

gp100, MAGE-A1, MAGE-A3, Survivin) u 21 pacientům s metastazujícím melanomem. Jednalo se o první studii, kde byly použity specifické melanocytární či melanomové antigeny. Vakcinace byla dobře tolerována a nevyvolávala žádné nežádoucí účinky stupně 3–4. U očkováných pacientů byla výrazně omezena cirkulace regulačních a myeloidních supresorových buněk. Specifická imunitní reakce T lymfocytů proti antigenům vakcíny byla zaznamenána u dvou ze čtyř hodnotitelných pacientů a úplná odpověď byla pozorována u jednoho ze sedmi pacientů (62).

Ve snaze rozšířit spektrum neoantigenů spojených s melanomem, které by bylo možné aplikovat na mRNA vakcíny bylo porovnáno 471 vzorků melanomů s 812 vzorky normální kůže. Bylo identifikováno celkem pět potenciálně cílitelných nádorových antigenů (PTPRC, SIGLEC10, CARD11, LILRB1, ADAMDEC1). Vyšší exprese těchto pěti antigenů v melanomu byla spojena s robustnější nádorovou imunitní infiltrací a zlepšeným OS pacienta, zatímco nižší hladiny exprese a kratší doba přežití byly spojeny s imunogenně „chladnými“ melanomy (s malým zánětlivým infiltrátem). Takové studie přispívají k rozpoznání vysoce imunogenních antigenů, které by mohly sloužit jako základ

pro konstrukci nových mRNA vakcín (63). Zatím asi největší studie s použitím mRNA vakcín je KEYNOTE-942 (NCT03897881). Tato studie probíhá ve fázi IIb a první údaje ukazují na povzbudivé výsledky. V této studii byla pacientům (157 pacientů) s kompletně chirurgicky odstraněným melanomem stadia III/IV podávána kombinace personalizované mRNA vakcíny kódující 20 různých mutovaných neoantigenů a anti-PD-1 protilátky pembrolizumabu, ve srovnání s léčbou pembrolizumabem v monoterapii. Podle údajů z roku 2022 se zdá, že pacienti, kteří dostávají adjuvantní léčbu pembrolizumabem v kombinaci s vakcínou mRNA-4157/V940, mají o 44 % nižší riziko relapsu onemocnění nebo úmrtí ve srovnání s pacienty léčenými jen monoterapií pembrolizumabem (HR = 0,56, 95% CI, 0,31–1,08; p = 0,0266). Závažné nežádoucí účinky související s léčbou byly hlášeny u 14,4 % pacientů na kombinaci a u 10 % pacientů na monoterapii (64). Dosavadní výsledky studie KEYNOTE-942 se podle mnohých odborníků dají přirovnat k „objevení penicilinu“ v terapii melanomu. V roce 2023 se připravuje fáze III této studie. I když jsou tyto výsledky velice slibné, bude nutné vyčkat hodnocení na větším souboru pacientů, a především při dlouhodobém

sledování. Zásadním pokrokem této léčby je možnost personalizované medicíny, a navíc klíč k překonání jednoho mechanismu rezistence na terapii *checkpoint* inhibitory a to nízká schopnost nádoru stimulovat imunitní systém nádorovými neoantigeny (65).

Závěr

Imunoterapie *check-point* inhibitory patří mezi revoluční mezníky terapie onkologických onemocnění a právem byla za jejich objevení v roce 2018 udělena Nobelova cena za medicínu (James P. Allison za CTLA-4 a Tasuku Honzō za PD-1). Terapeutické odpovědi jsou u melanomu poměrně různorodé a nadále je celá řada pacientů, kteří na tuto léčivu nevykazují žádnou nebo jen minimální terapeutickou odpověď. Významným problémem je ale selhání terapie v průběhu léčby po úvodní, mnohdy i velice dobré, terapeutické odpovědi. Studium mechanismů rezistence je klíčové k nalezení nových terapeutických postupů a léčebných kombinací, které by dokázaly tuto formu terapie posílit a ještě více zefektivnit (66). Na druhé straně studium mechanismů rezistence přináší cenné znalosti, které poukazují na molekuly (biomarkery) s prediktivním potenciálem jak terapeutické odpovědi, tak i možné recidivy onemocnění (67).

