

## Az immunterápia aktualitásai metasztatikus melanoma malignum kezelésében

### Topicalities of immunotherapy for the treatment of the advanced malignant melanoma

KUZMANOVSZKI DANIELLA DR.<sup>1</sup>, VARGA ANITA DR.<sup>2</sup>, TÓTH BÉLA DR.<sup>1</sup>,  
SZAKONYI JÓZSEF DR.<sup>1</sup>, HÁRSING JUDIT DR.<sup>1</sup>, WIKONKÁL NORBERT DR.<sup>1</sup>,  
HOLLÓ PÉTER DR.<sup>1</sup>

Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikóráni és Bőronkológiai Klinika<sup>1</sup>,  
Szegedi Tudományegyetem, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika<sup>2</sup>

#### ÖSSZEFOGLALÁS

Az utóbbi évek lényeges változást hoztak az áttétes, ir-  
reszekábilis melanoma malignum kezelésében. Az eddig  
egyedüli kemoterápia mellett megjelentek új modalitású on-  
kológiai szerek, úgymint a BRAF V600E/BRAF V600K mu-  
tációt hordozó tumoros sejtekre ható célzott terápiák, illetve  
az immunterápiák. Ez utóbbiak az immunellenőrzési pon-  
tokban bekapcsolódó antitestek – CTLA4 gátló ipilimumab,  
majd a PD1 blokkoló szerek: nivolumab, pembrolizumab –  
és egy onkolitikus vírus (T-VEC) jelentősen növelik a bete-  
gek túlélési esélyeit. Jelen közleményünk az előrehaladott  
áttétes melanoma kezelésére ma elérhető immunonkológiai  
szereket taglalja.

**Kulcsszavak:**  
**immunterápia – immunellenőrző-pont gátlók**  
**– ipilimumab – nivolumab,**  
**pembrolizumab**

#### SUMMARY

The last few years brought a change in the treatment  
of advanced malignant melanoma. The cytotoxic agent  
dacarbazine had been the only standard therapy long  
ago but nowadays new drugs became available in daily  
practice, including targeted treatment for BRAF  
V600E/BRAF V600K mutant cases, immune checkpoint  
blocker antibodies - CTLA 4 inhibitor ipilimumab, anti-  
PD-1 agents: nivolumab, pembrolizumab - and an on-  
colytic virus (T-VEC). Choosing the optimal treatment,  
these new drugs provide a significantly increased over-  
all survival potential for patients with metastatic mela-  
noma. This review summarizes the immunoncologic  
therapy of the advanced melanoma.

**Key words:**  
**immunotherapy – immune checkpoints**  
**blockers – ipilimumab – nivolumab,**  
**pembrolizumab**

A melanoma malignum heterogén, változatos immuno-  
genitású daganat. A metasztatikus és/vagy irreszekábilis  
melanoma terápiájában áttéréshez vezetett a saját immu-  
rendszer védekező mechanizmusát erősítő immunonkoló-  
giai szerek alkalmazása. Míg korábban az évtizedekig  
bázisterápiának számító citotoxikus kemoterápia tumorel-  
lenes hatása a szőnyegbombázáshoz hasonlítható, addig a  
immunrendszer mozgósítása a védekező bástyák kiépíté-  
sére ad módot.

Az immunszerek daganatgátló mechanizmusának alap-  
ját a T-lymphociták aktivációja jelenti, melyek sejtfelszíni  
receptorok blokkolásával megy végbe.

#### Az immunonkológiai paletta áttekintése

A tumorimmunológiai kutatások és eredmények feltér-  
képezése a gyakorlatban elsőként előrehaladott melanomá-  
ban valósult meg, melynek alapja a melanoma változatos  
immunogenitása.

