vizsgálat [38, 39] is azt találta, hogy pozitív őrszem nyirokcsomót követően elvégzett komplettáló nyirokcsomó-disszekció nem javította a betegek túlélését, így annak elvégzése nem feltétlenül szükséges.

Joggal merül fel további kérdésként, hogy meg tudjuk-e akadályozni a betegség kiújulását, ha még korábbi, de magas kockázatú stádiumban (pl. IIC), vagy akár neoadjuváns formában alkalmazzuk az IO kezeléseket. Jelenleg napjainkban számos klinikai vizsgálat keres erre választ [40].

Az immunonkológiai kezelések mellékhatásprofilja eltér a hagyományos kemoterápiáétól. Az immunmediált adverz hatások (irAE) hátterében a túlfokozott immunválasz áll. A mellékhatások bármelyik szervrendszert érinthetik, fontos

az időben történő felismerésük és az irányelvek alapján történő kezelésük [41]. Bőrt érintő mellékhatásokat a betegek mintegy 40%-ánál láthatunk [42]. Leggyakoribb a bőrtünet nélküli pruritus és a különböző enyhébb lefolyású bőrkiütések (eritéma, makulo-papulózis, pszoriasziform, ekcematiform exantéma). Az elmúlt időszakban súlyos gyógyszerallergiák (Stevens–Johnson-szindróma/toxikus epidermális nekrolízis és DRESS-szindróma [drug rash with eosinophilia and systemic symptoms]) megjelenését is leírták, továbbá közöltek IO kezelés mellett kialakult Sweet-szindrómát és autoimmun hólyagos betegséget [43, 44]. Gyakori jelenség a pigmenthiány (leukoderma) megjelenése IO kezelés mellett, érdekessége, hogy ez elsősorban melanóma kezelésekor fordul elő. A hipopigmentáció megjelenése több esetsorozat és egy nagy metaanalízis eredményei alapján is a betegség kimenetelét tekintve pozitív marker [45].

Az ICI és a célzott kezelések bevezetésével a metasztatikus melanóma lefolyása jelentősen megváltozott. A DTIC-korszakban 1974–2011 között a klinikai vizsgálatokban részt vevő betegeknél a 3 éves túlélés kb. 13% volt, 2018-ban a 3 éves túlélés meghaladja az 50%-ot [46]. A jó eredmények ellenére az ICI-kezelések sem hatékonyak mindenkinél, a kezelés során rezisztencia alakulhat ki, valamint bizonyos melanómatiszpusok (pl. uveális, mukozális) esetében a válaszadási arány csekély. Az immunterápiák hatékonyságának fokozására számos próbálkozás történt, pl. sugárterápiával, kemoterápiával történő kombináció, vagy az IO és célzott kezelések együttes vagy szekvenciális adása. Természetesen további IO szerek tesztelése is folyik klinikai vizsgálatokban (pl. lymphocyte activation gene-3 [LAG-3], T cell immunoglobulin and mucin domain 3 [Tim-3] antitestek) [47].

Merkel-sejtes karcinóma

Az MCC előfordulása a melanómához képest csekély, azonban metasztatizáló képessége és túlélési adatai a melanómához hasonlíthatnak. Az utóbbi időben incidenciája világszerte növekedést mutat. Hollandiában végzett retrospektív vizsgálatban 1993–2016 között az MCC incidenciája 0,17-ről 0,59-re nőtt 100 000 életévre vonatkoztatva. Kialakulásában szerepet játszik a Merkel-sejtes poliómavírus (MCV), az UV-sugárzás, az immunszuppresszió és az idős életkor. Az MCC és az immunrendszer kapcsolatát számos tanulmány igazolja. Összefüggést találtak a betegség jobb kimenetele és a tumort infiltráló CD8⁺ limfociták mennyisége között [48]. Az MCV-specifikus T-sejtek PD-1 és TIM-3 receptorokat nagy mennyiségben expresszálnak, mely az IO kezeléseket alkalmazásának lehetőségét vetette fel. A metasztatikus és/vagy irrezekábilis MCC kezelésében a közelmúltig sugár- és/vagy kemoterápia (platinaalapú mono- vagy kombinált) állt rendelkezésünkre. Az MCC kezelését tovább nehezíti a betegek magas életkora és a komorbiditások megléte. A közelmúltban két nagy klinikai vizsgálat igazolta az IO kezelés hatékonyságát MCC-ben. A Javelin 200 egykarú multicentrikus vizsgálatban kemoterápiát követően másodvonalban a betegek avelumab

(anti-PD-L1 [programmed death ligand] antitest) adásában részesültek. A teljes válaszadási ráta (ORR) elérte a 33%-ot, a betegek 11%-ában komplett válasz alakult ki. A betegek 86%-ánál a terápiás válasz legalább 6 hónapig tartott, a betegek majdnem felénél (45%) pedig 12 hónapig. A válasz időtartama (DOR) 2,8–23,3 hónap között volt [49].