LITERATURA

1. Frelaut M, du Rusquec P, de Moura A, et al. Pseudoprogression and Hyperprogression as New Forms of Response to Immunotherapy. *BioDrugs*. 2020;34(4):463-476. doi:10.1007/s40259-020-00425-y.
2. Gide TN, Wilmott JS, Scolyer RA, et al. Primary and acquired resistance to immune check-point inhibitors in metastatic melanoma. *Clin Cancer Res*. 2018;24(6):1260-1270. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-2267.
3. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711-723. doi:10.1056/NEJMoa1003466.
4. 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. doi:10.1056/NEJMoa1104621.
5. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1535-1546. doi:10.1056/NEJMoa1910836.
6. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015;372(4):320-330. doi:10.1056/NEJMoa1412082.
7. Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet*. 2017;390(10105):1853-1862. doi:10.1016/S0140-6736(17)31601-X.
8. 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*. 2018;19(11):1480-1492. doi:10.1016/S1470-2045(18)30700-9.
9. Ayers M, Luceford J, Nebozhyn M, et al. IFN-γ-related mRNA profile predicts clinical response to PD-1 blockade. *J Clin Invest*. 2017;127(8):2930-2940. doi:10.1172/JCI91190.
10. Hugo W, Zaretsky JM, Sun L, et al. Genomic and Transcriptional Features of Response to Anti-PD-1 Therapy in Metastatic Melanoma. *Cell*. 2016;165(1):35-44. doi:10.1016/j.cell.2016.02.065.
11. Vilain RE, Menzies AM, Wilmott JS, et al. Dynamic changes in PD-L1 expression and immune infiltrates early during treatment predict response to PD-1 blockade in Melanoma. *Clin Cancer Res*. 2017;23(17):5024-5033. doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-0698.
12. Snyder A, Makarov V, Merghoub T, et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371(23):2189-2199. doi:10.1056/NEJMoa1406498.
13. Jiang T, Shi T, Zhang H, et al. Tumor neoantigens: From basic research to clinical applications. *J Hematol Oncol*. 2019;12(1). doi:10.1186/s13045-019-0787-5.
14. Jäger E, Ringhoffer M, Altmannsberger M, et al. Immuno-selection in vivo: Independent loss of MHC class I and melanocyte differentiation antigen expression in metastatic melanoma. *Int J Cancer*. 1997;71(2):142-147. doi:10.1002/(SICI)1097-0215(19970410)71:2<142::AID-IJC3>3.0.CO;2-0.
15. McGranahan N, Furness AJS, Rosenthal R, et al. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune check-point blockade. *Science* (80-). 2016;351(6280):1463-1469. doi:10.1126/science.aaf1490.

16. Gros A, Parkhurst MR, Tran E, et al. Prospective identification of neoantigen-specific lymphocytes in the peripheral blood of melanoma patients. *Nat Med*. 2016;22(4):433-438. doi:10.1038/nm.4051.
17. Nowicki TS, Hu-Lieskovan S, Ribas A. Mechanisms of Resistance to PD-1 and PD-L1 Blockade. *Cancer J (United States)*. 2018;24(1):47-53. doi:10.1097/PPO.0000000000000303.
18. Long GV, Larkin J, Ascierto PA, et al. melanoma and other skin tumours 1112PD PD-L1 expression as a biomarker for nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) and NIVO alone in advanced melanoma (MEL): A pooled analysis. *Ann Oncol*. 2016;27:379-400. doi:10.1093/annonc/mdw379.7.
19. Carlino M, Ribas A, Gonzalez R, et al. Abstract CT004: KEYNOTE-006: PD-L1 expression and efficacy in patients (Pts) treated with pembrolizumab (pembro) vs ipilimumab (IPI) for advanced melanoma. In: American Association for Cancer Research (AACR); 2016:CT004-CT004. doi:10.1158/1538-7445.am2016-ct004.
20. 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. doi:10.1056/NEJMoa1504030.
21. Parsa AT, Waldron JS, Panner A, et al. Loss of tumor suppressor PTEN function increases B7-H1 expression and immunoresistance in glioma. *Nat Med*. 2007;13(1):84-88. doi:10.1038/nm1517.
22. Peng W, Qing Chen J, Liu C, et al. Loss of PTEN promotes resistance to T cell-mediated immunotherapy Analysis and interpretation of data (statistical analysis and bioinformatic analysis): HHS Public Access. *Cancer Discov*. 2016;6(2):202-216. doi:10.1158/2159-8290.CD-15-0283.