Az FDA, majd az EMA által 2011-ben elsőként törzs-  
könyvezett és bevezetett immunonkológiai szer a humán  
eredetű monoklonális antitest ipilimumab, mely a T-helper  
sejteken lévő CTLA-4 (citotoxikus T-lymphocita antigén 4)  
receptorokon fejt ki gátló hatását. A CTLA-4 receptor egy  
fékként funkcionál, melyen keresztül a tumor képes elke-

Levelező szerző: Kuzmanovszki Daniella dr.  
e-mail: dkuzmanovszki@gmail.com

rülni az immunrendszer fiziológiás elimináló mechanizmusait. Az anti-CTLA-4 ipilimumab bekötődésével a T-sejtek felszabadulnak a természetes gátlás alól, ezzel a T-sejtek az immunválasz korai szakaszában kezdhetnek neki a rosszindulatú daganatsejtek pusztításának (6, 7, 14).

Az ipilimumab indukciós kezelés során a beteg 4 infúziót kap (3 mg/ttkg dózisban) 3 hetente alkalmazva, a reindukciós kezelés 6 hónap után ismételtethető, amennyiben kialakult terápiás választ progresszió követ és nem áll fenn ellenjavallat.

Az ipilimumab hatásmechanizmusából adódik, hogy a terápiás válasz kialakulása lassú, hónapokat vehet igénybe, melyet a betegkiválasztáskor feltétlenül mérlegelni kell (7). Ugyanakkor a mellékhatás spektruma eltér a hagyományos citosztatikus szerektől, immun-mediált szervi gyulladások alakulhatnak ki, melyek atípusos esetben komoly diagnosztikus nehézséget jelenthetnek, kezelésükben a társszakmák bevonása is szükségessé válhat. Ipilimumab kezelés mellett előfordulhat szinte az összes szerv autoimmun gyulladása (gyakorisága 10-11%), mégis a leggyakrabban az immun-mediált colitisszel számolhatunk, mely ha nem kerül időben felfedezésre, akár a colon perforációjáig is vezethet. Egyéb autoimmun mellékhatások sem ritkák: immun-hypophysitis panpituitarismust eredményezve, immun-thyreoiditis, immun-nephritis, immun-myositis, immun-hepatitis és egyéb immun-asszociált gyulladások. A kialakult immun adverz reakciók az indukciós kezelés után akár hetekkel, hónapokkal is felléphetnek, ezáltal is a betegek hosszútávú követése nélkülözhetetlen (7, 14). A mellékhatások terápiája elsősorban időben elkezdett szisztémás szteroid, dózisa az adverz esemény súlyossági fokától függ, terápiaerezisztens esetekben egyéb immunszuppresszív ágensek bevonását igényli (7).

Az ipilimumab válaszadási rátája (RR) 11-15%-nak bizonyult, előnye azonban, hogy a jól reagáló betegeknél tartós remissziót váltott ki (6).

Az immunonkológiai szerek közül nagyobb objektív válaszadási értékkel (21-40%) bírnak a PD-1 gátló (programozott sejthalál receptor 1 gátló) szerek, mint a pembrolizumab és a nivolumab. A CTLA-4-hez hasonlóan a PD-1 is a T-sejt-aktiváció negatív szabályozójaként funkcionál. Liganduma a PD-L1, mely a daganatsejteken expresszálódik, segítségével a daganatsejt elkerüli az immunrendszer elimináló funkcióját. PD-1 receptor az aktivált T-, B-, NK-sejteken és a makrofágokon is megtalálható. A PD-1 és PD-L1 interakció az immunválasz késői szakaszában vesz részt (2, 13, 15).

Az ipilimumabbal ellentétben a PD-1 gátló antitestek folyamatos infúzióban adott készítmények progresszióig, a nivolumab kezelés 3mg/ttkg kéthetente, a pembrolizumab 2mg/ttkg háromhetente adott intravénás daganatellenes szer (2).

