

Anna M. Czarnecka<sup>1,2</sup>, Piotr Rutkowski<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

<sup>2</sup>Zakład Farmakologii Doświadczalnej, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie

# Podsumowanie doświadczeń w stosowaniu immunoterapii u chorych na czerniaka w ramach dostępnych programów lekowych

Summary of immunotherapy efficacy ordered in accordance with drug reimbursement guidelines in melanoma patients

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Czarnecka AM, Rutkowski P. Summary of immunotherapy efficacy ordered in accordance with drug reimbursement guidelines in melanoma patients. *Oncol Clin Pract* 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0004.

Należy cytować wersję pierwotną.

## Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Anna M. Czarnecka  
Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich,  
Kości i Czerniaków  
Narodowy Instytut Onkologii  
im. Marii Skłodowskiej-Curie  
— Państwowy Instytut Badawczy  
ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa  
Tel.: 22 546 20 27, faks: 22 643 93 75  
e-mail: am.czarnecka@pib-nio.pl

## STRESZCZENIE

Nivolumab i pembrolizumab to przeciwciała monoklonalne z klasy IgG4, które łączą się z receptorem śmierci komórki (PD-1) występującym na limfocytach T. Związanie leku anti-PD-1 z receptorem zapobiega hamowaniu czynności tych komórek i nasila odpowiedź immunologiczną przeciwko komórkom czerniaka. Monoterapia pembrolizumabem i nivolumabem cechuje się podobną skutecznością, w tym w zakresie PFS i OS. Immunoterapia nivolumabem i pembrolizumabem jest skuteczna, niezależnie od statusu mutacji *BRAF*. Obecnie wybór między nivolumabem a pembrolizumabem dotyczy przede wszystkim częstotliwości wlewów (co 3 tygodnie w przypadku pembrolizumabu vs. co 2 tygodnie w przypadku nivolumabu lub co 6 tygodni vs. co 4 tygodnie). Na podstawie dostępnych badań można wnioskować, że choroba autoimmunologiczna nie jest absolutnym przeciwwskazaniem do stosowania immunoterapii, o ile zapewnia się ścisłe monitorowanie kliniczne chorych i konsultacje specjalisty (m.in. reumatologa, dermatologa). Pacjenci z ciężką chorobą autoimmunologiczną, którzy są leczeni lekami biologicznymi lub mają wywiad powikłań choroby autoimmunologicznej zagrażających życiu (np. ciężka choroba Leśniowskiego–Crohna), nie powinni być kwalifikowani do immunoterapii, w przeciwieństwie do pacjentów z minimalnie objawową chorobą autoimmunologiczną (np. łagodna łuszczyca skórna).

