

---

## ARTICOLE DE SINTEZĂ

---

### ACTUALITĂȚI ÎN IMUNOTERAPIA CANCERULUI

**Iurie Bulat, d.h.m., profesor cercetător,  
Departamentul Chimioterapie,  
IMSP Institutul Oncologic din Moldova**

#### Rezumat

Imunoterapia este una din cele mai importante realizări ale oncologiei în ultimii ani. Au fost realizate multiple progrese, care oferă pacienților oncologici posibilități noi de tratament. Blocarea punctelor de control imun reprezintă o modalitate terapeutică contemporană recent studiată și aprobată. Ea poate fi eficientă în tratamentul unei varietăți largi de maladii canceroase. În anul 2016 Food and Drug Administration a aprobat 5 indicații noi pentru administrarea inhibitorilor punctelor de control imun: cancerul pulmonar, cancerul regiunii capului și gâtului, cancerul vezicii urinare, cancerul renal și limfomul Hodgkin. În același timp multe întrebări rămân nesoluționate: inhibitorii punctelor de control imun sunt eficienți în tratamentul unor forme de cancer, iar în altele nu, unii pacienți cu aceleași forme de cancer răspund la tratament, iar alții nu. Cercetătorii sunt abia la început de cale în a identifica biomarkerii capabili să prezică răspunsul favorabil la imunoterapie. Se consideră, că cancerul cu nivel înalt de expresie PD-L1 vor răspunde bine la inhibitorii punctelor de control imun PD-1 și că cele cu lipsa expresiei PD-L1 nu vor răspunde de loc. O provocare importantă o constituie insuficiența standardizării analizei de determinare a expresiei PD-1 și PD-L1. Deasemenea se explorează cauzele instaurării rezistenței la acest tip de imunoterapie.

**Cuvinte-cheie:** imunoterapie, puncte de control imun, biomarkeri.

#### Summary: Actualities in cancer immunotherapy

Immunotherapy is one of the most important successes of oncology of last years. A lot of progresses have been registered offering for oncological patients new possibilities for treatment. Blocking immune checkpoints is a contemporary treatment modality recent investigated and approved. This modality may be efficient in the treatment of a variety of malignant tumors. In 2016 Food and Drug Administration approved five new uses for immune checkpoint inhibitors: lung cancer, head and neck cancer, bladder cancer, kidney cancer, and Hodgkin lymphoma. In the same time a lot of questions remain unsolved: immune checkpoint inhibitors work so well in some cancers and not at all in others; among patients with the same type of cancer, some respond to immunotherapy while others do not. Scientists are only beginning to unravel the biomarkers that may predict a favorable response to immunotherapy. For example, researchers expected that cancers with high levels of PD-L1 would respond well to PD-1 checkpoint inhibitors and that those without PD-L1 would not benefit at all. A major issue is the lack of standardization of PD-1 and PD-L1 analyses. Meanwhile, researchers are also exploring what causes cancers that shrink in response to PD-1 checkpoint inhibitors to eventually start growing again.

**Key words:** immunotherapy, immune checkpoints, biomarkers.

#### Резюме: Современные возможности иммунотерапии рака

Иммунотерапия представляет собой одно из важных достижений онкологии последних лет. Достиженные успехи открывают онкологическим больным новые возможности. Блокирование точек иммунного контроля представляет собой новое, недавно утвержденное терапевтическое направление, которое может быть эффективным при лечении целого ряда онкологических болезней. В 2016 году Food and Drug Administration утвердило 5 новых показаний для ингибиторов точек иммунного контроля: рак легкого, рак головы и шеи, рак мочевого пузыря, рак почки, лимфосаркомы. Многие вопросы не решены: эти препараты эффективны при одних формах рака, а при других нет, некоторые больные с теми же самыми заболеваниями отвечают на лечение, а другие нет. Лишь в начале пути находится идентификация биомаркеров чувствительности к этим препаратам. Считается что опухоли с высоким содержанием PD-L1 должны хорошо ответить на лечение, а опухоли с отсутствием экспрессии PD-L1 не ответят совсем. Важным вызовом считается отсутствие стандартизации в определении экспрессии PD-1 и PD-L1. В то же время изучаются причины возникновения резистентности к этому типу иммунотерапии.

**Ключевые слова:** иммунотерапия, точки иммунного контроля, биомаркеры.

Imunoterapia a fost calificată de către Societatea Americană de Oncologie Clinică (ASCO) ca fiind realizarea principală a anului 2017 în oncologie. Această alegere confirmă multiplele progrese ale imunote-

rapiei oncologice, care oferă pacienților posibilitatea de a avea o longevitate mai semnificativă și calitativă, mulți din ei dispunând de posibilități limitate în ceea ce privește alte tipuri de tratament.

Tentativele de a mobiliza sistemul imun pentru lupta cu cancerul au un istoric de peste un secol. Au fost studiate diferite mecanisme imunologice și utilizate diferite metode și strategii imunoterapeutice, care au rezultat în implementarea în practică a interferoanelor, interleukinelor, unor vaccinuri. Aceste preparate au fost aprobate și utilizate preponderent pentru tratamentul a două tumori maligne imunogene – melanomul malign și cancerul renocelular.

Blocarea punctelor de control imun – o modalitate terapeutică contemporană recent studiată și aprobată – poate fi eficientă în tratamentul unei varietăți mai largi de maladii canceroase.

Punctele de control imun reprezintă proteine specializate, care acționează asemenea unor frâne ale sistemului imun, ele asigurând răspunsul imun când este necesar și atât timp cât este necesar. Aceste puncte de control preîntâmpină hiperactivizarea sistemului imun, ceea ce poate duce la o inflamație excesivă sau la o maladie autoimună.