2014-ben az FDA másodvonalbeli szerként törzskönyvezte a pembrolizumabot és a nivolumabot az ipilimumab vagy BRAF-gátlószer mellett progressziót mutató metastázizáló melanómás betegek kezelésére. 2015-ben viszont mind a nivolumab, mind a pembrolizumab Európában az EMA által már elsővonalbeli szerként került befogadásra (13). Az ipilimumabhoz viszonyítva a PD-1-gátló antites-

tek objektív válaszaránya magasabb (21-40%), a hatása viszonylag gyorsabban alakul ki, és az esetek magasabb hányadában tartós remisszió várható (60-74% 1 éves túlélést eredményez), így az ipilimumab monoterápiaként csak másodvonalban adható szerré módosult (8, 9, 12). Nem tisztázott azonban még, és feltehetően további klinikai kutatások eredményei fogják megmutatni, hogy teljes remisszió esetén mikor hagyható abba a PD-1 gátló szer a betegség viszatérése nélkül.

Az ipilimumabnál előforduló autoimmun betegségekhez hasonló immunmediált mellékhatások jöhetnek létre PD-1-gátló antitestek mellett is, azonban ezek jóval kisebb arányban és kevésbé súlyos formában fordulnak elő (16, 17, 18).

#### *Az immunterápiák hatékonyságának növelése:*

A napjainkban elérhető leghatékonyabb tumorelles kezelés az immunonkológiai szerek kombinációs kezelése, mely során a folyamatosan adott nivolumab kezelés mellett párhuzamosan indukcióban alkalmazott ipilimumab kúra is bevezetésre kerül. A magas válaszadási ráta mellett hosszabb a progressziómentes túlélés (11,5 hónap) és az össztúlélés is, azonban a mellékhatások gyakorisága és súlyossága is növekszik: az esetek 55%-ban fordult elő grade 3-4 súlyosságú adverz esemény (8, 19). A két szer együttes alkalmazásának a várható súlyos mellékhatásokon túl a kezelés kiemelkedően magas költsége szab határt.

Ellentétben a BRAF-gátló target kezelésekkel, az immunterápiák kombinálhatók egyidőben alkalmazott irradiációs terápiával, mely feltételezhetően a daganatellenes hatás növelésével jár. Patomechanizmusának alapja, hogy sugárkezelés során a szétesett tumorszövet okán az antigénprezentáció is megnövekedhet, ezúton képes potenciózni az immunterápiák klinikai hatását (4). Az elektrokemoterápia a sugárterápiához hasonló mechanizmussal, a tumorantigének növekedésével járulhat hozzá az immunterápiás válasz fokozásához (3,10,11).

#### *Új immunológiai modalitás: a tumorelles vakcina*

A daganatellenes szerek egyik teljesen új csoportja: a genetikailag módosított onkolitikus vírus, melynek első képviselőjét az irreszekábilis kután illetve nyirokcsomó metastázissal bíró melanoma malignum kezelésére szolgáló T-VEC-et (talimogene laherparepvec) mind az EMA, mind az FDA 2015-ben törzskönyvezte. Az attenuált herpes simplex vírus (HSV-1) számos genetikai módosításon esett át, hogy növeljék a daganatos sejtek iránti szelektivitást illetve a fokozott immunválasz elérése érdekében, granulocita-makrofág kolónia stimuláló faktor (GM-CSF) termelésért felelős géneket építettek a genomjába. A módosított vírus a tumorsejteket kétféle hatásmechanizmussal pusztítja el: egyrészt onkolízissal a „megfertőzött” daganatsejtekben a vírus replikációival tumoros sejtek szétesnek és elpusztulnak. Másrészt a széteső sejtekből felszabaduló antigének és GM-CSF citokinek a T-sejt mediált immunválasz indukálásán keresztül elpusztítják a nem fertőzött daganatsejteket is. A T-VEC kezelés viszonylag körülményes, ugyanis közvetlenül a tumorba kell injektálni (kután, szubkután, vagy nyirokcsomó

metasztázis esetén alkalmazható), hogy az immunrendszernek ne legyen lehetősége a vírusok inaktiválására, mielőtt azok elérnék az elpusztítandó daganatsejteket. A T-VEC-re adott válasz 26% körüli, az eddigi tapasztalatok szerint nem növeli az össz túlélést (1).