**Słowa kluczowe:** czerniak, immunoterapia, nivolumab, pembrolizumab

## ABSTRACT

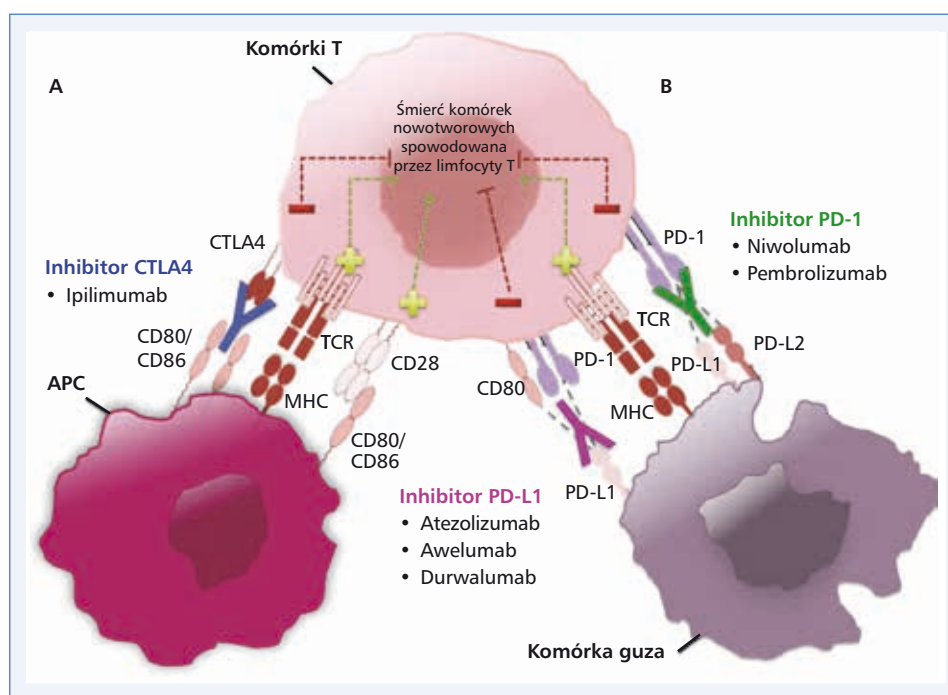
Nivolumab and pembrolizumab are monoclonal antibodies of the IgG4 class, which target the cell death receptor (PD-1) found on T cells. The binding of the anti-PD-1 drug to the receptor therefore prevents the inhibition of these T cells and increases the immune response against melanoma cells. Pembrolizumab and nivolumab monotherapy has similar efficacy, including PFS and OS. Nivolumab and pembrolizumab immunotherapy are effective regardless of the *BRAF* mutation status. Currently, the choice between nivolumab and pembrolizumab is primarily dependent on to the frequency of infusions (every 3 weeks for pembrolizumab vs. every 2 weeks for nivolumab or every 6 weeks vs. every 4 weeks). Based on the available data, it can be concluded that autoimmune disease is not an absolute contraindication to the use of immunotherapy, but close clinical monitoring of these patients and specialist consultations (e.g. rheumatologist, dermatologist) must be provided. Patients with severe autoimmune disease who are treated with biologicals or have a history of life-threatening autoimmune disease complications (e.g. severe Crohn's disease) should not be qualified for immunotherapy, as opposed to patients with minimally symptomatic autoimmune disease (e.g., mild dermal psoriasis).

