

# Immunmoduláló antitestek alkalmazása – az onkológia új fejezete

Szamosi Szilvia dr.<sup>1</sup> ■ Váróczy László dr.<sup>2</sup> ■ Szekanecz Zoltán dr.<sup>1</sup>

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet,  
<sup>1</sup>Reumatológiai Tanszék, <sup>2</sup>Hematológiai Tanszék, Debrecen

Az utóbbi 10 évben robbanásszerű fejlődés következett be a tumorimmunológiai kutatások területén. A T-sejtes antigén-felismerés lépéseinek és az ezeket szabályozó mechanizmusoknak a megismerése vezetett az új immunterápiás szerek megjelenéséhez, amelyeket ma már sikerrel alkalmaznak bizonyos szolid tumorok és hematológiai malignitások kezelésében. A szerzők jelen közleményben az immunmoduláló antitestekre, az „immune checkpoint” gátló terápiára fókuszálnak. Az első ilyen, klinikumban is alkalmazott gyógyszer a citotoxikus T-lymphocyt-antigén-4 (CTLA-4-) inhibitor terápia volt. Az *ipilimumab*ot a klinikai vizsgálatok ígéretes eredményei alapján 2011-ben – először az Egyesült Államokban, nem sokkal később Európában – regisztrálták a kiterjedt melanoma második- (2011), majd első vonalbeli kezelésére (2013). A CTLA-4-inhibitor molekulát követően további, az immunrendszer működését szabályozó antitestek kipróbálása következett. A programozott sejthalál-1 (PD-1) útvonalon ható, blokkoló antitestek alkalmazása több tumoros indikációban jelentős daganatellenes immunválaszt eredményez. A PD-1 receptor gátló antitestek közül a *nivolumab* alkalmazásával számos daganattípus esetében sikerült tartós, objektív tumorválaszt elérni, így áttétes melanoma, nem kissejtes tüdőrák kezelésére a *nivolumab* a terápiás arzenál részét képezi. A kedvező daganatellenes aktivitás mellett számolni kell a fenti kezelések – legtöbb esetben reverzibilis – mellékhatásaival, amelyek az általuk létrehozott nem specifikus immunaktivációval hozhatók összefüggésbe. A jövőben számos, még megválaszolatlan kérdésre adhatnak választ a folyamatban lévő és a tervezett klinikai kutatások. A kezelés hatékonyságának előrejelzésére szolgálhatnak a PD-L1-expresszió túl további új, eddig nem azonosított biomarkerek is. Intenzív kutatás tárgyát képezi az, hogy az immunterápiás kezelésre milyen más daganatfajták adhatnak megfelelő terápiás választ. Az immunmoduláló antitestek egymással vagy más daganatellenes, kemo- vagy célzott terápiával való kombinációja javíthatja a kezelés hatékonyságát, de ezek szélesebb körben való elfogadásához további klinikai vizsgálatok szükségesek. Orv. Hetil., 2016, 157(Suppl. 2), 9–16.

**Kulcsszavak:** immuno-onkológia, immunmoduláló antitest, CTLA-4, PD-1

## Application of immunomodulatory therapeutic antibodies – a new perspective in oncology

In the past decade major advances in tumor immunology, a better understanding of antigen recognition by T-cells likewise discovering the regulatory inhibitory signals resulted in the development of new immunotherapies with promising durable responses in various solid tumor types and in hematologic malignancies. This review focuses on immunomodulatory antibodies, namely immune checkpoint inhibitor therapy. The prototype of this new class of immune stimulating agents was cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) antagonists. After demonstrating enhanced survival, *ipilimumab* was approved first in the United States in 2011, further on in the European Union for second-line (2011) and for first-line therapy (2013) of metastatic melanoma. Additional T-cell intrinsic pathways were identified and targeted for clinical development. Antibodies blocking the PD-1 pathway also showed promising clinical activity and objective tumor response in several types of tumors, including metastatic melanoma, non-small-cell lung cancer. On the other hand antitumor activity is frequently accompanied by significant reversible immune-related adverse events. To explore potential new immune checkpoint targets bring forth several challenges. Future clinical development will involve identifying potential biomarkers anticipating responsiveness to pathway blockade and additional tumor types likely to respond to the therapy. Furthermore, combination strategies, immune checkpoint inhibitors combined with cancer vaccines, targeted inhibitors and traditional chemotherapies are being evaluated in pre-clinical studies.

**Keywords:** immuno-oncology, immunomodulatory antibodies, CTLA-4, PD-1

Szamosi, Sz., Váróczy, L., Szekanecz Z. [Application of immunomodulatory therapeutic antibodies – a new perspective in oncology]. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(Suppl. 2), 9–16.

(Beérkezett: 2016. április 11.; elfogadva: 2016. április 27.)

### Rövidítések

AHSCT = autológ őssejt-transzplantáció; ALK = anaplasticus lymphoma kináz; APC = antigén-prezentáló sejtek; CR = komplett remisszió; CTL = citotoxikus T-lymphocytá; CTLA-4 = citotoxikus T-lymphocytá-antigén-4; DTIC = dakarbazin; EBV = Epstein-Barr-vírus; EMA = Európai Gyógyszerügynökség; FDA = Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerfelügyelet; GVHD = graft versus host betegség; ICOS = indukálható kostimulátor; IFN- $\gamma$  = interferon-gamma; irAE = (immune-related adverse effect) immunrendszeri eredetű mellékhatás; LAG-3 = lymphocytáaktivációs gén-3; LMP = latent membrane protein; MHC = major hisztokompatibilitási komplex; NK = természetes ölő; NSCLC = nem kissejtes tüdőrák; OR = (objective response) objektív válaszadás; OS = (overall survival) teljes túlélés; PD-1 = programozott sejthalál-1; PD-L1 = programozott sejthalál-1 ligand; PFS = (progression-free survival) medián progressziómentes túlélés; PR = (partial remission) részleges remisszió; RECIST = (response evaluation criteria in solid tumors) válaszadást értékelő kritériumok szolid tumoros betegeknek; STAT3 = signal transducer and activator of transcription; TCR = T-sejt-receptor; TGF- $\beta$  = transzformáló növekedési faktor béta; TKI = tirozinkináz-inhibitor; TNF = tumornekrózis-faktor; Treg = regulatorikus T-sejt; WHO = (World Health Organization) Egészségügyi Világszervezet

Az utóbbi néhány évben a tumorkutatás területén jelentős előrelépést jelentett azoknak a komplex molekuláris immunológiai mechanizmusoknak a felderítése, amelyek a daganatos sejtek elleni immunválaszt regulálják. A tumorok azonban számos olyan kibúvó mechanizmust fejlesztenek ki, amelyek segítségével az ellenük létrejövő fiziológiás immunválaszt megkerülhetik vagy visszaszoríthatják, és ez a daganat további növekedését, invázióját teszi lehetővé. Az új gyógyszerek – amelyek felszabadítják az immunrendszert a gátlóhatás alól és lehetővé teszik, hogy a daganatok ellen hatékony immunválasz alakuljon ki – közös neve immunmoduláló antitestek vagy immune checkpoint inhibitorok.