Tratamentele anticancer calificate ca inhibitori ai punctelor de control imun eliberează sistemul imun pentru a ataca celulele de cancer (Fig. 1, Fig. 2).

Începând cu 2011, de la primele și remarcabilele comunicări despre regresionile melanomului malign ca rezultat al aplicării inhibitorilor punctelor de control imun, cercetările în acest domeniu au accelerat incredibil.

Pe parcursul anului 2016 Food and Drug Administration a aprobat 5 indicații noi pentru administrarea inhibitorilor punctelor de control imun: cancerul

pulmonar, cancerul regiunii capului și gâtului, cancerul vezicii urinare, cancerul renal și limfomul Hodgkin.

Totodată, mulți pacienți cu aceste tipuri de neoplasii maligne nu beneficiază din punct de vedere clinic de această metodă de imunoterapie sau acest beneficiu este de durată scurtă. Cercetările raportate în 2016-2017 au avansat în ceea ce privește identificarea pacienților, ca fiind cei mai buni candidați pentru a beneficia de imunoterapie, astfel protejându-i pe alții de efectele adverse ale unui tratament costisitor și inutil.

### Progrese în tratamentul cu inhibitorii punctelor de control imun

#### *Melanomul malign metastatic*

Numărul pacienților diagnosticați cu melanom malign (MM) pretutindeni crește rapid pe parcursul ultimilor 3 decenii. În anul 2016 în SUA este estimată o morbiditate prin MM de 76380 printre adulți (1). MM ocupă locul 5 în morbiditatea oncologică printre bărbați și locul 7 printre femei.

Contrar faptului, că MM constituie numai 1% din tumorile maligne ale pielii, această neoplazie este cauza principală a deceselor în urma avansării tumorilor de această localizare.

Din pacienții cu MM metastatic (MMM) numai 17% supraviețuiesc 5 ani și mai mult.

În doar câțiva ani imunoterapia a influențat simțitor rezultatele tratamentului MM avansat. În baza răspunsurilor durabile obținute pe fon de imunoterapie la un număr considerabil de pacienți cu MMM au

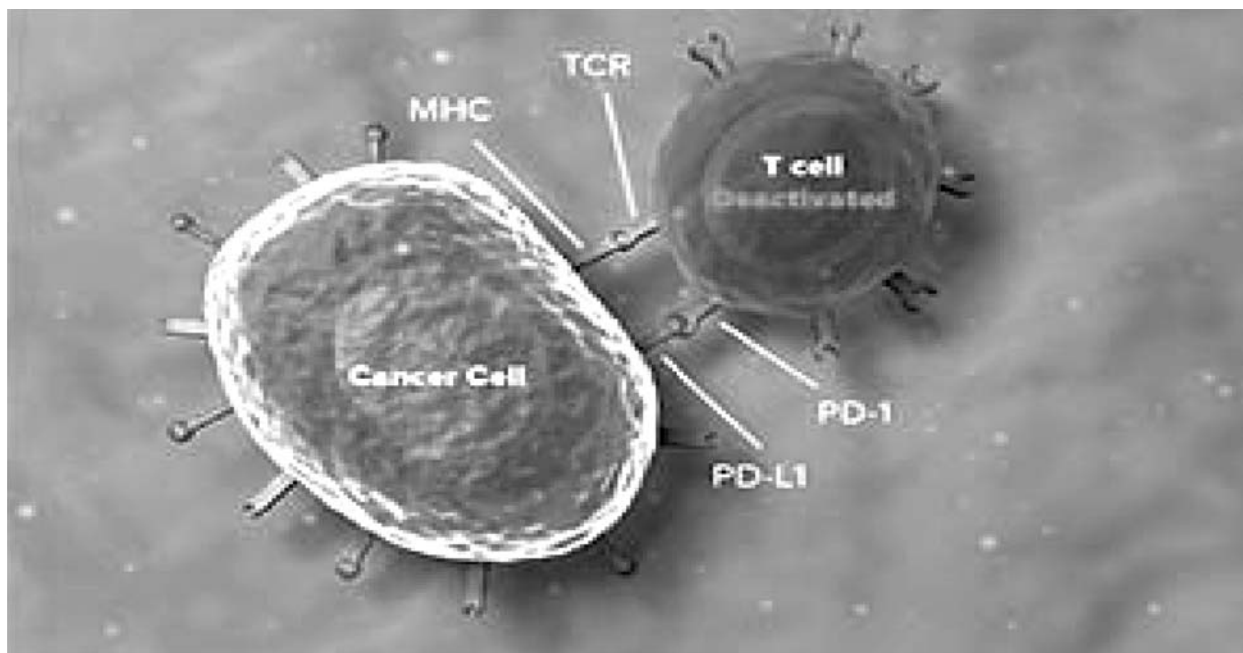


Fig. 1. Interacțiunea complexului major de histocompatibilitate (MHC) cu receptorul molecular al celulelor T (TCR) activează aceste celule. Atașarea proteinelor punctelor de control PD-L1 de receptorul punctelor de control PD-1 al celulelor T induce dezactivarea acestora.