**Key words:** melanoma, immunotherapy, nivolumab, pembrolizumab

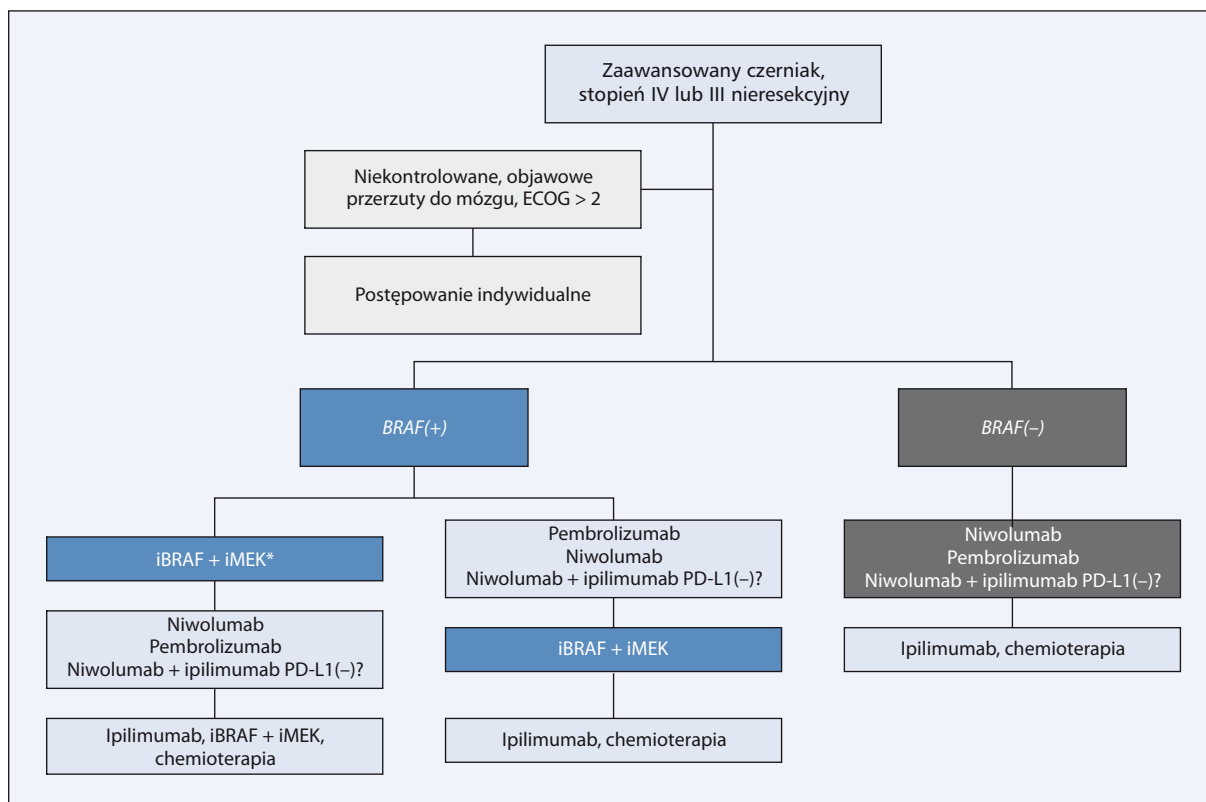
## Wprowadzenie

Stosunkowo niedawne zarejestrowanie immunoterapii zapoczątkowało znaczącą zmianę w leczeniu chorych z rozpoznaniem zaawansowanego czerniaka. Przed 2011 rokiem chorzy z czerniakiem w stadium rozsiewu byli leczeni paliatywnie chemioterapią (dakarbazyną), leczenie to zaś nie przekładało się na wydłużenie przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*). W 2019 roku, dzięki rejestracji i refundacji immunoterapii, pacjenci z czerniakiem mogą uzyskać długotrwałe odpowiedzi i OS, uzyskując również całkowite odpowiedzi (CR, *complete responses*) na leczenie. Podstawę immunoterapii chorych z zaawansowanym czerniakiem stanowią przeciwciała skierowane przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki 1 (PD-1, *programmed death cell receptor-1*) — pembrolizumab i niwolumab — stosowane w monoterapii lub w terapii skojarzonej z przeciwciałem skierowanym przeciwko antygenowi 4 cytotoksycznych limfocytów T (CTLA-4, *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*)

— ipilimumabem. Ipilimumab jest zarejestrowanym w 2011 roku przeciwciałem skierowanym przeciwko białku CTLA-4, które jako pierwsze wykazało znamienne wydłużenie OS przy jednocześnie niewielkim odsetku odpowiedzi (ok. 10%). W prospektywnych badaniach klinicznych udowodniono przewagę inhibitorów PD1, takich jak pembrolizumab i niwolumab, nad przeciwciałami anty-CTLA-4 w pierwszej linii leczenia czerniaka w postaci większego odsetka obiektywnych odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) na leczenie i dłuższego czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*), jak również dłuższego OS. Niwolumab i pembrolizumab to przeciwciała monoklonalne z klasy IgG4, które łącząc się z receptorem śmierci komórki PD-1 występującym na limfocytach T CD4+, CD8+, limfocytach B i komórkach mieloidalnych, zapobiegają śmierci komórek układu immunologicznego. Związanie leku anty-PD-1 z receptorem zapobiega więc hamowaniu czynności tych komórek i nasila odpowiedź immunologiczną przeciwko komórkom nowotworowym (ryc. 1) [2].



**Rycina 1.** Mechanizm działania immunoterapii. Na podstawie [1]. W pierwszym etapie odpowiedzi immunologicznej naiwnym komórkom T w narządach limfatycznych (jak np. węzeł chłonny) prezentowane są antygeny swoiste dla nowotworu, co powoduje różnicowanie naiwnych komórek T w efektorowe komórki T (np. Treg, cytotoksyczne komórki T i pomocnicze komórki T). Proces ten jest nasilany przez kostymulujący sygnał od receptora CD28 z CD80/CD86. Aktywacja CD28 jest hamowana w obecności receptora CTLA-4, który ma znacznie większe powinowactwo do ligandów CD80/CD86. Przeciwciała blokujące CTLA-4 hamują tę inhibicję i pobudzają dojrzewanie efektorowych komórek T zdolnych do odpowiedzi przeciwnowotworowej. Ponadto przeciwciała anty-CTLA-4 mogą być zaangażowane w hamowanie komórek Treg w mikrośrodowisku guza. W fazie efektorowej odpowiedzi immunologicznej cytotoksyczne komórki T w mikrośrodowisku guza eliminują komórki nowotworowe, jednak ich aktywność jest tłumiona przez interakcje między receptorem PD-1 na komórkach T i PD-L1 lub — w mniejszym stopniu — PD-L2 na powierzchni komórek nowotworowych i makrofagów w guzie. Inhibicja szlaku PD-1/PD-L1 pozwala aktywować komórki T i przywraca odpowiedź komórek T przeciwko komórkom nowotworowym