### A fiziológiás tumorelles T-sejt-választ szabályozó folyamatok

A tumorsejtek elleni immunválaszban a veleszületett és az adaptív immunrendszernek egyaránt fontos szerepe van. A kóros, daganatos sejtek eliminációjának kezdeti lépéseként az innate immunrendszer sejtjei aktiválódnak. Az interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) útvonalon indukált macrophagok által szekretált citokinek, kemokinek és nitro-

gén-oxid a kóros sejteket elpusztítják. A természetes ölősejtek (NK-sejtek) számos olyan aktiváló és gátló receptort expresszálnak, amelyek segítségével képesek megkülönböztetni a kóros és normális sejteket, és ezenfelül a dendritikus sejtek érését elősegítő citokinek is termelnek. Az NK-sejtek és a macrophagok által előidézett tumorlízis olyan új, tumorasszociált antigének keletkezéséhez vezet, amelyeket a továbbiakban az antigén-prezentáló sejtek (APC) dolgoznak fel és mutatják be, ezzel aktiválva és megteremtve a kapcsolatot az adaptív immunrendszer sejtjeivel [1, 2]. Ha sikeresen megtörtént a T-sejt aktivációja, érése, a klonális proliferációt követően a tumoros szövetben részben a citotoxikus T-sejtek (CTL), részben pedig az aktivált B-sejtek által termelt antitestek révén az adaptív immunitás is jelentős szerepet játszik a daganatok elpusztításában [3].

A T-sejtek aktivációjához két szignál szükséges: az MHC-molekulákon prezentált antigén és egy második, kostimulációs szignál is, amelynek hiányában a T-sejt-receptor (TCR) stimulálása válaszképtelenséget okoz. A kostimulációs molekulák közül kiemelkedő jelentőségűek a B7 molekulacsalád tagjai, ezen belül is a CD80 (B7-1) és CD86 (B7-2), amelyet az aktivált APC-k expresszálnak. Ezek, hozzákötődve a T-lymphocyták CD28 receptorához, a naiv T-sejteket aktiválják. A CD28-cal szerkezeti hasonlóságot mutató citotoxikus T-lymphocytá-asszociált protein-4 (CTLA-4) fiziológiás gátló receptorként működik, amely intracelluláris lokalizációjú, majd aktivációt követően kerül a sejt felszínre. Kivételt képeznek a karmesterként működő regulatorikus T-sejtek (Treg), ahol a CTLA-4 konstitutív expressziót mutat, lehetővé téve az immunosuppresszív hatás kifejtését. A T-sejt-aktiváció CTLA-4-közvetített gátlása komplex folyamatok eredője; részben a CD28 általi aktiváció gátlásával, illetve direkt gátló szignalizáció elindításával valósulhat meg [4, 5]. A CTLA-4 negatív szabályozó szerepét mutatja az a felfokozott T-sejt-aktiváció, amelyet CTLA-4-hiányos egerek esetében tapasztalunk letális immun-hiperaktiváció klinikai képében [6].

Már jóval korábban, 1992-ben leírták a programozott sejthalál-1 (PD-1) molekula szerepét a thymusban történő negatív T-sejt-szelekcióban. Azonban a PD-1 és PD-2 ligandját (PD-L1 vagy CD274, PD-L2 vagy CD273) és annak immunológiai checkpoint funkcióját csak a 2000-es években fedezték fel. Ezek szintén a B7 molekulacsalád tagjai, és gyulladáscitokinek hatására a dendritikus sejtek, macrophagok mellett az epithelialis és endothelialis sejtek is expresszálnak, de a PD-L1 számos

tumorsejten is kifejeződik. Receptoruk a PD-1 (CD279) az aktivált T-lymphocytákon, a B-, NK- és a myeloid sejteken is megtalálható, valamint a tumorinfiltráló lymphocytákon is megjelenik ez a koinhibitoros receptor. A PD-1/PD-L1, hasonlóan a CTLA-4/CD80, 86 kölcsönhatáshoz, szintén gátló jellegű és fontos szerepe van az immunválasz szabályozásában, a perifériás tolerancia kialakításában [7].

Mégis miért nem képes az immunrendszer hatékonyan eliminálni a daganatos sejteket? Egyik oka az, hogy a T-sejt-aktiváció során a megerősítő, aktiváló jelátvitel mellett gátló mechanizmusok is működésbe lépnek fiziológiai körülmények között, amelyeknek szerepe van a tolerancia fenntartásában és az autoimmunitás kialakulásának megelőzésében. Ugyanakkor ezek az úgynevezett gátló checkpointok a hatékony tumorelles immunválasz létrejöttét is megakadályozzák. Emellett maguk a tumoros sejtek is igyekeznek különféle kibúvókat találni az immunrendszer elől, vagy elnyomni az ellenük irányuló immunválaszt. A daganatok felismerése lehetetlenné válik, ha a tumorok antigén-prezentációja gátolt, de gyakran immunszuppresszív faktorok (TGF- $\beta$ ) termelésével is csökkentik az ellenük irányuló immunválaszt. A Treg-sejtek toborzásával és befolyásolásával, valamint kihasználva az immune checkpoint útvonalak gátló funkcióját, a tumoroknak további menekülési lehetőségük nyílik, és a fenti, úgynevezett „escape” mechanizmusok akár egy időben is működésbe léphetnek [8]. Látván ezt a szoros, de dinamikus kölcsönhatást a daganatok és az immunrendszer között, érthető, hogy miért került az immunrendszer a tumorelles kutatások fókuszába. Immunterápiák alkalmazására daganatos betegségekben korábban is történtek kísérletek, és hosszú evolúció vezetett ahhoz, hogy klinikai fázisban alkalmazva ezek a szerek tartós, hosszú távú eredményt hoztak a daganatos betegségek kezelésében. Ha visszatekintünk a kezdeti időszakra, az első elképzelés az volt, hogy vakcináció útján lehetne stimulálni az immunrendszert, hogy ezáltal a daganatos sejteket képes legyen elpusztítani. Több tanulmányban is próbálkoztak bizonyos peptidek, módosított tumorsejtek, dendritikus sejtek, rekombináns virális vagy bakteriális vakcinák adásával, azonban objektív klinikai válasz hiányában ezek a kísérletek megbuktak. A sikertelenség oka multifaktoriális, többek között a nem megfelelő antigén kiválasztása, a kostimuláció létrejöttének elmaradása vagy végső soron a tumorreaktív T-sejtek funkcionális inaktivációja, immuntolerancia kialakulása miatt hiúsult meg a hatékony daganatellenes immunválasz [9].