A PD-1-gátló pembrolizumabot az FDA 2018 decemberében, míg az EMA 2019 márciusában fogadta be a metasztatikus/recidív és lokálisan előrehaladott MCC kezelésére. A törzskönyvezéshez vezető vizsgálatban a betegek a pembrolizumabot első vonalban kapták. A vizsgálat teljes válaszadási aránya 56% volt, CR 24%-ban, PR 32%-ban fordult elő. A válaszadó betegek között a betegek 96%-ánál a DOR 6 hónap vagy hosszabb volt, és a betegek felénél (56%) ez 12 hónap vagy annál hosszabb volt [50].

Fontos kiemelni, hogy mindkét vizsgálatban az IO kezelés hatékonyságát nem befolyásolta, hogy a tumor vírus- vagy UV-asszociált volt.

Előrehaladott és metasztatikus kután laphámkarzinóma (cSCC)

A nem-melanóma bőrtumorok kialakulásában az immunrendszer állapota meghatározó tényező – például a szervtranszplantáció miatt krónikus immunszuppresszióban részesülő betegeknel előfordulásuk jelentősen emelkedett. A kután laphámrákok elsődleges ellátása az *in toto* sebészi excízió, ami az esetek 95%-ában végleges megoldást eredményez. Egy 985 betegen végzett retrospektív vizsgálat alapján cSCC esetén lokális recidíva 4,6%-ban, nyirokcsomóáttét 3,7%-ban alakult ki, míg daganat okozta halál 2,1%-ban fordult elő [51]. Amennyiben az cSCC inoperábilis, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, az ellátása egyértelmű irányelvek hiányában nehézségekbe ütközik. A kemoterápia (platinaalapú monoterápia vagy 5-fluorouracillal kombinálva), vagy az EGFR-gátló (cetuximab) terápiás hatékonysága nem kielégítő [52]. Mivel a fej-nyaki lokalizációjú laphámtumoroknál a PD-1-inhibitorok eredményesnek bizonyultak, illetve cSCC-ben az UV indukálta mutációk száma és a PD-L1-expresszió magas, cSCC esetén is felmerült az IO kezelések alkalmazása.

Számos esetközlés igazolta cSCC-ben másodvonalon alkalmazott PD-1-inhibitor (nivolumab, pembrolizumab) vagy CTLA-4-ellenes antitest (ipilimumab) hatására létrejött tartós válasz kialakulását. A PD-1-inhibitor cemiplimab hatásosságát előrehaladott és metasztatikus cSCC-ben fázis I-es és II-es vizsgálatban igazolták. A vizsgálatba bevont betegek közel 50%-ánál észleltek valamilyen válaszreakciót a terápiára, a tartós betegségkontroll mindkét vizsgálatban 60% felett volt [53]. Fontos kiemelni, hogy a betegség kimenetele szoros korrelációt mutatott az előzetesen alkalmazott terápiával. A válaszkészség közel 60% volt, ha a beteg első vonalban kapta a kezelést, míg, ha többedvonalon, akkor ez 40%-ra csökkent. A vizsgálatban a válasz medián tartósságát nem érték el, az adatok lezárásakor a becsült progressziómentes túlélés egy évnél 50%, míg a teljes túlélés lehetősége 80%

volt. Az adatok alapján a cemiplimabot az FDA és az EMA is törzskönyvezte előrehaladott és metasztatikus cSCC kezelésére. Természetesen a melanóma kezelésére törzskönyvezett PD-1-inhibitorokkal is folynak klinikai vizsgálatok. Egy fázis II-es vizsgálat előzetes eredményei alapján, ahol a betegek első vonalban pembrolizumab adásában részesültek, a terápiára adott válasz 42% volt [54].