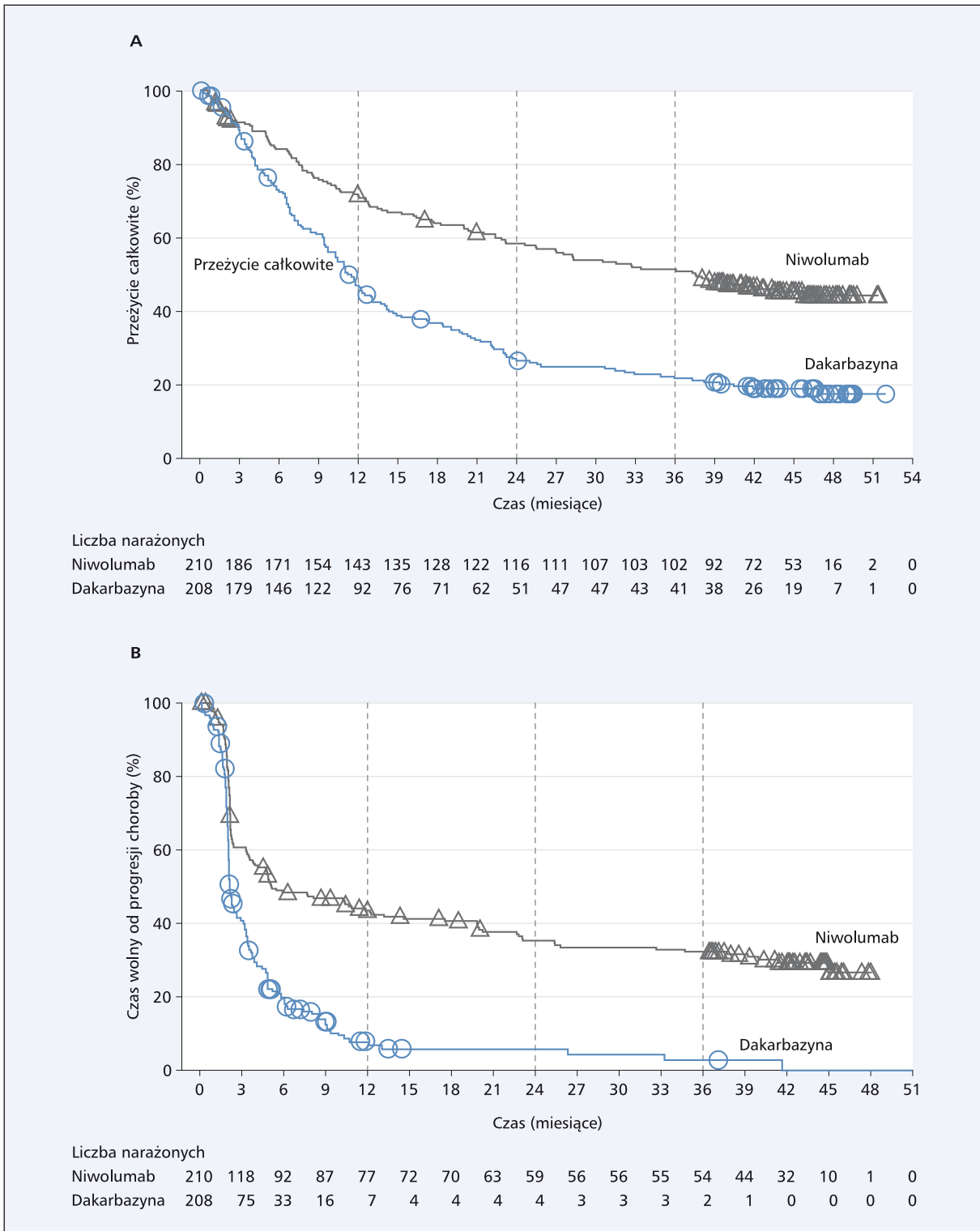
**Rycina 2.** Schemat leczenia systemowego czerniaka z uwzględnieniem immunoterapii. Na podstawie [3]. ? — wskazanie zarejestrowane, ale nierefundowane; \* — dabrafenib + trametynib, wemurafenib + kobimetynib lub enkorafenib + binimetynib. ECOG — skala sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group*; iBRAF — inhibitor BRAF; iMEK — inhibitor MEK