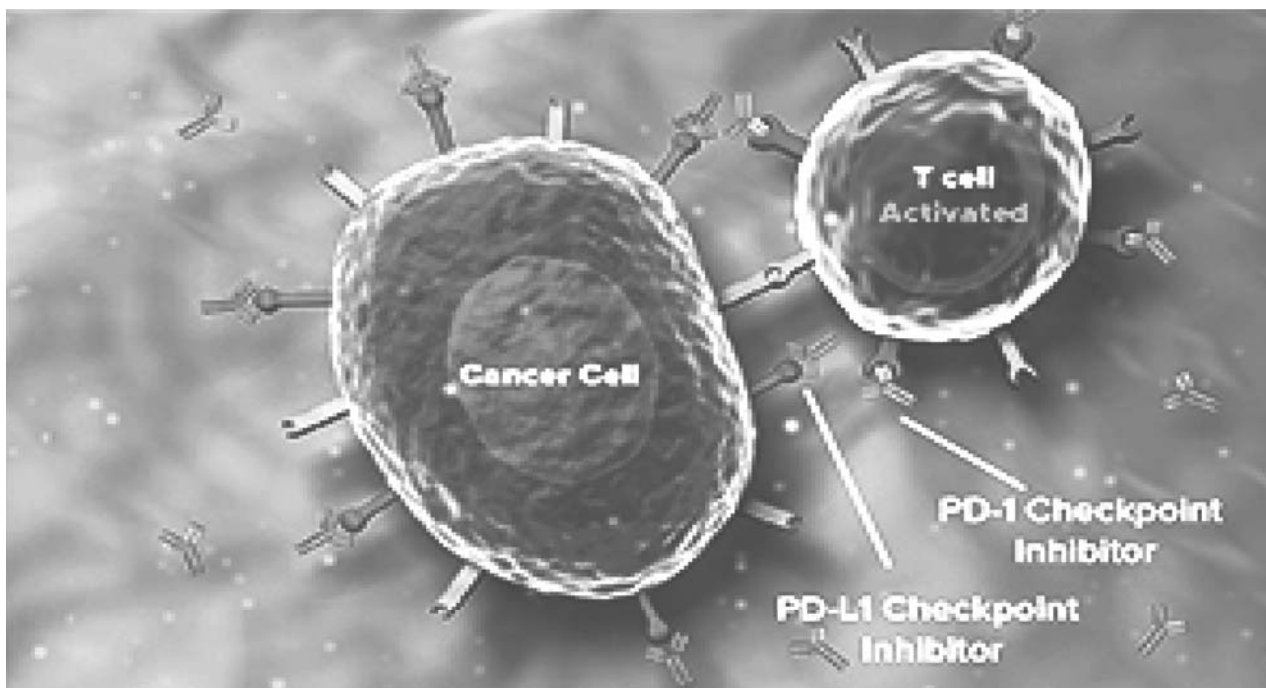


Fig. 2. Inhibitorii punctelor de control imun preîntâmpină atașarea proteinelor punctelor imune PD-L1 de receptorii punctelor imune PD-1. Astfel ei permit interacțiunea MHC și TCR pentru activizarea celulelor T.

apărut speranțe la posibila vindecare, cel puțin într-o oarecare număr anumit de cazuri.

Aprobarea inhibitorului punctelor de control imun Ipilimumab în 2011 a marcat apariția primului tratament, care poate prelungi viața pacienților cu MM avansat. Ipilimumab blochează punctele de control imun ale limfocitelor citotoxice T, interacționând cu antigenul de tip A-4 al acestora, și este considerat un agent anti-CTLA-4 (Fig. 3). Până la sfârșitul anului 2014 Food and Drug Administration (FDA) a aprobat încă 2 inhibitori ai punctelor de control imun pentru tratamentul pacienților cu MMM – Pembrolizumab și Nivolumab. În cadrul unui șir de studii ambele au demonstrat o eficiență clinică superioară față de Ipilimumab și o frecvență redusă a efectelor adverse.

În 2016 au fost raportate datele urmăririi de durată a 665 pacienți cu MMM tratați în cadrul studiilor timpurii cu Pembrolizumab (2). Supraviețuirea medie a constituit 23 luni, iar indicele de supraviețuire de 24 luni a fost de 49%. Micșorarea obiectivă a tumorilor a fost înregistrată într-o treime de cazuri, iar frecvența duratei răspunsurilor la tratament de peste 1 an a fost de 44%. Terapia cu Pembrolizumab a fost în general bine tolerată, rata reacțiilor adverse severe constituind doar 14%. Cele mai des constatate evenimente adverse au fost oboseala, pruritul și erupțiile cutanate (rash).

Similare au fost și rezultatele raportate pentru Nivolumab, cu o supraviețuire de 24 de luni egală cu 43% (3). Pentru comparație, o meta-analiză a câtorva studii efectuate anterior cu includerea pacienților tra-

tați cu Ipilimumab a demonstrat o supraviețuire medie de doar 11,4 luni (4).

Studiile clinice contemporane în curs de desfășurare explorează diferite combinații ale inhibitorilor punctelor de control imun, metodă care pare a fi mai eficientă decât monoterapia cu aceste preparate, dar totodată este asociată cu o frecvență sporită a evenimentelor adverse (5).

La Congresul ASCO2017 au fost prezentate mai multe date din diferite trialuri, care studiază această problemă.

Astfel au fost raportate date mai mature din cadrul studiului KEYNOTE-029, în care se evaluează eficacitatea și siguranța combinației preparatelor Pem-

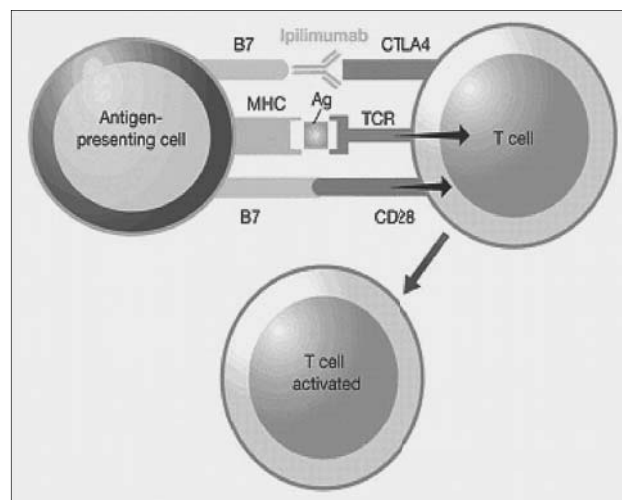


Fig. 3. Ipilimumab (Yervoy®) – mecanism de acțiune.