## A CTLA-4, az első checkpoint inhibitor

Az 1980-as évek végén a kostimuláció részletesebb megismerésével, majd a '90-es évek közepén a negatív szignalizáció, a CTLA-4 inhibíciós szerepének felfedezésével már egy új út nyílt meg a daganatok immunterápiájában.

A CTLA-4-blokád sikere azért is számított nagyon ígéretesnek, mert itt a célpontok nem a tumorsejteken, hanem a T-sejteken lévő molekulák voltak, így elviekben a különböző szövettani formák és genetikai defektusok nem befolyásolják az eredményt. Emellett a T-sejtek fokozott kostimulációja különböző egérmodellekben a tumorvakcinák hatását is képes volt potenciálni, vagy lokális irradiációval, cryoablációval kombinálva egy szisztémás tumorelles immunválaszt provokálva akár a távoli metasztatizisok eradikációjában is sikeresen alkalmazhatók [10]. Az állatkísérletes eredmények után egyenes út vezetett a CTLA-4-blokád klinikai kutatásokban, majd gyakorlatban történő alkalmazásához. A humán CTLA-4-ellenes antitest *ipilimumab* alkalmazásával több fázis I/II vizsgálatban a tumor regresszióját figyelték meg különböző tumortípusokban, így melanomában, vesesejtes és prostatacarcinómában, urothelialis és ovariumból kiinduló daganatokban [11, 12]. Két fázis III vizsgálatot is végeztek prostatacarcinómában szenvedő betegeknél [12], ahol ugyan az alcsoport-analízisek az *ipilimumab* hatékonyságát bizonyították, elsősorban a jobb prognózisú, májmetasztázisokkal nem rendelkező betegekben, de a betegek túlélésében a javulás mértéke nem volt statisztikailag szignifikáns. A korai fázisú vizsgálatokban a CTLA-4-gátlással kapcsolatba hozható immunológiai toxicitás viszonylag magas arányban, mintegy 25–30%-ban fordult elő, elsősorban a gyorsan regenerálódó vastagbél-nyálkahártyát és bőrt érintő colitis, dermatitis képében, ritkábban hepatitis, pancreatitis, pneumonitis vagy hypophysitis jelentkezett [13, 14].

## Ipilimumabkezelés melanomában

Két, fázis III vizsgálatban előrehaladott, egyéb kemoterápiás kezelésre nem reagáló, melanomás betegek bevonása mellett vizsgálták az *ipilimumab* hatékonyságát [10]. Az első, mérföldkőnek számító fázis III vizsgálat szignifikáns túlélési előnyt hozott az *ipilimumab* bal kezelte betegek esetében. A 676, nem reszekábilis III-as, illetve IV-es stádiumú, előzetes kezelésben részesült, melanomás beteg bevonásával végzett randomizált vizsgálatban az önmagában, illetve gp100 peptid vakcinával kombinációban adott *ipilimumab* (3 hetente 3 mg/kg dózisban adagolva) az önmagában adott gp100 peptid vakcinával hasonlították össze. A legjobb objektív válaszarányt az egyedüli szerként *ipilimumab* kapott csoportban mérték (10,9% vs. 5,7% az *ipilimumab* + gp100 és 1,5% a gp100 karon). A teljes túlélésben nem volt szignifikáns különbség a két, *ipilimumab* kapó kar között (medián: 10,1, illetve 10,0 hónap), és mindkettő meghaladta a gp100-kar medián értékét (6,4 hónap). A két *ipilimumab* karon 10–15% volt a súlyos (grade 3–4), az immunrendszerrel összefüggő mellékhatások (irAE) aránya, és 14, kezeléssel összefüggő halálesetet is regisztráltak (2,1%), amelyből 7 volt immunológiai eredetű [10].

Egy másik, randomizált fázis III vizsgálatban 502, előzetes kezelésben nem részesült, áttétes (stage III, illetve IV) melanómás beteg részesült *ipilimumab*bal kombinált (10 mg/kg\* 3 hetente\*) dakarbazin (DTIC), illetve DTIC + placebo kezelésben [15]. A kezelésre adott válasz aránya (CR + PR) 15,2% vs. 10,3% volt az *ipilimumab*ot is, illetve csak dakarbazint kapók között ( $p = 0,09$ ), és szignifikáns különbséget találtak a két csoport túlélésében (11,2 hónap vs. 9,1 hónap). Súlyos immun-asszociált mellékhatások az *ipilimumab*ot tartalmazó karon 38,1%-ban fordultak elő, és – a fent említett vizsgálatról eltérően – a leggyakrabban a májat érintették (hepatitis). A vizsgálat 5 éves túlélési adatai alapján az *ipilimumab*-DTIC kar betegeinek túlélése közel 10%-kal meghaladta a placebo-DTIC kar betegeinek túlélését, 18,2% vs. 8,8% [16].

Óriási sikerként könyvelhető el, hogy bizonyos betegeknél egy relatíve rövid időtartamú (4 dózisban adott 3 mg/ttkg 3 hónap alatt) *ipilimumab*kezelést követően hosszú távú – akár 10 éves – túlélést sikerült elérni [17]. Ennek magyarázatául szolgálhat az az elképzelés, hogy az immunterápiák átállítják és újrataníják az immunrendszert, hogy képes legyen a tumort állandó ellenőrzés alatt tartani. Az *ipilimumab*ot a fenti klinikai vizsgálatok eredményei alapján 2011-ben – először az Egyesült Államokban, nem sokkal később az Európai Unióban is – regisztrálták a kiterjedt melanoma másod- (2011), majd első vonalbeli kezelésére (2013). Egyelőre nem ismerjük azokat a terápiás döntéshozást megkönnyítő biomarkereket vagy egyéb predikciós tényezőket, amelyek az anti-CTLA-4-terápiára adott klinikai választ előre jeleznék.