### Leczenie chorych bez mutacji *BRAF*

Obecnie chorzy z czerniakiem bez mutacji w genie *BRAF* (*BRAF-WT*) w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia czerniaka skóry lub błon śluzowych [ICD-10 (*International Classification of Diseases, 10<sup>th</sup> Revision*) C43] mogą być leczeni w pierwszej linii niwolumabem lub pembrolizumabem w monoterapii, a wybór leku pozostaje w gestii lekarza prowadzącego po omówieniu z chorym (ryc. 2). Oba leki zostały zarejestrowane na podstawie badań III fazy [4, 5].

Badaniem rejestracyjnym oceniającym skuteczność leczenia pierwszej linii niwolumabem w monoterapii u pacjentów z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka *BRAF-WT* było badanie CheckMate 066 (NCT01721772). Do analizy włączono 418 chorych, których przydzielano losowo w stosunku 1:1 do ramienia niwolumabu podawanego w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub do ramienia z dakarbazyną podawaną w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, a leczenie kontynuowano do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowanej toksyczności. W grupie niwolumabu mediana wieku chorych (57,6% mężczyzn) wyniosła 64 lata (zakres 18–86 lat), a w grupie

dakarbazyny (60,1% mężczyzn) — 66 lat (zakres 25–87 lat). Mediana PFS wyniosła 5,1 miesiąca dla leczenia niwolumabem i 2,2 miesiąca dla leczenia dakarbazyną [współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*) = 0,43; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*): 0,34–0,56; p < 0,001]. Odsetek ORR wyniósł 40% dla osób leczonych niwolumabem oraz 13,9% dla leczonych dakarbazyną [6]. Po ponad 38 miesiącach obserwacji w grupie leczonej niwolumabem 3-letnie wskaźniki OS wyniosły 51,2% (95% CI: 44,1–57,9), a w grupie leczonej dakarbazyną — 21,6% (95% CI: 16,1–27,6). Mediana OS wyniosła 37,5 miesiąca [95% CI: 25,5 do NR (*not reached* — nie osiągnięto)] w grupie leczonej niwolumabem i 11,2 miesiąca (95% CI: 9,6–13,0) w grupie leczonej dakarbazyną (HR 0,46; 95% CI: 0,36–0,59; p < 0,001) (ryc. 3). W momencie analizy danych 63,8% (134 z 210) pacjentów w grupie niwolumabu miało progresję choroby lub zmarło w porównaniu z 82,7% (172 z 208) pacjentów w grupie dakarbazyny, a 3-letnie wskaźniki PFS wyniosły odpowiednio 32,2% (95% CI: 25,6–39,0) i 2,9% (95% CI: 0,7–8,1). Analiza podgrup wykazała, że u chorych z ekspresją ligandu PD-L1 wynoszącą co najmniej 5% w grupie leczonej niwolumabem mediana OS nie została osiągnięta (95% CI: od 42,4 miesiąca do NR,



Rycina 3. Długotrwałe przeżycia całkowite (A) oraz czas do progresji choroby (B) u chorych z czerniakiem bez mutacji genu *BRAF* leczonych niwolumabem w pierwszej linii leczenia. Na podstawie [7]

a w grupie leczonej dakarbazyną wyniosła 9,7 miesiąca (95% CI: 6,7–13,5). U chorych z ekspresją PD-L1 mniejszą niż 5% mediana OS podczas leczenia niwo-