brolizumab și Ipilimumab în tratamentul pacienților cu MMM. Printre cei 153 pacienți incluși la moment rata răspunsurilor obiective constituie 61%, inclusiv 15% regresii complete. Ponderea efectelor adverse de grad III/IV este de 45%, ceea ce a dus la discontinuarea tratamentului cu această combinație în 11% cazuri (6). Mediana duratei răspunsurilor la tratament nu a fost atinsă la momentul prezentării acestor date.

Prezintă un mare interes rezultatele din cadrul a 2 studii, care evaluează combinarea preparatelor Nivolumab și Ipilimumab în tratamentul pacienților cu MMM cu afectarea creierului – CheckMate 204 și The Anti-PD1 Brain Collaboration. Rata răspunsurilor obiective intracraniene a constituit 56%, inclusiv 19% răspunsuri complete, și 53% respectiv. Efecte adverse de grad III/IV au fost înregistrate în 48% și 68% cazuri respectiv. În primul studiu un pacient a decedat de miocardită de genă imună. Cele expuse mai sus au permis autorilor să presupună, că combinația dată poate fi considerată o paradigmă terapeutică nouă pentru pacienții cu metastaze cerebrale de melanom, care are perspective de a modifica conduita terapeutică în aceste cazuri (7, 8).

Rezultatele de lungă durată înregistrate în cadrul studiului KEYNOTE-006 confirmă avantajul tratamentului cu Pembrolizumab față de cel cu Ipilimumab; la o supraveghere medie de 33,9 luni supraviețuirea medie de 33 de luni a constituit 50% și 39%, supraviețuirea fără avansare – 31% și 14%, iar rata răspunsurilor obiective – 42% și 16% respectiv (9).

În 2016 au fost publicate rezultatele unui larg studiu, care a demonstrat, că imunoterapia adjuvantă poate extinde supraviețuirea pacienților cu melanom de stadiu III operabil (10). Necătând la posibilitatea efectuării tratamentului chirurgical, aparent radical, majoritatea (aproximativ 60%) din acești pacienți dezvoltă recidive pe parcursul perioadei postoperatorii. În studiul dat pacienții după intervențiile chirurgicale în volum radical au fost randomizați pentru Ipilimumab sau placebo. Rata supraviețuirii de 5 ani a fost de 65% și 54% respectiv. Imunoterapia a contribuit la reducerea frecvenței recidivelor și metastazării la distanță: 41% vs 30% și 48% vs 39% respectiv.

Este de menționat, că în acest studiu doza administrată de Ipilimumab a fost de peste 3 ori mai mare decât doza aprobată de FDA – 10 mg/kg vs 3 mg/kg. Doza majorată a fost selectată în baza studiilor efectuate anterior, care au demonstrat, că o doză mai mare poate fi mai eficientă, dar totodată poate rezulta într-o toxicitate mai considerabilă. În acest studiu 54% din pacienții incluși au manifestat evenimente adverse severe, iar 5 (1%) din ei au decedat ca urmare a toxicității cauzate de tratament.

Aceste date demonstrează, că dozele majorate

de Ipilimumab pot contribui la mărirea supraviețuirii pacienților cu melanom operabil de stadiu III, dar efectele adverse ale acestui tratament sunt frecvente și pot fi periculoase pentru viață. Beneficiile și riscurile tratamentului dat necesită a fi evaluate minuțios pentru fiecare pacient în mod individual înainte de a se stabili conduita terapeutică.

Testarea imunoterapiei adjuvante în MM continuă în cadrul mai multor studii: U.S. Intergroup Trial E1609, CheckMate 238, KEYNOTE-054, U.S. Intergroup Trial S1404.

Tot la ASCO 2017 au fost prezentate primele rezultate de aplicare a combinației Nivolumab + Ipilimumab în set neoadjuvant la pacienții cu MM de stadiu III. Regresii patomorfologice au fost observate la 8 (40%) din 20 pacienți, inclusiv 3 (15%) din ele au fost complete, dar cu prețul unei toxicități considerabile; la 2 pacienți tratamentul a fost întrerupt pe motiv de efecte adverse. Necătând la aceasta, autorii au făcut concluzia prealabilă, că combinația dată are perspective promițătoare în calitate de tratament neoadjuvant al pacienților cu MM de stadiu III (11).

#### *Cancerle pulmonare nonmicrocelulare*

Cancerul pulmonar este cea mai răspândită neoplasmă malignă în lume cu cca 1,8 milioane de cazuri noi înregistrate în anul 2012, fiind totodată și principala cauză de decese oncologice – cca 1,6 milioane de decese anual, ceea ce înseamnă, că fiecare minut în lume decedează 3 persoane cu această patologie (12).

Cancerle pulmonare nonmicrocelulare (CPNMC) constituie aproximativ 85% din toate cancerle pulmonare. Pacienții cu CPNMC avansate au un prognostic rău.

Până la aprobarea inhibitorilor punctelor de control imun PD-1 Pembrolizumab și Nivolumab în anul 2015 supraviețuirea medie a pacienților cu această patologie pe fon de chimioterapia standard era de numai 10 luni.