## Immunterápia mellett felmerülő nehézségek és kérdések

### *Immunterápiák mellékhatásai*

Az immunterápiák alkalmazása során az immunmediált mellékhatások széles, speciális spektrumával találkozhatunk, melyek szinte minden szervet érinthetnek. Ezek felismeréséhez, monitorizálásához és kezeléséhez kellő tapasztalatra, illetve multidiszciplináris (dermatológus, belgyógyász, pulmonológus, endokrinológus, hepatológus stb.) kezelő teamre van szükség.

A CTLA4-inhibitor ipilimumab kezelés során elsősorban a colitis és a hepatitis a legrettegettebb szövődmény, míg a PD1-gátlószerek mellett a pneumonitis, endocrinopathiák (elsősorban a hypophysitis) és az uveitis lehet a leg súlyosabb nem kívánatos mellékhatás (37). Mindkétféle immunonkológiai szer hatására kialakulhat thyreoiditis, vitiligo, 1-es típusú diabetes, vese diszfunkció, myasthenia gravis, neuropathia, myositis, synovitis és uveitis. Az infúziók beadása során „citokin vihar” következtében hypotenzio, vérnyomásakiugrás, fejfájás, eszméletvesztés is előfordulhat (21, 22, 38). Ezek felismeréséhez és kezeléséhez azonban jól működő diagnosztikus és kezelési algoritmusok állnak rendelkezésre. Fontos a klinikai hatékonyság és a biztonságosság optimális egyensúlya az immunterápiák adása során. Számos immunterápia indukált endocrinopathia esetén szupportív kezelésként a hormonpótlás élethosszon át szükségessé válhat (thyroid diszfunkció, hypophysitis vagy az 1-es típusú diabetes mellitus) (33, 34, 35). A ritka mellékhatások között szerepel az immunterápiák kiváltotta encephalitis is, melynek felismerése a tüneteinek miatt nagyon nehéz, így akár letális kimenetelű is lehet (29, 30). Szintén neurológiai mellékhatásként került leírásra az ipilimumab kiváltotta Guillain-Barré szindróma is (32).

Tekintettel a számos szervi érintettségre, ezeknek a betegeknek a kezelése a fentiekben felsorolt valamennyi szakma elérhetőségét biztosító centrumokban javasolt. A mellékhatások legnagyobb része megfelelő kezeléssel visszafordítható (23, 27, 31, 36).

Általánosságban elmondható, hogy a mellékhatások többsége grade I-II. súlyosságú és megjelenésük leginkább a kezelés első és hatodik hónapja közé esik. Fontos, hogy időben észleljük a mellékhatásokat és kezdjük meg az adekvát terápiát, mely glükokortikoidok, methylprednisolon vagy ekvivalens adását jelenti (Gr. I-II esetében 0.5-1 mg/kg methylprednisolon per os, Gr. III-IV esetében 1-2 mg/kg methylprednisolon iv. adása javasolt. A methylprednisolont elhúzódóan adjuk, és lassan építjük le.). Súlyos esetben szükség lehet egyéb, nem-szteroid immunszuppresszáns (infliximab, mycophenolat-mofetil, cyclophosphamide, IVIG)

adására is, illetve az immunterápia szüneteltetésére vagy leállítására. A kezelés újraindítása a mellékhatások Grade II fokozatúra való mérséklődésekor jöhet szóba (28).