Egy másik megemlíthető különbség a konvencionális kemoterápiához képest az *ipilimumab* farmakokinetikája. Míg a hagyományos kemoterápiákra vagy a molekulárisan célzott tirozinkináz-inhibitorokra adott válasz már a kezelést követő néhány héten belül megmutatkozik, az immunmoduláló antitestek esetében sokkal lassabban (akár 6 hónap) alakul ki. A kezelést követő kezdeti időszakban több esetben megfigyelhető a képalkotó vizsgálatokkal követett agyi metasztázisok méretének növekedése, amely feltehetőleg az immunsejtek infiltrációjával hozható összefüggésbe. Ebből következik, hogy az onkológiai gyakorlatban megszokott objektív hagyományos válaszadási mutatókat (WHO vagy RECIST: traditional response evaluation criteria in solid tumors) itt nem alkalmazhatjuk, az immunterápiák esetében új, úgynevezett immunfüggő válasz kritériumrendszert (immune-related response criteria – irRC) kell megfogalmazni. Ennek ismeretében elkerülhető, hogy a checkpointot gátló terápiát tévesen, túl korán megszakítsuk feltételezett hatástalanság miatt [18].

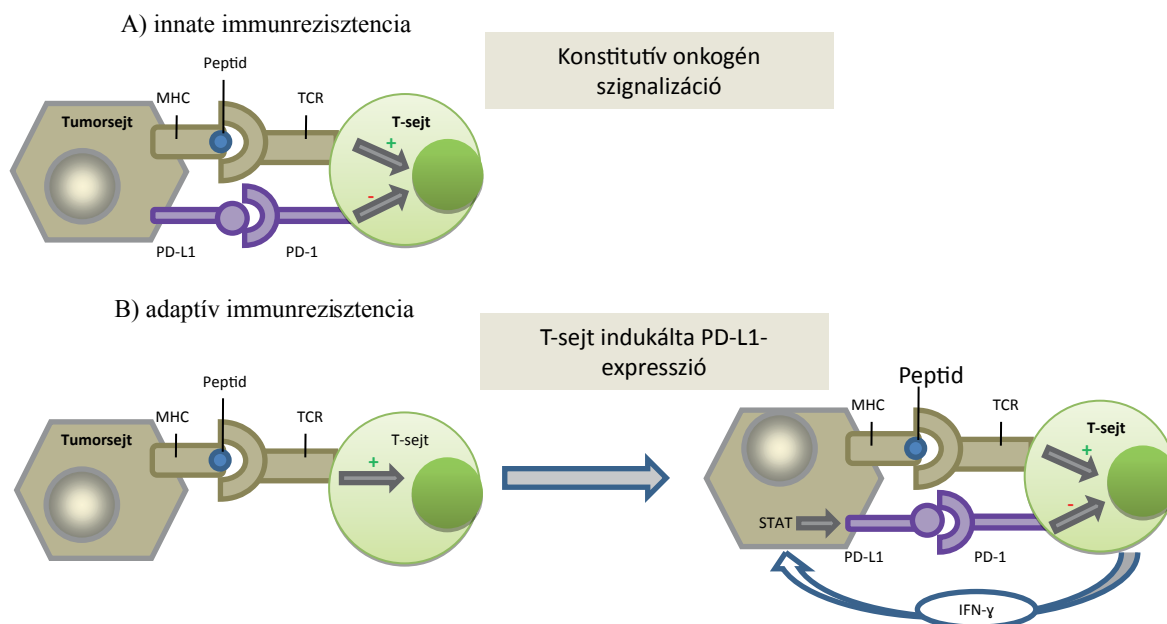
\* EMA által jóváhagyott dózis: 3 mg/ttkg minden 3. héten, összesen 4 dózisban.

## PD-1 – PD-L1

A CTLA-4-gátlás klinikai sikere valóban új fejezetet nyitott az immuno-onkológia területén, így kézenfekvő volt, hogy találjanak egyéb, a T-sejtek jelátviteli folyamataiban és aktivációjában fontos targetet, amely lehetővé teszi újabb immunmoduláló antitestek kifejlesztését. Állatkísérletekben a PD-L1 a T-sejtek apoptózisát iniciálva a tumorsejtek túlélését segítette [19]. A tumorok mikro-környezetében a korai T-sejt-aktiváció során a PD-1/PD-L1 interakciónak hasonló gátló szerepe van az effektor T-sejtekre, mint a CTLA-4/B7 interakciónak. A PD-1-blokád azonban nemcsak az effektor T-sejtek aktivitását potenciózza, hanem az NK-sejtek aktivitását is a tumorok környezetében, illetve a tumorspecifikus T-sejtek anergiáját is képes feloldani. A PD-1-út vonal gátlásával tehát egy sokkal komplexebb, több immunológiai útvonalat is involváló tumorelleses kontrollt érhetünk el.

A PD-L1-expresszió mértéke igen különböző lehet az egyes tumorok esetében, melanómában, petefészek- és tüdődaganatok esetében, valamint a tumorok mikro-környezetében lévő myeloid sejteken találtak magas PD-L1-expressziót [20]. Ahhoz, hogy a heterogenitás okát megértsük és a PD-1-ligandot esetleges biomarkerként használni tudjuk, meg kell ismernünk azokat a szignálokat, amelyek a tumorsejtek PD-L1-expressziójának indukciójában szerepet játszanak. Ezek a veleszületett és az adaptív immunrezisztencia, amely nem azonos a veleszületett és adaptív immunitás fogalmával. Bizonyos tumorok, mint például a glioblastoma vagy bizonyos lymphomák, tüdődaganatok esetén egy konstitutív onkogén szignál (ALK, STAT3) biztosítja a tumorsejtek PD-L1-expresszióját, függetlenül attól, hogy a tumor mikro-környezetében milyen gyulladáshozó szignalizáció zajlik. Az adaptív immunrezisztencia esetében a PD-L1-expresszió már az aktív, tumorelleses immunválasz része, amelyet a tumor közvetlen környezetét infiltráló lymphocyták aktivációja és interferon-gamma- (IFN- $\gamma$ -) termelése indít el. Így láthatjuk, hogy előrehaladott tumorok esetén is aktív „immunsurveillance”, azaz immunológiai ellenőrző funkció működik, amely alól a daganatos sejtek próbálnak kibújni az inhibitoros receptor-ligand fokozott expressziója útján (1. ábra). Az állatkísérletes adatok, tumoros egérmodellek is számos evidenciát szolgáltatnak arra nézve, hogy PD-1 vagy PD-1-ligand blokkolása felerősíti a tumorok környezetében a tumorelleses immunválaszt [21].