În anul 2016 au fost raportate rezultatele unui larg studiu, în care a fost comparat tratamentul cu Pembrolizumab cu chimioterapia standard cu Docetaxel la pacienții cu CPNMC avansat, tratați anterior, inclusiv pozitivi după conținutul ligandului 1 a receptorilor morții programate (PD-L1) (13). Printre toți pacienții incluși în studiu supraviețuirea medie a constituit 10,4 luni pentru Pembrolizumab și 8,5 luni pentru Docetaxel. În grupul de pacienți cu nivelul înalt de PD-L1 (cel puțin 50% de celule pozitive) supraviețuirea medie a fost de 14,9 și 8,2 respectiv. Mai mult de atât, rata efectelor adverse severe a fost esențial mai mică pentru pacienții tratați cu Pembrolizumab decât cei tratați cu Docetaxel – 16% și 35% respectiv.

Prin urmare, imunoterapia nu numai oferă paci-

enților cu CPNMC avansat o supraviețuire mai mare, dar și este cu mult mai ușor tolerată.

Aceste date au stabilit preparatul Pembrolizumab drept un standard nou de tratament al pacienților cu CPNMC avansat rezistent la terapia precedentă. De asemenea, acest studiu a demonstrat necesitatea și importanța determinării biomarkerului PD-L1 pentru a selecta pacienții, care pot beneficia de tratamentul cu inhibitorii punctelor de control imun.

Mai mult de atât, datele obținute în cadrul altui studiu au sugerat, că Pembrolizumab poate fi mai eficient decât chimioterapia standard în calitate de tratament inițial al pacienților cu CPNMC metastatic cu nivel înalt al PD-L1 (mai mult de 50% de celule sunt pozitive după PD-1) (14). Totodată, un studiu similar a eșuat să demonstreze superioritatea preparatului Nivolumab față de chimioterapie în acest set de pacienți (15).

Rezultatele menționate mai sus vor modifica tratamentul inițial al pacienților cu CPNMC avansat, iar fiecare pacient primar depistat cu acest diagnostic va fi supus testării la PD-L1. Pacienții cu nivel ridicat al PD-L1 vor fi mai apropiați pentru imunoterapie decât pentru chimioterapie.

La ASCO 2017 au fost prezentate rezultatele supraviețuirii de 3 ani a 550 pacienți cu CPNMC avansat tratați cu Pembrolizumab în cadrul studiului KEYNOTE-001, primul studiu de acest fel. Supraviețuirea de 3 ani a constituit 26,4%. Supraviețuirea medie la pacienții netratați anterior a fost de 22,3 luni, iar la pacienții cu nivelul expresiei PD-L1 mai mare de 50% - 34,9 luni (16).

Un alt inhibitor al punctelor de control imun – Atezolizumab – a fost aprobat de FDA pentru tratamentul pacienților cu CPNMC metastatic tratați anterior în anul 2016 (17). Aprobarea a fost bazată pe rezultatele obținute în cadrul a două mari studii, care au demonstrat, că pacienții tratați cu Atezolizumab au supraviețuit mai mult decât cei randomizați pentru chimioterapia standard cu Docetaxel – 13,8 și 12,6 luni și 9,6 și 9,7 luni respectiv. Cele mai frecvente efecte adverse relatate tratamentului cu Atezolizumab au fost oboseala, inapetența, respirația superficială, tusea și greața.

În octombrie 2016 FDA a aprobat preparatul Pembrolizumab pentru pacienții cu CPNMC avansat PD-L1 pozitiv în calitate de I linie de tratament (18).

Aceste studii în mod integral au contribuit la înlocuirea metodei standard de tratament a CPNMC avansat anterior aprobate – chimioterapia – prin imunoterapie atât ca I cât și a II opțiune de tratament.

În acest context merită atenție rezultatele aplicării combinării Nivolumab + Ipilimumab în calitate de I

linie de tratament a pacienților cu CPNMC metastatic în cadrul studiului CheckMate 012 prezentate la ASCO 2017. Rata generală a răspunsurilor a constituit 47%, iar în grupul pacienților cu expresia PD-L1 mai mare de 50% – 92% (!), suportarea tratamentului efectuat fiind acceptabilă (19). Cele mai frecvente efecte adverse înregistrate în procesul administrării combinării date de imunoterapie au fost oboseala, pruritul și diarea.

#### *Cancerul vezicii urinare*

Numărul estimat de pacienți diagnosticați cu cancer al vezicii urinare (CVU) în SUA în anul 2016 a constituit 76960, iar în lume în anul 2012 – 430000 (12, 20). Această formă de cancer este mai frecventă la bărbați decât la femei. În general, CVU se situează pe locul patru în structura morbidității prin cancer la bărbați.

Pacienții cu CVU avansat au necesitate urgentă în terapii noi și eficiente, deoarece numai până la 15% din ei supraviețuiesc 5 ani după stabilirea diagnosticului (21).

Timp de câteva decade progresele în tratamentul pacienților cu CVU avansat au fost foarte modeste; până în mai 2016 când FDA a aprobat pentru această localizare de afectare canceroasă imunoterapia cu Atezolizumab (22). Preparatul Atezolizumab a fost deasemenea primul inhibitor al punctelor de control PD-L1 aprobat de către FDA pentru tratamentul pacienților cu cele mai diverse afectări maligne de diferită localizare.

Atezolizumab a fost aprobat în baza rezultatelor unui studiu clinic, care a înrolat pacienți anterior tratați cu cancere uroteliale, cea mai frecventă formă morfologică a CVU (23). Printre pacienții, care au avansat pe fon de tratament anterior cu derivați de platină, rezultatele au fost nesatisfăcătoare la chimioterapia standard de linia II; regresii obiective a proceselor tumorale au fost înregistrate doar în 10% cazuri. În contrast, rata răspunsurilor la tratamentul cu Atezolizumab a fost de 15% din numărul total de pacienți și 27% printre cei cu predominarea celulelor imune PD-L1 pozitive.