Az immunonkológia egyre szélesebb körben jelent bázis kezelést nemcsak a melanomában, hanem a tüdőrák, fejnyaki daganatok, veserákok és Hodgkin-kór terápiájában is. Jelenleg több száz klinikai vizsgálat zajlik különféle indikációban, melyek előrejelzik e modalitás robbanásszerű terjedését. Általános bőrgyógyászati szempontból ezért különösen fontos tudni, hogy az immunterápiát kapó betegek legalább 40%-ánál látunk immunmediált bőrtünetet, így az általános dermatológiai praxisban is várhatóan egyre gyakrabban találkozhatunk e problémával (24). Az ipilimumab terápia alkalmazása mellett látott bőrmellékhatások legnagyobb része morbilliform eruptio volt az irodalmi adatok szerint, mely a törzsön és a végtagokon jelentkezett, és viszketés kísérte. Lényegesen ritkábban közöltek toxicus epidermalis necrolisist, vagy eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszer okozta rash-t. Az elmúlt időszakban ipilimumab mellett kialakult Sweet szindrómát és bőrsarcoidosist is leírtak (24). A bőrön előforduló mellékhatások többnyire a CTLA4-gátló kezelés korábbi fázisában alakulnak ki és dóziszfüggőek. A PD1-gátlók mellett hasonló mellékhatásokat láthatunk, azonban ezek ritkábbak és jóval enyhébbek, mint a CTLA4-gátló mellett észlelték. A leggyakoribb mellékhatások a lichenoid reakciók (szájnyálkahártya érintettséggel) az ekzema, pruritus, vitiligo. Ezek mellett leírtak xerostomiát és psoriasis-t is. A PD1-gátlók mellett látott bőr mellékhatások a kezelés későbbi szakaszában jelentkeznek, mint az ipilimumab esetén. Kombinált terápia (ipilimumab-nivolimumab) mellett gyakrabban látunk bőrtünetet (25, 26).

Fontos a daganatos betegek megfelelő, mindenre kiterjedő tájékoztatása a kezeléseik bevezetését megelőzően, elősegítve ezzel, hogy időben jelentkezzenek panaszaikkal, tüneteikkel ellátásra. Emellett nagy hangsúlyt kell fektetni az egészségügyi személyzet oktatására is, mert nekik kell felismerni a mellékhatásokat, és mihamarabb megkezdeni az adekvát, algoritmusokon alapuló kezelést, illetve súlyos esetben felvenni a kapcsolatot a beteg kezelő centrummal.

### *Biomarkerek*

Egyelőre nincs olyan ismert biomarker, mely széleskörben használható lenne a kezeléseik előtt a megfelelő betegpopuláció kiválasztására, mely növelné a válaszadók arányát. A korábbi feltételezés, mely a tumorsejteken és a tumort infiltráló immunsejteken kimutatott PD-L1 támpontként előre jelezne a terápia hatékonyságát, számos kérdést vet fel, egyrészt nem egyértelmű, hogy milyen arányú PD-L1 kimutatása mellett beszélhetünk terápiás konzekvenciával bíró pozitívításról, másrészt PD-L1 negatív esetekben is az ipilimumab-nivolimumab kombinált kezelés hatékonyabbnak bizonyult, mint az egyéb onkológiai modalitások (8).

### *Terápiás válasz értékelése képalkotó módszerekkel*

A terápiás válasz értékelésére immunonkológiai kezelés esetén nem a hagyományos RECIST 1.1 kritériumrendszer

használatos, ugyanis az immunterápia eltérő hatásmechanizmussal bír, és ebből fakadóan hosszabb időintervallum szükséges a hatás kialakulásához, mint az egyéb onkológiai terápiáknál.

Az immunonkológiai szereknél kidolgozott immun alapú válaszkritériumnak (immune-related response criteria) sarkalatos pontjai: hogy nem a léziók száma, hanem az ösztumor mennyisége (egy-egy góccal egymásra merőleges átmérőjének összege) a mérvadó a progresszió meghatározásakor. A 12. héten rögzített radiológiai státuszt követően 4 hét múlva, a 16. héten is képalkotó módszer ellenőrzése szükséges, ugyanis átmenti „öszttumor növekedés” jöhet létre az aktivált T-sejtek daganat közeli migrációja miatt, pszeudo-progressziót okozva, amely 125% fokú eltérést is okozhat tényleges tumornövekedés nélkül (20).