Fázis I-es vizsgálatokban a humán IgG<sub>4</sub> PD-1-antitest alkalmazásával Hodgkin-lymphómában [22], melanómában [23], valamint colon-, hólyag- és vesesejtes rákban [24], nem kissejtes tüdődaganatokban a betegek egy részében komplett, illetve parciális regressziót sikerült elérni [20], azonban ezzel egyidejűleg a metasztázisok fokozott lymphocytás infiltrációját is megfigyelték. A tanulmányokban részt vevő jó válaszadók 2 éves követése során tartós remissziót írtak le, amely az utolsó terápiás ciklust követően 1 évvel később is fennmaradt. Súlyos



1. ábra | A tumorsejtek PD-L1-expressziójának különböző útjai

immunológiai toxicitás az anti-PD-1-terápia mellett jóval kisebb arányban fordult elő, mint a CTLA-4-gátlók esetében, amely hasonló volt az *ipilimumab* fentebb részletezett mellékhatásához [11]. A PD-1-ellenes antitestek közül a *nivolumabot* az FDA 2014 decemberében, az EMA 2015 júniusában metasztatikus melanoma, míg laphám típusú előrehaladott vagy metasztatikus nem kissejtes tüdőrák kezelésére az FDA 2015 márciusában, az EMA 2015 júliusában fogadta el. A *pembrolizumabot* metasztatikus melanoma kezelésére az FDA 2014 szeptemberében, míg az EMA 2015 júliusában fogadta el, majd az FDA 2015 októberében olyan előrehaladott vagy metasztatikus nem kissejtes tüdőrákban szenvedő betegek kezelésére is engedélyezte korábbi kemoterápia után, akiknek a tumora PD-L1-et expresszál.

### PD-1-gátló kezelés melanomában

*Pembrolizumab*bal több vizsgálat is történt *ipilimumab*-naiv és előzőleg kezelt betegek körében. Fázis I-es vizsgálatban 655 beteget 3-féle kezelési terv alapján (10 mg/kg *pembrolizumab* 2 hetente, 10 mg/kg *pembrolizumab* 3 hetente, illetve 2 mg/kg 3 hetente 4 alkalommal) randomizáltak. A betegek 75%-a kapott korábban sikertelenül egyéb szisztémás kezelést, 52%-uk *ipilimumabot*. Mind a RECIST kritérium, mind pedig az irRC 33%-os volt, e tekintetben a 3 karban nem volt különbség. A 6 hónapos progressziómentes túlélés egyenként 47,3%, 46,4% és 26,5% volt, a 12 hónapos túlélés 74,1%, 68,4% és 58,2% volt a különböző karokban. Itt a korábbi preklinikai vizsgálatok során prediktív markerként számon tartott PD-L1-expresszió nem mutatott összefüggést a klinikai válaszadással. A kezeléssel össze-

függő toxicitás enyhébb, kezelhető formában jelentkezett, a betegek 83%-a számolt be legalább egy adverz eseményről. Leggyakrabban fáradtság, bőrvizketés, bőrpír, hasmenés, arthralgia jelentkezett [25]. A pozitív eredmények után két, fázis II-es vizsgálatot végeztek *ipilimumab*refrakter és -naiv betegeken. 540 *ipilimumab*refrakter beteget 3 karba soroltak (2 mg/kg *pembrolizumab* 3 hetente, 10 mg/kg *pembrolizumab* 3 hetente és hagyományos kemoterápia). A 6 hónap után az egyes karokban a betegek progressziómentes arányai sorrendben 34, 38 és 16%-os volt, az objektív válaszadási ráta 21, 25 és 4% volt [26].

A *nivolumab*dózis-kereső fázis I/II-es vizsgálatban 107 előrehaladott melanomás beteget kezeltek kéthetente adott 0,1–10 mg/kg dózissal 96 héten át. A betegek összesített átlagos túlélése 16,8 hónap volt, és az 1 és 2 éves túlélési arány 62% és 43% volt. Komplet vagy parciális választ a melanomás betegek 31%-a mutatott [27]. A korai fázisú klinikai vizsgálatok pozitív eredményeit további három, fázis III vizsgálat követte. A CheckMate 066 vizsgálatba 418, előzőleg kezeletlen, BRAF vad típusú melanomás beteg került bevonásra. Az egyik karon kéthetente 3 mg/kg *nivolumabot*, a másikban 3 hetente 1000 mg/m<sup>2</sup> dakarbazint kaptak. A fenti karokban egyenként 73 és 42%-os volt az 1 éves túlélési arány, és a válaszadási ráta is magasabb volt a *nivolumab* csoportban (40% vs. 14%) [23]. A Checkpoint 037 vizsgálatba 405 olyan nem reszekábilis vagy metasztatikus melanomás beteget vontak be, akik *ipilimumab*kezelést követően vagy BRAF V<sup>600</sup>-mutációt hordozó betegek esetében *ipilimumab*- és BRAF-inhibitor terápiát követően progressziómentesek voltak. Ebben a betegcsoportban is szignifikánsan jobb eredményt értek el a *nivolumab*karon a kemoterápiával

összehasonlítva. Az objektív válaszadás a *nivolumab*-kezelési karon 32%, míg a kemoterápiás karon 10% volt [28]. A CheckMate 067 vizsgálatba 945, korábban kezelésben nem részesült, nem reszekábilis vagy metasztatikus melanomás beteget randomizáltak, *nivolumab* vagy *ipilimumab* monoterápiás, illetve *nivolumab* plusz *ipilimumab* kombinációs kezelési karra. A *nivolumab* önállóan vagy kombinációban is hatékonyabbnak bizonyult az *ipilimumab*hoz képest (medián progressziómentes túlélés [PFS] 6,9 hónap, illetve 11,5 hónap és 2,9 hónap volt). Az objektív válaszadási ráta 58, 44 és 19%-os volt, a legmagasabb a kombináció esetén, majd a *nivolumab*- és *ipilimumab*karban. A terápia megszakítását indokló súlyos adverz események gyakrabban fordultak elő a kombinációs terápia mellett (*ipilimumab* plusz *nivolumab* 36,4%, *nivolumab* 7,7% és *ipilimumab* 14,8%) [29].