În anul 2016 deasemenea au fost raportate date la moment imature din două trialuri clinice, care studiază eficacitatea preparatului Pembrolizumab în tratamentul pacienților cu CVU avansat. În cadrul unuia din ele pacienții, care au fost tratați anterior cu chimioterapie standard, fiind tratați cu Pembrolizumab au demonstrat o supraviețuire mai bună decât cei supuși în continuare chimioterapiei (24). Alt studiu a sugerat ideea precum, că tratamentul cu Pembrolizumab poate fi deasemenea eficient la pacienții cu CVU avansat, care nu sunt eligibili pentru chimioterapia bazată pe

Cisplatin, în calitate de tratament inițial (I linie); regresivitatea proceselor tumorale au fost înregistrate în 24% de cazuri în întreg grupul de pacienți incluși, iar printre pacienții cu nivel înalt al PD-L1 în celulele tumorale și imune rata răspunsurilor a constituit 37% inclusiv 13% complete (25).

**Cazuri.** Rata supraviețuirii pacienților cu această maladie s-a ameliorat considerabil pe parcursul ultimilor 40-50 de ani datorită succeselor chimioterapiei, fiind la moment de 86% la 5 ani după stabilirea diagnosticului.

În același timp până la 30% de pacienți cu forma clasică a limfomului Hodgkin dezvoltă recidive sau nu sunt sensibili la tratamentul inițial. Acești pacienți sunt candidați pentru un tratament mai intensiv, inclusiv chimioterapia cu doze înalte cu un ulterior suport de transplant de celule stem. Dacă boala avansează în continuare sunt aplicabile diferite combinații de chimioterapie cu preparatele target, care pot ameliora supraviețuirea pacienților, dar la majoritatea absolută din ei progresarea procesului malign este continuă necâtând la continuarea tratamentului.

Cercetările raportate în anul 2016 au definitivat o nouă opțiune de tratament pentru acești pacienți – preparatul Nivolumab (34). Abundența moleculelor punctelor de control imun PD-L1 și PD-L2 în celulele limfomului Hodgkin sugerează ideea, că forma clasică a acestei maladii poate să fie sensibilă la tratamentul cu inhibitorii punctelor de control imun (35).

Aprobarea preparatului Nivolumab pentru pacienții cu limfom Hodgkin clasic se bazează pe datele unui studiu clinic, în care au fost înregistrate remisiuni la 53 (66%) pacienți din 80, inclusiv 7 cazuri de remisiune completă (36). Durata medie a răspunsurilor la tratament a fost de 8 luni. Tratamentul cu Nivolumab a fost, în general bine tolerat, cele mai frecvente efecte adverse fiind oboseala, reacțiile legate de perfuzie și erupțiile cutanate. Efecte adverse severe (neutropenia, mărirea probelor hepatice) au fost înregistrate în numai 5% cazuri.

Într-un alt studiu preparatul Pembrolizumab a fost eficient în tratamentul pacienților tineri cu limfom Hodgkin recidivat sau rezistent la tratamentul standard (37). La 20 (64%) din 31 pacienți au fost înregistrate remisiuni obiective, inclusiv 5 complete. Durata medie a răspunsurilor a depășit 24 săptămâni.

În aprilie 2016 FDA a permis în premieră terapia cu Pembrolizumab a pacienților cu limfom Hodgkin clasic recidivat.

Cercetările dedicate utilizării inhibitorilor punctelor de control imun în tratamentul limfomului Hodgkin recidivat și primar depistat continuă. Trialurile în curs de desfășurare studiază combinarea preparatului Nivolumab cu Brentuximab

Vedotin și Ipilimumab (ClinicalTrials.gov identifiers: NCT02758717, NCT01896999, and NCT02304458).

Preparatul Pembrolizumab de asemenea a fost studiat într-un șir de maladii onchematologice, inclusiv în mielomul multiplu (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01953692).

#### *Criterii noi în selectarea pacienților*

În pofida aplicării imunoterapiei pe scară tot mai largă o multitudine de întrebări rămân nesoluționate. De ce inhibitorii punctelor de control imun sunt eficienți în tratamentul unor forme de cancer, iar în altele nu? De ce unii pacienți cu aceleași forme de cancer răspund la tratament, iar alții nu?

Cercetările ulterioare vor fi focusate spre a răspunde la aceste întrebări. Reieșind din costul mare și rata considerabilă a efectelor adverse, este importantă abilitatea de a determina pacienții, care pot beneficia cel mai mult de acest tratament. Ne-câtând la faptul, că niciodată nu poate exista o certitudine în ceea ce privește răspunsul proceselor canceroase la un anumit tratament, specialiștii oncologi în majoritatea cazurilor pot estima probabilitatea beneficiului acestui tratament în baza caracteristicilor biologice sau biomarkerilor pacientului și procesului tumoral.

Cercetătorii sunt abia la început de cale în a identifica biomarkerii capabili să prezică răspunsul favorabil la imunoterapie. Spre exemplu, se consideră, că cancerule cu nivel înalt de expresie PD-L1 vor răspunde bine la inhibitorii punctelor de control imun PD-1 și că cele cu lipsa expresiei PD-L1 vor răspunde de loc. În același timp, în unele cancere ca, de exemplu cancerul ovarian și melanomul, relația între nivelul de expresie PD-L1 și răspunsul la tratamentul cu inhibitorii punctelor de control imun PD-1 este mai puțin clară. În unele studii clinice cancerule cu nivel inferior de expresie PD-L1, ca de exemplu cancerul pulmonar, au răspuns la tratamentul cu PD-1 inhibitori.