#### *Autoimmun betegek kezelése*

Az autoimmun kórképekben szenvedőbetegeknél az immunterápia mellett várható az alapbetegség súlyosbodása, az immunonkológiai kezelés ellenjavallt az aktív immunbetegség fennállásakor. Azonban ez a kizárás kritérium számos kérdést vet fel. Egyrészt nem megjósolható ugyanis a betegség fellobbanásának az esélye, illetve a súlyossági foka, másrészt nem egyértelműen vállalható annak a kockázata, hogy az esetlegesen felmerülő immunonkoterápia elmaradásával az áttétes melanomás betegek túlélése lényegesen rövidebb lehet. Közlésre kerültek olyan eseteket, mikor a lupusban illetve autoimmun colitisben szenvedőbetegeknél az ipilimumab kezelés hatékonynak bizonyult az alapbetegség átmeneti súlyosbodása mellett (13).

#### *Terápia választás, az immunterápia helye az előrehaladott melanoma esetén*

A terápia megválasztása és sorrendisége során számos tényező figyelembe vétele szükséges, mindig egyénre szabottan történik és nagy szakértelmet kíván. A legfontosabb paraméterek a kialakult áttétek helye és ösztumor mérete, a BRAF státusz, a beteg általános állapota, a társbetegségek jellege, az LDH szint, az agyi metasztázis jelenléte. Az immunterápia során a hatás kialakulásához hosszú idő szükséges, ezért a kis tumorterhelésű, panaszokat még nem okozó, lassú progressziójú, inoperábilis III-IV. stádiumú melanomás esetek a legoptimálisabb célpopuláció. A progresszió sebességének megítélése nehezen objektíválható, egyértelmű gyors tumorterjedést jelent a kezelés megkezdése előtt rövid időn belül végzett két összehasonlító képalkotó vizsgálat alapján mért össz tumor tömeg növekedés során a napi 1 cm<sup>3</sup>-es progresszió, illetve az LDH szint jelentős növekedési üteme (5). Nyitott kérdés, és jelenleg is zajló vizsgálatok folynak BRAF pozitív esetek elsővonalszerű kezelésének optimalizására. BRAF pozitív nagy tumorterhelés esetén egyértelműen a kombinált célzott (BRAF/MEK inhibitor) terápia az elsőként választandó tumorelles módszer. Kis tumorvolumenű BRAF pozitív esetekben az immunonkológiai kezelés első helye még megválaszolható kérdés, ugyanúgy, mint a target kezelést követő immunterápia lehetősége. Ugyanakkor szintén nem eldöntött még a PD-

1 blokkoló kezelés hosszának megválasztása komplett remisszió esetén.

## Összefoglalás

Az elmúlt években megjelenő új támadáspontú daganatellenes szerek az előrehaladott, irrezekábilis, III-IV. stádiumú melanoma malignum kezelésében lényeges szemléletbeli változást hoztak. Az áttörést jelentő CTLA-4 immunellenőrzési pontban bekapcsolódó antitest – az ipilimumab – bevezetésével hosszú remissziós idő volt elérhető. Azonban az ipilimumab során tapasztalt alacsony válaszadási ráta következtében a PD-1 gátló nivolumab és pembrolizumab felváltotta az ipilimumab elsővonalszerű szerként elfoglalt szerepét. A PD-1 blokkoló kezelésekkel mind az objektív válasz, mind a túlélési idő növekedett, viszonylag ritkább és kevésbé súlyosabb immun-asszociált mellékhatás spektrum mellett. Az immunszerekkel való kombinált kezelés (nivolumab és ipilimumab) a progressziómentes túlélés meghosszabbítását eredményezte, ugyanakkor az adverz események gyakrabban és súlyosabb formában jelentkeztek. A BRAF mutációt hordozó előrehaladott melanómák terápiás arzenálját növelik a célzott kezelési lehetőségek. Napjainkban a hagyományos citosztatikus kemoterápia háttérbe szorult, leginkább palliatív célból alkalmazható.

Előrehaladott, irrezekábilis melanómában az optimális szer kiválasztása, sorrendiségének meghatározása, a terápia mellett kialakuló adverz események menedzselése nagy szakértelmet és tapasztalatot kíván, a betegek centrumokban való kezelése indokolt.