### PD-1-gátló kezelés nem kissejtes tüdőrákban

A tüdődaganat világszerte a legmagasabb incidenciával és mortalitási mutatókkal jellemezhető daganatfélése, emellett az összes daganatos halálozás 18%-áért felelős. A nem kissejtes tüdőrák (NSCLC) 80–85%-át teszi ki az összes tüdődaganatnak, és sajnos 70%-ban már előrehaladott, inoperábilis stádiumban kerül felismerésre. Az első vonalban alkalmazott platinaalapú kemoterápiák mellett mintegy 10–12 hónapos medián túlélés várható, amely a tirozinkináz-inhibitorok bevezetésével sem javult. Míg az anti-CTLA-4-antitest-terápia hatékonyságát NSCLC esetén ez idáig nem sikerült bizonyítani, a PD-1/PD-L1 út vonal gátlása a teljes túlélés (OS) és a hosszú távú túlélés tekintetében is jó eredményeket mutatott [30]. Egy fázis III, nyílt elrendezésű, multicentrikus, randomizált vizsgálatba 272 metasztatizáló laphámsejtes NSCLC-s beteget vontak be, akik *nivolumab*- vagy docetaxelterápiát kaptak másodvonalon [31]. Az elsődleges végpont a teljes túlélés volt. A terápia megkezdésétől számított egy év múlva a *nivolumab* csoportban a betegek 42%-a élt, míg a docetaxelcsoportban 24%-a. A medián OS 9,2 (*nivolumab*) versus 6 hónap (docetaxel) volt, így a fázis III vizsgálatok után az EMA 2015. július 20-án elfogadta a *nivolumab*ot a platinabázisú kemoterápiára refrakter laphámsejtes NSCLC kezelésére. A CheckMate 017-es törzskönyvező vizsgálatban a kezeléssel összefüggő mellékhatások aránya alacsonyabb volt a *nivolumab*karon (58%), ebből 3, illetve 4 súlyosságú mellékhatás 7%-ban fordult elő, a docetaxel esetében ezek az értékek 86% (minden súlyossági fokozat) és 55% (3/4 fokozat) voltak. Több vizsgálat célpontja volt a PDL-1-expresszió potenciális biomarkerként való azonosítása. A *nivolumab* esetén laphámsejtes tüdőcarcinómában a túlélési előnyt attól függetlenül is megfigyelték, hogy a betegeknek immunhisztokémiai vizsgálattal igazolt PD-L1-pozitív vagy -negatív tumora volt (a tumor-membrán-expressziós határérték 1%, 5% vagy 10%) [32].

A PD-L1-, PD-L2-expresszió önálló prediktív markerként való alkalmazása kérdéses, további vizsgálatokat igényel [31].

### PD-1-gátló kezelés Hodgkin-lymphomában és egyéb hematológiai malignitások esetén

Hodgkin-lymphomában a malignusan elfajult nyirokcsomók szövettani vizsgálata során jellegzetes megjelenésű Reed–Sternberg-sejteket lehet detektálni, amelyek B-sejtes eredete csak nemrégiben vált nyilvánvalóvá. A valódi daganatsejtek aránya azonban meglehetősen alacsony, a nyirokcsomókban nagy számban mutathatók ki különféle tumort infiltráló sejtek: macrophagok, plazmasejtek és regulatorikus T-sejtek. Ez utóbbiak kifejezett immunszuppresszív aktivitással bírnak. A Hodgkin-lymphoma az onkohematológia egyik sikertörténetének számít: a betegek mintegy 80–90%-a kemoterápiával meggyógyítható, és csak 10% számít problémás, refrakter-relabáló esetnek. E betegek esetén racionális lehetőségnek tűnt a PD-1-gátló kezelés alkalmazása. Kimutatták, hogy a Reed–Sternberg-sejtek PD-1-ligand-expressziója más tumorfélésekhez képest is kiemelkedően magas [33]. Ennek egyik oka a 9-es kromoszóma p24.1 szakaszának túlműködése, amely abnormis kópiaszámú PD-1-ligand termelődését eredményezi. A másik fontos tényező a Hodgkin-lymphoma patogenezisében jelentős szerepet játszó Epstein–Barr-vírus (EBV-) infekcióban keresendő. Az EBV úgynevezett latens membránproteinjei közül az LMP1 szerkezetében a CD40 molekulát, míg az LMP2a a B-sejt-receptort utánozza, mindkettő fontos szerepet játszik a Reed–Sternberg-sejtek apoptózisának gátlásában. Emellett az LMP1 a PD-1-ligand expresszióját is fokozza [33, 34]. Nemrégiben két, fázis I vizsgálat is igazolta a PD-1-gátló terápia hatékonyságát többszörösen visszaeső Hodgkin-lymphomás betegeknél.

A myeloma multiplex esetén ígéretes preklinikai adatok számoltak be a PD-1- és PD-ligand-expresszióról a tumorsejteken, illetve az infiltráló mikroenvironmenti sejteken. A klinikai vizsgálatok eredményei azonban ez idáig csalódást keltőek: legfeljebb a progressziót sikerült gátolni, értékelhető terápiás válasz nem volt [35].

A myeloid eredetű tumorok közül a PD-1-gátló kezelés szempontjából leginkább a myelodysplasiás szindróma tűnik érdekesnek, mert a csontvelői blastsejtek jelentős PD-1-ligand-expressziót mutatnak [36]. A jelenleg folyamatban levő fázis I és fázis II vizsgálatok eredményei még nem elérhetőek.

Az immun checkpoint gátló kezelés egy másik racionális alkalmazási lehetőségeként az autológ őssejt-transzplantáció (AHSCT) utáni minimális residualis betegség kontrollálása merül fel [37].

Egy fázis I vizsgálatban allogén őssejt-transzplantáció után visszaeső betegek esetén alkalmaztak CTLA-4-gátló kezelést. 29 beteg közül két Hodgkin-lymphomás került

komplett remisszióba, egy köpenysejtes lymphomás beteg parciális remissziót ért el [38].

Az allogén transzplantációt követő checkpointot gátló kezelés esetén a leggyakoribb mellékhatás a súlyos és elhúzódó graft versus host betegség (GVHD).