Az előrehaladott és metasztatikus cSCC kezelésében elért eredmények igen biztatóak, mivel eddig e betegek kezelésében hatékony terápia nem állt rendelkezésünkre. Az IO kezelések mellékhatásprofilja is kedvezőbbnek bizonyult ebben az időben, sok komorbiditással rendelkező betegpopulációban a kemoterápiával szemben. Bár metasztatikus melanóma esetén az eddigi vizsgálatok szerint az életkor nem befolyásolja az immunterápiás válasz kialakulását [55], más indikációk esetén egyelőre nem egyértelműek a hatékonysági és biztonságossági adatok, így előrehaladott életkorban az IO kezelések alkalmazása fokozott körültekintést igényel.

Egyéb bőrtumorok

A bazálsejtes karcinóma (BCC) a fehér bőrű populációban a leggyakrabban előforduló malignus tumor. Annak ellenére, hogy a bazalióma incidenciája világszerte növekszik, a tumor mortalitási rátája alacsony. A tumor sporadikus és familiáris formáiban is a hedgehog jelátviteli út kóros aktiválódása játszik patogenetikai szerepet. A jelátviteli út vonal az egyedfejlődés determinációs, differenciációs folyamataiban játszik szerepet. A BCC elsődleges ellátása sebészi, azonban azoknál a betegeknel, akik előrehaladott vagy metasztatikus BCC-ben szenvednek, illetve alkalmatlanok a sebészi kezelésre vagy sugárterápiára, a hedgehog jelátviteli út kóros aktivációját gátló készítmények (viszmodegib vagy szonidegib) alkalmazhatók. Bazalióma esetében is magas a szomatikus mutációk rátája, mely felveti annak lehetőségét, hogy az IO kezelések hatékonyak lehetnek. A közelmúltban közzétették egy prospektív vizsgálat eredményeit, ahol előrehaladott BCC-ben szenvedő betegek az egyik karon pembrolizumabot kaptak. A páciensek közel fele reagált PD-1-inhibitor kezelésre (4/9 fő). A vizsgálat során súlyos mellékhatást nem észleltek. Az eredmények felvetik annak lehetőségét, hogy célzott kezelés során kialakult progresszió vagy rezisztencia esetén az IO kezelések a jövőben további lehetőséget nyújthat e betegek részére [56].

Kaposi-szarkóma esetében az IO kezelés hatásosságáról esetsorozatokat és esetismertetések állnak egyelőre rendelkezésünkre. HIV-asszociált Kaposi-szarkómában a betegek PD-1-gátló adásában részesültek (8 esetben nivolumab, 1 esetben pembrolizumab). Egy esetben CR-t és 6 esetben PR-t észleltek. A terápiára választ adók között a CD4⁺ T-sejtek száma alacsony volt, magas HIV-terhelés és/vagy viszcerális érintettség volt jelen [57].

Kután angioszarkóma esetében jelenleg egy eset sikeres kezeléséről számoltak be pembrolizumab alkalmazásával [58].

A nem-melanóma típusú bőrdaganatoknál az esettanulmányokban közölt terápiás válaszok biztatók, az IO szerek terápiás helyének meghatározása a jövő feladata.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az immunellenőrzőpont-gátlók és a célzott kezelések megjelenésével korábban soha nem látott hatékonyságot sikerült elérni a metasztatikus melanóma terápiájában. Az ICI mellett jelentkező viszonylag kevés mellékhatás és magas válaszadási ráta vezetett ahhoz, hogy ma már adjuváns indikációban is alkalmazzuk őket, valamint, hogy egyre több szolid tumor terápiájában is bázisterápiaként vannak jelen. A bőrtumrok

ICI-kezelésre adott igen jó válaszaránya többek között a tumork magas mutációs rátájának köszönhető. A jó eredmények ellenére azonban számtalan nyitott kérdés van. Hogyan tudjuk tovább fokozni a terápiák hatékonyságát – az immunterápiás szerek egymással vagy más terápiás modalitással történt kombinációjával? Sikerül-e majd olyan biomarkert találni, ami a válaszadást előrevetíti? A rezisztencia kialakulását hogyan tudjuk megelőzni? Mi az ICI-készítmények alkalmazásának optimális terápiás időtartama? Ezek és ehhez hasonló számtalan kérdés foglalkoztatja a daganatkutatókat és onkológusokat. Mielőbbi tisztázásuk jelentős előrelépést jelenthet a bőrdaganatok hatékony terápiájában.