#### IRODALOM

1. *Andtbacka R., Collichio F. A., Amatruda T. és mtsai.*: A randomized phase III trial of talimogene laherparepvec (T-VEC) versus subcutaneous (SC) granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) for the treatment (tx) of unresected stage IIIB/C and IV melanoma. *J Clin Oncol* 31, (2013)
2. *Brahmer J. R., Tykodi S. S., Chow L. Q., és mtsai.*: Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* (2012) 366, 2455–2465.
3. *Brizio M., Fava P., Astrua C., és mtsai.*: Complete regression of melanoma skin metastases after electrochemotherapy plus ipilimumab treatment: an unusual clinical presentation. *Eur J Dermatol* (2015) 25, 271–272.
4. *Chandra R. A., Wilhite T. J., Balboni T. A., és mtsai.*: A systematic evaluation of abscopal responses following radiotherapy in patients with metastatic melanoma treated with ipilimumab. *Oncoimmunology* (2015) 4, 1046028
5. *Grob J. J., Long G. V., Schadendorf D. és mtsai.*: Disease kinetics for decision-making in advanced melanoma: a call for scenario-driven strategy trials. *Lancet Oncol.* (2015) 16, 522–26.
6. *Hodi F. S., O'Day S. J., McDermott D. F. és mtsai.*: Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* (2010) 363, 711–723
7. *Johnson D. B., Sullivan R. J., Ott P. A. és mtsai.*: Ipilimumab therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders. *JAMA Oncol* (2016) 2, 234–240
8. *Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R. és mtsai.*: Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* (2015) 373, 23–34.
9. *Lebbe C., Weber J. S., Maio M. és mtsai.*: Survival follow-up and ipilimumab re-treatment of patients with advanced melanoma who