## A jövő útja – új immunológiai targetek

Úgy tűnik, hogy a CTLA-4 és a PD-1/PD-L1 blokádnak csak a jéghegy csúcsát jelentik a potenciális célmolekulák között, amelyek a tumorelles immunválaszt felerősítve hatékonyan alkalmazhatók a daganatos betegek egy bizonyos csoportjában. Új immun checkpoint inhibitorok lehetséges célpontjai a LAG-3 [39], TIM-3 [40] és VISTA [41], amelyekkel jelenleg is zajlanak preklinikai állatkísérletes és/vagy klinikai fázisban lévő vizsgálatok. A LAG-3 Ig-fúziós proteinnel (IMP321, Immuntep) és antitesttel (BMS-986016) is vannak biztató tapasztalatok, monoterápiában vesesejtes rák esetén [42], metasztatikus emlődaganatokban paclitaxel kemoterápiával kombinációban [43], valamint *nivolumab* kombinációban szolid tumorokban is folynak jelenleg vizsgálatok. A TNF-receptor szupercsaládba tartozó kostimulációs molekulák, az OX40 és 41BB is célpontként szolgálhatnak. Az anti-41BB (*urelumab*, BMS-663513) fázis I/II-es vizsgálatokban ovarialis, vesesejtes daganatokban és melanómában jó eredménnyel zárult, jelenleg is 5. fázis III vizsgálat zajlik, amelynek eredményeiről az elkövetkező 1–2 évben fogunk értesülni. A harmadik ilyen kostimulációs molekula, az ICOS (inducible co-stimulator) a CD28/B67 család tagja. Az ICOS biomarkerként is szolgálhat, miután anti-CTLA-4-terápia kapcsán az ICOS<sup>+</sup> effektor T-sejtek száma emelkedik [44].

A checkpointot gátló kezelések hatékonysága tovább fokozható a különböző támadáspontú szerek kombinálásával. Az egyik fázis I tanulmányban metasztatizáló vesesejtes rákos betegeknél alkalmazták a tirozinkináz-inhibitor hatású sunitinibet PD-1-gátlóval együtt, és 40–50%-os terápiás válaszarányt tapasztaltak [45]. Ismert, hogy a melanoma kezelésében már engedélyezett BRAF-inhibitor *vemurafenib* fokozza a tumorantigének és az MHC expresszióját, így kézenfekvőnek tűnt ezeknek a szereknek a kombinálása az immun checkpoint inhibitorokkal. Sajnos az első próbálkozás nem járt sikerrel: a *vemurafenib-ipilimumab* kombinációt vizsgáló tanulmányt idő előtt lezárták a hepatotoxikus mellékhatások miatt [46]. Egy új generációs BRAF-gátló szer, a *dabrafenib* és az *ipilimumab* kombinációját jelenleg is tesztelik melanomás betegeknél [47]. A kombinációs terápia előnye lehet az is, hogy az immun checkpointot gátlók és az immunológiai célzott terápiák együttes alkalmazása hozzájárul egy olyan „immunológiai memória” kialakulásához, amely a későbbiekben tartósan kontrollálni tudja a tumor növekedését. Ennek alapja az lehet, hogy a célzott terápiás szerek a tumorsejteket elpusztítva számos tumorantigént szabadítanak fel („vakcinációs hatás”),

a checkpointot gátlók pedig hozzájárulnak ahhoz, hogy az immunrendszer effektor sejtjei kellő hatékonysággal tudjanak működni. A különböző pontokon ható „checkpoint”-gátló monoklonális antitestek alkalmazásának eredményeként tehát jó eséllyel a tumor progressziója leáll vagy lelassul, amelynek következményeként metasztatikus tumoros állapotokban eddig nem tapasztalt hosszú távú túlélés érhető el.

ONCHU16PR03682-01/Lezárás dátuma: 2016. április 7.

*Anyagi támogatás:* Jelen közlemény a Bristol-Myers Squibb felkérésére és támogatásával készült.

*Szerzői munkamegosztás:* Mindhárom szerző részt vett a kézirat megírásában és ellenőrzésében. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Az összefoglaló elkészítése a Bristol-Myers Squibb Kft. felkérése alapján készült.

## Irodalom

- [1] *Vivier, E., Raulet, D. H., Moretta, A., et al.*: Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells. *Science*, 2011, 331(6013), 44–49.
- [2] *Kim, R., Emi, M., Tanabe, K.*: Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape. *Immunology*, 2007, 121(1), 1–14.
- [3] *Vesely, M. D., Kershaw, M. H., Schreiber, R. D., et al.*: Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu. Rev. Immunol.*, 2011, 29, 235–271.
- [4] *Borghaei, H., Smith, M. R., Campbell, K. S.*: Immunotherapy of cancer. *Eur. J. Pharmacol.*, 2009, 625(1–3), 41–54.
- [5] *Salama, A. K., Hodi, F. S.*: Cytotoxic T-lymphocyte associated antigen-4. *Clin. Cancer Res.*, 2011, 17(14), 4622–4628.
- [6] *Waterhouse, P., Penninger, J. M., Timms, E., et al.*: Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in *Ctla-4*. *Science*, 1995, 270(5238), 985–988.
- [7] *Chen, D. S., Irving, B. A., Hodi, F. S.*: Molecular pathways: next-generation immunotherapy – inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1. *Clin. Cancer Res.*, 2012, 18(24), 6580–6587.
- [8] *Drake, C. G., Jaffee, E., Pardoll, D. M.*: Mechanisms of immune evasion by tumors. *Adv. Immunol.*, 2006, 90, 51–81.
- [9] *Krüger, C., Greten, T. F., Korangy, F.*: Immune based therapies in cancer. *Histol. Histopathol.*, 2007, 22(6), 687–696.
- [10] *Leach, D. R., Krummel, M. E., Allison, J. P.*: Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*, 1996, 271(5256), 1734–1736.
- [11] *Hodi, F. S., O’Day, S. J., McDermott, D. F., et al.*: Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.*, 2010, 363(8), 711–723.
- [12] *Van den Eertwegh, A. J., Versluis, J., van den Berg, H. P., et al.*: Combined immunotherapy with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-transduced allogenic prostate cancer cells and ipilimumab in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a phase I dose-escalation trial. *Lancet Oncol.*, 2012, 13(5), 509–517.