O provocare importantă o constituie insuficiența standardizării analizei de determinare a expresiei PD-1 și PD-L1. Nu este clar care metodă sau reagent sunt optimale. Nu este clar dacă este suficient de determinat această expresie numai în celulele tumorale sau în celulele tumorale și celulele țesuturilor adiacente stromale și/sau imune.

Aceste întrebări trebuiesc rezolvate până a considera marcherul concret suficient de robust pentru a lua decizia clinice.

Mai mult de atât, cercetătorii explorează cauzele instaurării rezistenței la acest tip de imunoterapie, adică de ce cancerule, care regresează pe fondul tratamentului, la un moment dat încep a avansa din nou.

Un studiu pilot pe pacienți cu melanom avansat sugerează idea, că cauza acestei rezistențe la blocada PD-1 ar fi mutațiile în unele gene responsabile de sistemul imun (38).

Ne-cătând la faptul, că cercetările spre identificarea markerilor pentru tratamentul cu inhibitorii punctelor de control imun sunt la etapa inițială, unele criterii-cheie au fost deja identificate. Se produce impresia, că tumorile maligne cu un număr mai considerabil de mutații sunt mai susceptibile pentru terapia cu inhibitorii punctelor de control imun. Cea mai logică explicație a acestui fapt este aceea, că tumorile date produc mai multe proteine anormale (antigene), pe care sistemul imun le califică drept străine.

Cancerile cu un număr mare de mutații sau așa numitele cancer hipermutate, sunt, în primul rând, cele cauzate de fumat (cancerul pulmonar, cancerul regiunii capului și gâtului, cancerul vezicii urinare) sau de expunerea la radiația ultravioletă (melanomul malign, cancerile regiunii capului și gâtului) (39). De aceea nu este surprinzător faptul, că în cadrul studiilor clinice petrecute până în prezent anume acestea au fost formele de cancer care au răspuns cel mai frecvent la tratamentul cu inhibitorii punctelor de control imun.

Cercetătorii în domeniu, de asemenea au raportat date, conform cărora cancerile pacienților cu anomalități genetice numite „*mismatch repair (MMR) deficiency*”, care compromit posibilitatea celulelor de a restabili ADN-ul alterat, la fel prezintă multe mutații. Rezultatele timpurii ale unor cercetări sugerează, că pacienții cu cancer colo-rectale și cancer primare ale sistemului nervos central, ale căror tumori prezintă *MMR-deficiency* pot beneficia de tratamentul cu inhibitorii ai punctelor de control imun (40, 41). Dimpotrivă, aceste tratamente posedă o eficacitate joasă în aceleași tumori, dar fără prezența caracteristicii genetice date.

În final, datele prezentate mai sus sunt încurajatoare, dar preliminare. Se pune multă speranță pe studiile în curs de desfășurare, care vor ajuta la definitivarea criteriilor de selecție optimală a pacienților, care vor beneficia de tratament cu inhibitorii ai punctelor de control imun.

### Concluzii:

- Modalitatea contemporană a imunoterapiei cancerului numită terapia cu inhibitorii ai punctelor de control imun se aplică pe scară tot mai largă în oncologia contemporană.
- În prezent preparatele date sunt aprobate pentru un șir de nosologii oncologice, ameliorând considerabil rezultatele tratamentului în comparație cu chimioterapia convențională standard.

- Pe scară largă continuă studierea combinațiilor noi ale inhibitorilor punctelor de control imun în tratamentul diferitelor procese canceroase atât în stadiu avansat, cât și în set adjuvant și neoadjuvant.
- Tratamentul cu preparatele date este asociat cu o toxicitate considerabilă, dar inferioară chimioterapiei convenționale standard, iar costul lui este extrem de mare.
- Până în prezent nu sunt elaborate criteriile optime (biomarkerii) de selecție a pacienților pentru acest tip de tratament.
- Instaurarea rezistenței proceselor tumorale pe fonul acestei terapii la un moment dat este inevitabilă, iar mecanismul fenomenului dat rămâne neclar la moment.

### Bibliografie:

1. National Cancer Institute: SEER stat fact sheets: Melanoma of the Skin. [seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html](http://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html)
2. Ribas A, Hamid O, Daud A, et al.: Association of pembrolizumab with tumor response and survival among patients with advanced melanoma. *JAMA* 315:1600-1609, 2016
3. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et al.: Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol* 32:1020-1030, 2014
4. Schadendorf D, Hodi FS, 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* 33:1889-1894, 2015
5. Postow M, Chesney J, Pavlick A, et al.: Initial report of overall survival rates from a randomized phase II trial evaluating the combination of nivolumab (NIVO) and ipilimumab (IPI) in patients with advanced melanoma (MEL). Presented at the 107th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, New Orleans, LA, April 16-20, 2016 (abstr CT002)
6. Carlino MS, Atkinson V, Cebon JS, et al.: KEYNOTE-029: Efficacy and safety of pembrolizumab (pembro) plus ipilimumab (ipi) for advanced melanoma. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 9545)
7. Tawbi HAH, Forsyth PAJ, Algazi AP, et al.: Efficacy and safety of nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) in patients with melanoma (MEL) metastatic to the brain: Results of the phase II study CheckMate 204. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 9507)
8. Long GV, Atkinson V, Menzies AM, et al.: A randomized phase II study of nivolumab or nivolumab combined with ipilimumab in patients (pts) with melanoma brain metastases (mets): The Anti-PD1 Brain Collaboration (ABC). *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 9508)
9. Robert C, Long GV, Schachter J, et al.: Long-term outcomes in patients (pts) with ipilimumab (ipi)-naive advanced melanoma in the phase 3 KEYNOTE-006 study

who completed pembrolizumab (pembro) treatment. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 9504)

10. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al.: Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med* [epub ahead of print on October 7, 2016]

11. Rozeman EA, Blank CU, Van Akkooi ACJ, et al.: Neoadjuvant ipilimumab + nivolumab (IPI+NIVO) in palpable stage III melanoma: Updated data from the OpACIN trial and first immunological analyses. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 9586)

12. WHO International Agency for Research on Cancer: GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. [globocan.iarc.fr/Default.aspx](http://globocan.iarc.fr/Default.aspx)

13. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al.: Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial. *Lancet* 387:1540-1550, 2016

14. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al.: Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* [epub ahead of print on October 8, 2016]

15. Socinski M, Creelan B, Hom L, et al: CheckMate 026: A phase 3 trial of nivolumab vs investigator's choice of platinum-based doublet chemotherapy as first-line therapy for stage IV/reccurrent programmed death ligand 1-positive NSCLC. Presented at the 2016 European Society for Medical Oncology, Copenhagen, Denmark, October 7-11, 2016 (abstr LBA7-PR)

16. Leighl NB, Hellmann MD, Hui R, et al.: KEYNOTE-001: 3-year overall survival for patients with advanced NSCLC treated with pembrolizumab. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 9011)

17. US Food and Drug Administration: Atezolizumab (TECENTRIQ). [fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm525780.htm](http://fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm525780.htm)

18. US Food and Drug Administration: Pembrolizumab (KEYTRUDA) checkpoint inhibitor. [fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm526430.htm](http://fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm526430.htm)

19. Goldman JW, Antonia SJ, Gettinger SN, et al.: Nivolumab (N) plus ipilimumab (I) as first-line (1L) treatment for advanced (adv) NSCLC: 2-yr OS and long-term outcomes from CheckMate 012. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 9011)

20. National Cancer Institute: SEER stat fact sheets: Bladder cancer. [seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html](http://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html)

21. American Cancer Society: Bladder cancer. [cancer.org/cancer/bladdercancer/](http://cancer.org/cancer/bladdercancer/)

22. US Food and Drug Administration: FDA approves new, targeted treatment for bladder cancer. [fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm501762.htm](http://fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm501762.htm)

23. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al.: Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: A single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 387:1909-1920, 2016

24. Business Wire: Merck's KEYNOTE-045 studying KEYTRUDA® (pembrolizumab) in advanced bladder cancer (urothelial cancer) meets primary endpoint and stops early. <http://www.businesswire.com/news/home/20161021005182/en/Merck%E2%80%99s-KEYNOTE-045-Studying-KEYTRUDA%C2%AE-pembrolizumab-Advanced-Bladder>

25. Balar A, Bellmunt J, O'Donnell PH, et al.: Pembrolizumab (pembro) as first-line therapy for advanced/unresectable or metastatic urothelial cancer: Preliminary results from the phase 2 KEYNOTE-052 study. Presented at the 2016 European Society for Medical Oncology, Copenhagen, Denmark, October 7-11, 2016 (abstr LBA32-PR)

26. Bajorin DF, De Wit R, Vaughn DJ, et al.: Planned survival analysis from KEYNOTE-045: Phase 3, open-label study of pembrolizumab (pembro) versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent, advanced urothelial cancer (UC). *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 4501)

27. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al.: Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 136:E359-E386, 2015

28. National Cancer Institute: SEER stat fact sheets: Oral cavity and pharynx cancer. [seer.cancer.gov/statfacts/html/oralcav.html](http://seer.cancer.gov/statfacts/html/oralcav.html)

29. Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, et al.: Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* [epub ahead of print on October 8, 2016]

30. US Food and Drug Administration: Nivolumab for SCCHN. [fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm528920.htm](http://fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm528920.htm)

31. National Cancer Institute: SEER stat fact sheets: Ovarian cancer. [seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html](http://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html)

32. Hamanishi J, Mandai M, Ikeda T, et al.: Safety and antitumor activity of anti-PD-1 antibody, nivolumab, in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 33:4015-4022, 2015

33. National Cancer Institute: SEER stat fact sheets: Hodgkin lymphoma. [seer.cancer.gov/statfacts/html/hodg.html](http://seer.cancer.gov/statfacts/html/hodg.html)

34. US Food and Drug Administration: Nivolumab (Opdivo) for Hodgkin lymphoma. [fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm501412.htm](http://fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm501412.htm)

35. Roemer MG, Advani RH, Ligon AH, et al.: PD-L1 and PD-L2 genetic alterations define classical Hodgkin lymphoma and predict outcome. *J Clin Oncol* 34:2690-2697, 2016

36. Younes A, Santoro A, Shipp M, et al.: Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: A multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17:1283-1294, 2016

37. Armand P, Shipp MA, Ribrag V, et al: Programmed death-1 blockade with pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure. *J Clin Oncol* 34:3733-3739, 2016

38. Zaretsky JM, Garcia-Diaz A, Shin DS, et al.: Mu-



tations associated with acquired resistance to PD-1 blockade in melanoma. *N Engl J Med* 375:819-829, 2016

39. Roberts SA, Gordenin DA: Hypermutation in human cancer genomes: Footprints and mechanisms. *Nat Rev Cancer* 14:786-800, 2014

40. Le DT, Uram JN, Wang H, et al.: PD-1 block-

ade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 372:2509-2520, 2015

41. Bouffet E, Larouche V, Campbell BB, et al.: Immune checkpoint inhibition for hypermutant glioblastoma multiforme resulting from germline biallelic mismatch repair deficiency. *J Clin Oncol* 34:2206-2211, 2016