- received ipilimumab in prior phase II studies. *Ann Oncol* (2014) 25, 2277–2284.
10. *Mozzillo N., Simeone E., Benedetto L. és mtsai.*: Electrochemotherapy. *Oncoimmunology* (2015) 4, 1008842.
  11. *Okwan-Duodu D., Pollack B. P., Lawson D. és mtsai.*: Assessing a novel immuno-oncology-based combination therapy: Ipilimumab plus elect et al. Role of radiation therapy as immune activator in the era of modern immunotherapy for metastatic malignant melanoma. *Am J Clin Oncol* (2015) 38, 119–125.
  12. *Postow M. A., Chesney J., Pavlick A. C. és mtsai.*: Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* (2015) 372, 2006–2017.
  13. *Postow M. A., Callahan M. K., Wolchok J. D.*: Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J Clin Oncol* (2015) 33, 1974–1982.
  14. *Robert C., Thomas L., Bondarenko I. és mtsai.*: Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* (2011) 364, 2517–2526.
  15. *Robert C., Ribas A., Wolchok J.D. és mtsai.*: Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet* (2014) 384, 1109–1117.
  16. *Robert C., Long G. V., Brady B. és mtsai.*: Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* (2015) 372, 320–330.
  17. *Robert C., Schachter J., Long G. V. és mtsai.*: Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* (2015) 372, 2521–2532.
  18. *Weber J. S., D'Angelo S. P., Minor D. és mtsai.*: 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),375-84.
  19. *Wolchok J. D.*: Updated results from a phase III trial of nivolumab (NIVO) combined with ipilimumab (IPI) in treatment-naive patients (pts) with advanced melanoma (MEL) (CheckMate 067). *J Clin Oncol.* (2016) 34.
  20. *Wolchok J. D., Hoos A., O'Day S. és mtsai.*: Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* (2009) 15, 7412–7420.
  21. *Hassel J. C., Heinzerling L., Aberle J. és mtsai.*: Combined immune checkpoint blockade (anti-PD-1/anti-CTLA-4): Evaluation and management of adverse drug reactions, *Cancer Treat Rev.* (2017) Jun;57, 36-49.
  22. *Eigentler T. K., Hassel J. C., Berking C. és mtsai.*: Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy, *Cancer Treat Rev.* (2016) Apr; 45, 7-1.
  23. *Naidoo J., Page D. B., Li B. és mtsai.*: Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immunecheckpointantibodies. *Ann Oncol.* (2015) Dec;26 12, 2375-91.
  24. *Collins L. K., Chapman M. S., Carter J. B. és mtsai.*: Cutaneous adverse effects of the immune checkpoint inhibitors. *Curr Probl Cancer.* (2017) Mar - Apr; 41 2, 125-128.
  25. *Sibaud V., Meyer N., Lamant L. és mtsai.*: Dermatologic complications of anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Curr Opin Oncol.* (2016) Jul; 28 4, 254-63.
  26. *Belum V. R., Benhuri B., Postow M. A. és mtsai.*: Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. *Eur J Cancer.* (2016) Jun;60, 12-25.
  27. *Nishijima T. F., Shachar S. S., Nyrop K. A. és mtsai.*: Safety and Tolerability of PD-1/PD-L1 Inhibitors Compared with Chemotherapy in Patients with Advanced Cancer: A Meta-Analysis. *Oncologist.* (2017) Apr;22 4, 470-479.
  28. *Villadolid J., Amin A.*: Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. *Transl Lung Cancer Res.* (2015) Oct;4 5, 560-75
  29. *Bossart S., Thurneysen S., Rushing E. és mtsai.*: Encephalitis, with Brainstem Involvement, Following Checkpoint Inhibitor Therapy in Metastatic Melanoma. *The Oncologist.* (2017) 6, 749-753.
  30. *Williams T. J., Benavides D. R., Patrice K. A. és mtsai.*: Association of Autoimmune Encephalitis With Combined Immune Checkpoint Inhibitor Treatment for Metastatic Cancer. *JAMA Neurol.* (2016) Aug 1;73 8, 928-33.
  31. *Dine J., Gordon R., Shames Y. és mtsai.*: Immune Checkpoint Inhibitors: An Innovation in Immunotherapy for the Treatment and Management of Patients with Cancer. *Asia Pac J Oncol Nurs.* (2017) Apr-Jun;4(2), 127-135.
  32. *Kelly Wu W., Broman K. K., Brownie E. R. és mtsai.*: Ipilimumab-induced Guillain-Barré Syndrome Presenting as Dysautonomia: An Unusual Presentation of a Rare Complication of Immunotherapy. *J Immunother.* (2017) Jun;40(5), 196-199.
  33. *Byun D. J., Wolchok J. D., Rosenberg L. M. és mtsai.*: Cancerimmunotherapy – immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev Endocrinol.* (2017) Apr;13(4), 195-207.
  34. *Corsello S. M., Barnabei A., Marchetti P. és mtsai.*: Endocrine side effects induced by immune checkpoint inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab.* (2013) Apr;98(4), 1361-75.
  35. *González-Rodríguez E., Rodríguez-Abreu D.*: Spanish Group for CancerImmuno-Biotherapy (GETICA). Immune Checkpoint Inhibitors: Review and Management of Endocrine Adverse Events. *Oncologist.* (2016) Jul;21(7):804-16.
  36. *Kadono T. és mtsai.*: Immune-related adverse events by immune checkpoint inhibitors. *ClinChestMed* (2017);40(2), 83-89.
  37. *Possick J.D.*: Pulmonary Toxicities from Checkpoint Immunotherapyfor Malignancy. *ClinChestMed.* (2017) Jun;38(2), 223-232.
  38. *Mahmoud F.*: Could knee inflammatory synovitis be induced by pembrolizumab. *J Oncol Pharm Pract.* (2017) Jan 1:1078155217701292. E pub ahead of print.

Érkezett: 2017.07. 26.

Közlésre elfogadva: 2017.07.28.

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle Szerkesztősége fenntartja magának a jogot a hirdetések és szponzorált közlemények elfogadására, de ezek tartalmáért semmilyen körülmények között nem vállal felelősséget.