IRODALOM

- Frangos JE, Duncan LM, Piris A, et al. Increased diagnosis of thin superficial spreading melanomas: A 20-year study. *J Am Acad Dermatol* 67:387–394, 2012
- Apalla Z, Lallas A, Sotiriou E, et al. Epidemiological trends in skin cancer. *Dermatol Pract Concept* 7:1–6, 2017
- Leiter U, Keim U, Eigentler T, et al. Incidence, mortality, and trends of nonmelanoma skin cancer in Germany. *J Invest Dermatol* 137:1860–1867, 2017
- Zhao H, Shu G, Wang, S. The risk of non-melanoma skin cancer in HIV-infected patients: new data and meta-analysis. *Int J STD AIDS* 27:568–575, 2016
- Tessari G, Girolomoni G. Nonmelanoma skin cancer in solid organ transplant recipients: update on epidemiology, risk factors, and management. *Dermatol Surg* 38:1622–1630, 2012
- Heath M, Jaimes N, Lemos B, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J Am Acad Dermatol* 58:375–381, 2008
- Paulson KG, Iyer JG, Blom A, et al. Systemic immune suppression predicts diminished Merkel cell carcinoma-specific survival independent of stage. *J Invest Dermatol* 133:642–646, 2013
- Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, et al. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 370:59–67, 2007
- Chockalingam R, Downing C, Tyring SK. Cutaneous squamous cell carcinomas in organ transplant recipients. *J Clin Med* 4:1229–1239, 2015
- Ilyas S, Yang JC. Landscape of tumor antigens in T cell immunotherapy. *J Immunol* 195:5117–5122, 2015
- Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. Tumor mutational burden and response rate to PD-1 inhibition. *N Engl J Med* 377:2500–2501, 2017
- Harms PW, Collie AM, Hovelson DH, et al. Next generation sequencing of cytokeratin 20-negative Merkel cell carcinoma reveals ultraviolet-signature mutations and recurrent TP53 and RB1 inactivation. *Mod Pathol* 29:240–248, 2016
- Goh G, Walradt T, Markarov V, et al. Mutational landscape of MCPyV-positive and MCPyV-negative Merkel cell carcinomas with implications for immunotherapy. *Oncotarget* 7:3403–3415, 2016
- Goodman AM, Kato S, Bazhenova, L, et al. Tumor mutational burden as an independent predictor of response to immunotherapy in diverse cancers. *Mol Cancer Ther* 16:2598–2608, 2017
- Parrado C, Mascaraque M, Gilaberte Y, et al. Fernblock (Polypodium leucotomos extract): molecular mechanisms and pleiotropic effects in light-related skin conditions, photoaging and skin cancers, a review. *Int J Mol Sci* 17:1026, 2016
- Leonardi GC, Falzone L, Salemi R, et al. Cutaneous melanoma: From pathogenesis to therapy (Review). *Int J Oncol* 52:1071–1080, 2018
- Coley WB. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas. With a report of ten original cases. 1893. *Clin Orthop Relat Res* 262:3–11, 1991
- Morton DL, Eilber FR, Holmes EC, et al. BCG immunotherapy of malignant melanoma: summary of a seven-year experience. *Ann Surg* 180:635–641, 1974
- Sanlorenzo M, Vujic I, Carnevale-Schianca F, et al. Role of interferon in melanoma: old hopes and new perspectives. *Expert Opin Biol Ther* 17:475–483, 2017
- Ives NJ, Suci S, Eggermont AMM, et al. Adjuvant interferon- α for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer* 82:171–183, 2017
- Davar D, Ding F, Saul M, et al. High-dose interleukin-2 (HD IL-2) for advanced melanoma: a single center experience from the University of Pittsburgh Cancer Institute. *J Immunother Cancer* 5:74, 2017
- Rosenberg SA, Restifo NP, Yang JC, et al. Adoptive cell transfer: a clinical path to effective cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 8:299–308, 2008
- Sim GC, Chacon J, Haymaker C, et al. Tumor-infiltrating lymphocyte therapy for melanoma: rationale and issues for further clinical development. *Bio Drugs* 28:421–437, 2014
- Rosenberg SA, Yang JC, Sherry RM, et al. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clin Cancer Res* 17:4550–4557, 2011
- Khalil DN, Smith EL, Brentjens RJ, Wolchok JD. The future of cancer treatment: immunomodulation, CARs and combination immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol* 13:273–290, 2016
- Fountzilias C, Patel S, Mahalingam D. Review: Oncolytic virotherapy, updates and future directions. *Oncotarget* 8:102617–102639, 2017
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01227551>
- 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, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 372: 320–330, 2015
- Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 372: 2521–2532, 2015
- Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 19:1480–1492, 2018
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02089685>
- Long GV, Atkinson V, Lo S, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 19:672–681, 2018
- Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, et al. Combined nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain. *N Engl J Med* 379:722–730, 2018
- Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med* 375:1845–1855, 2016
- Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med* 377:1824–1835, 2017
- Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med* 378:1789–1801, 2018

38. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med* 376:2211–2222, 2017
39. Leiter U, Stadler R, Mauch C, et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17:757–776, 2016
40. Huang AC, Orlowski RJ, Xu X, et al. A single dose of neoadjuvant PD-1 blockade predicts clinical outcomes in resectable melanoma. *Nat Med* 25:454–461, 2019
41. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf
42. Collins LK, Chapman MS, Carter JB, et al. Cutaneous adverse effects of the immune checkpoint inhibitors. *Curr Probl Cancer* 41:125–128, 2017
43. Pintova S, Sidhu H, Friedlander PA, et al. Sweet's syndrome in a patient with metastatic melanoma after ipilimumab therapy. *Melanoma Res* 23:498–501, 2013
44. Lopez AT, Geskin L. A case of nivolumab-induced bullous pemphigoid: review of dermatologic toxicity associated with programmed cell death protein-1/programmed death ligand-1 inhibitors and recommendations for diagnosis and management. *Oncologist* 23:1119–1126, 2018
45. Teulings HE, Limpens J, Jansen SN, et al. Vitiligo-like depigmentation in patients with stage III–IV melanoma receiving immunotherapy and its association with survival: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 33:773–781, 2015
46. Paulson KG, Lahman M, Chapuis AG, Brownell I. Immunotherapy for skin cancer. *Int Immunol* 31:465–475, 2019
47. Lengyel Zs, Baltás E, Gyulai R. Gyógyítható lesz-e a melanoma? Perspektívák a melanoma kezelésében. *Bőr Vener Szemle* 93:179–184, 2017
48. Becker JC, Stang A, Hausen AZ, et al. Epidemiology, biology and therapy of Merkel cell carcinoma: conclusions from the EU project IMMOMEC. *Cancer Immunol Immunother* 67:341–351, 2018
49. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17:1374–1385, 2016
50. Nghiem P, Bhatia S, Lipson E, et al. Durable tumor regression and overall survival (OS) in patients with advanced Merkel cell carcinoma (aMCC) receiving pembrolizumab as first-line therapy. *J Clin Oncol* 37:693–702, 2019
51. Schmults CD, Karia PS, Carter JB, et al. Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year, single-institution cohort study. *JAMA Dermatol* 149:541–547, 2013
52. Alter M, Satzger I, Mattern A, et al. Treatment of advanced squamous cell carcinoma with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Dermatology* 227:289–294, 2013
53. Migden MR, Rischin D, Schmults CD, et al. PD-1 blockade with cemiplimab in advanced cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med* 379:341–351, 2018
54. Kudchadkar RR, Yushak ML, Lawson DH, et al. Phase II trial of pembrolizumab (MK-3475) in metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC). *J Clin Oncol* 36(suppl):9543, 2018
55. Betof AS, Nipp RD, Giobbie-Hurder A, et al. Impact of age on outcomes with immunotherapy for patients with melanoma. *Oncologist* 22:963–971, 2017
56. Chang ALS, Tran DC, Cannon JGD, et al. Pembrolizumab for advanced basal cell carcinoma: an investigator-initiated, proof-of-concept study. *J Am Acad Dermatol* 80:564–566, 2019
57. Galanina N, Goodman AM, Cohen PR, et al. Successful treatment of HIV-associated Kaposi sarcoma with immune checkpoint blockade. *Cancer Immunol Res* 6:1129–1135, 2018
58. Hamacher R, Kämpfe D, Reuter-Jessen K, et al. Dramatic response of PD-L1-positive advanced angiosarcoma of the scalp to pembrolizumab. *JCO Precision Oncology* 2018, doi: 10.1200/PO.17.00107