- [13] *Carthon, B. C., Wolchok, J. D., Yuan, J., et al.*: Preoperative CTLA-4 blockade: tolerability and immune monitoring in the setting of a presurgical clinical trial. *Clin. Cancer Res.*, 2010, 16(10), 2861–2871.
- [14] *Postow, M. A., Callahan, M. K., Wolchok, J. D.*: Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J. Clin. Oncol.*, 2015, 33(17), 1974–1982.
- [15] *Robert, C., Thomas, L., Bondarenko, I., et al.*: Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 364(26), 2517–2526.
- [16] *Laddányi, A., Balatoni, T.*: Unblocking antitumor immune response: novel possibilities for the immunotherapy of melanoma. [Az immunválasz „akadálymentesítése”: újabb lehetőségek a melanóma immunterápiájában]. *Hung. Oncol.*, 2013, 57(2), 100–107. [Hungarian]
- [17] *Schadendorf, D., Hodi, F. S., Robert, C., et al.*: Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J. Clin. Oncol.*, 2015, 33(17), 1889–1894.
- [18] *Wolchok, J. D., Hoos, A., O'Day, S., et al.*: Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin. Cancer Res.*, 2009, 15(23), 7412–7420.
- [19] *Keir, M. E., Butte, M. J., Freeman, G. J., et al.*: PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu. Rev. Immunol.*, 2008, 26, 677–704.
- [20] *Brahmer, J. R., Tykodi, S. S., Chow, L. Q., et al.*: Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2012, 366(26), 2455–2465.
- [21] *Pardoll, D. M.*: The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Cancer*, 2012, 12(4), 252–264.
- [22] *Ansell, S. M., Lesokhin, A. M., Borrello, I., et al.*: PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.*, 2015, 372(4), 311–319.
- [23] *Robert, C., Long, G. V., Brady, B., et al.*: Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N. Engl. J. Med.*, 2015, 372(4), 320–330.
- [24] *Powles, T., Eder, J. P., Fine, G. D., et al.*: MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature*, 2014, 515(7528), 558–562.
- [25] *Robert, C., Schachter, J., Long, G. V., et al.*: Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N. Engl. J. Med.*, 2015, 372(26), 2521–2532.
- [26] *Ribas, A., Puzanov, I., Dummer, R., et al.*: Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.*, 2015, 16(8), 908–918.
- [27] *Topalian, S. L., Sznol, M., McDermott, D. F., et al.*: Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J. Clin. Oncol.*, 2014, 32(10), 1020–1030.
- [28] *Weber, J. S., D'Angelo, S. P., Minor, D., et al.*: Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.*, 2015, 16(4), 375–384.
- [29] *Larkin, J., Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., et al.*: Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N. Engl. J. Med.*, 2015, 373(1), 23–34.
- [30] *Topalian, S. L., Hodi, F. S., Brahmer, J. R., et al.*: Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2012, 366(26), 2443–2454.
- [31] *Brahmer, J. R., Drake, C. G., Wollner, I., et al.*: Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J. Clin. Oncol.*, 2010, 28(19), 3167–3175.
- [32] *Brahmer, J., Reckamp, K. L., Baas, P., et al.*: Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2015, 373(2), 123–135.
- [33] *Green, M. R., Monti, S., Rodig, S. J., et al.*: Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*, 2010, 116(17), 3268–3277.
- [34] *Green, M. R., Rodig, S. J., Juszczynski, P., et al.*: Constitutive AP-1 activity and EBV infection induce PD-L1 in Hodgkin lymphomas and posttransplant lymphoproliferative disorders: implications for targeted therapy. *Clin. Cancer Res.*, 2012, 18(6), 1611–1618.
- [35] *Lesokhin, A. M., Ansell, S. M., Armand, P., et al.*: Preliminary results of a phase I study of nivolumab (BMS-936558) in patients with relapsed or refractory lymphoid malignancies. *Blood*, 2014, 124(21), 291–291.
- [36] *Yang, H., Bueso-Ramos, C., DiNardo, C., et al.*: Expression of PD-L1, PD-L2, PD-1 and CTLA4 in myelodysplastic syndromes is enhanced by treatment with hypomethylating agents. *Leukemia*, 2014, 28(6), 1280–1288.
- [37] *Armand, P., Nagler, A., Weller, E. A., et al.*: Disabling immune tolerance by programmed death-1 blockade with pidilizumab after autologous hematopoietic stem-cell transplantation for diffuse large B-cell lymphoma: results of an international phase II trial. *J. Clin. Oncol.*, 2013, 31(33), 4199–4206.
- [38] *Bashey, A., Medina, B., Corringham, S., et al.*: CTLA4 blockade with ipilimumab to treat relapse of malignancy after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*, 2009, 113(7), 1581–1588.
- [39] *Triebel, F., Jitsukawa, S., Baixeras, E., et al.*: LAG-3, a novel lymphocyte activation gene closely related to CD4. *J. Exp. Med.*, 1990, 171(5), 1393–1405.
- [40] *Sakuishi, K., Apetoh, L., Sullivan, J. M., et al.*: Targeting Tim-3 and PD-1 pathways to reverse T cell exhaustion and restore anti-tumor immunity. *J. Exp. Med.*, 2010, 207(10), 2187–2194.
- [41] *Wang, L., Rubinstein, R., Lines, J. L., et al.*: VISTA, a novel mouse Ig superfamily ligand that negatively regulates T cell responses. *J. Exp. Med.*, 2011, 208(3), 577–592.
- [42] *Brignone, C., Escudier, B., Grygar, C., et al.*: A phase I pharmacokinetic and biological correlative study of IMP321, a novel MHC class II agonist, in patients with advanced renal cell carcinoma. *Clin. Cancer Res.*, 2009, 15(19), 6225–6231.
- [43] *Brignone, C., Gutierrez, M., Mefi, F., et al.*: First-line chemioimmunotherapy in metastatic breast carcinoma: combination of paclitaxel and IMP321 (LAG-3lg) enhances immune responses and antitumor activity. *J. Transl. Med.*, 2010, 8, 71.
- [44] *Liakou, C. I., Kamat, A., Tang, D. N., et al.*: CTLA-4 blockade increases IFN- $\gamma$ -producing CD4<sup>+</sup>ICOS<sup>hi</sup> cells to shift the ratio of effector to regulatory T cells in cancer patients. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2008, 105(39), 14987–14992.
- [45] *Amin, A., Plimack, E. R., Infante, J. R., et al.*: Nivolumab (anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) in combination with sunitinib or pazopanib in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings*, 2014, 32(15 Suppl.), 5010.
- [46] *Atefi, M., Avramis, E., Lassen, A., et al.*: Effects of MAPK and PI3K pathways on PD-L1 expression in melanoma. *Clin. Cancer Res.*, 2014, 20(13), 3446–3457.
- [47] *Linnemann, C., van Buuren, M. M., Bies, L., et al.*: High-throughput epitope discovery reveals frequent recognition of neo-antigens by CD4<sup>+</sup> T cells in human melanoma. *Nat. Med.*, 2015, 21(1), 81–85.

(Szamosi Szilvia dr.,  
 Debrecen, Vág u. 36/C, 4031  
 e-mail: szamosi.szilvi@gmail.com)