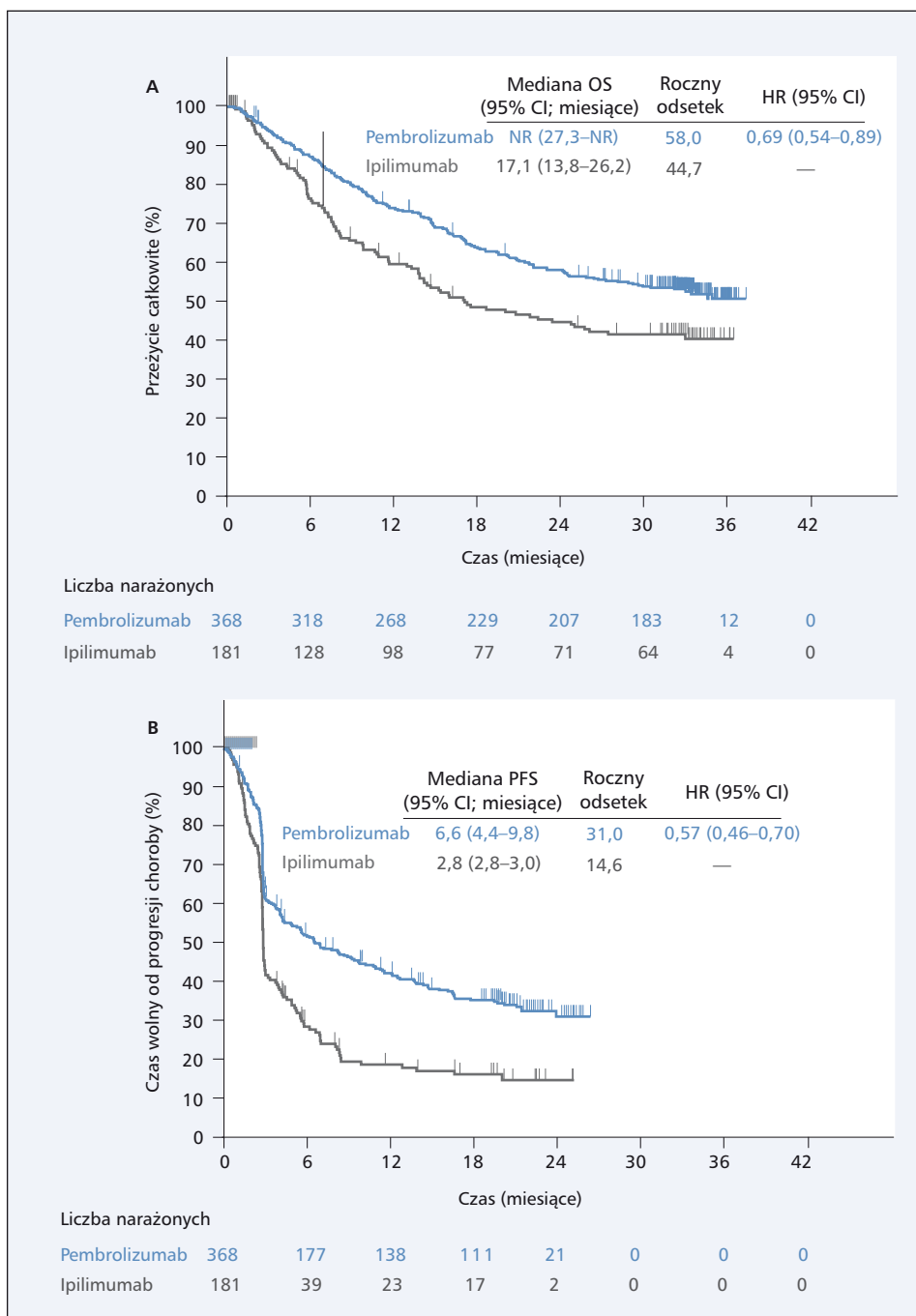
lumabem wyniosła 28,2 miesiąca (95% CI: 18,2–38,5), a w czasie leczenia dakarbazyną 11,6 miesiąca (95% CI: 9,3–13,0). Podobnie, niezależnie od ekspresji PD-L1,

pacjenci w grupie lezonej niwolumabem cechowali się dłuższym PFS w porównaniu z pacjentami w grupie lezonej dakarbazyną — CR i odpowiedzi częściowe (PR, *partial responses*) odnotowano odpowiednio u 19,0% (40 z 210) i 23,8% (50 z 210) pacjentów w grupie lezonej niwolumabem w porównaniu z 1,4% (3 z 208) i 13,0% (27 z 208) pacjentów w grupie lezonej dakarbazyną. Związane z leczeniem zdarzenia niepożądane stopnia 3.–4. wystąpiły u 15,0% (31 z 206) pacjentów leczonych niwolumabem i u 17,6% (36 z 205) pacjentów leczonych dakarbazyną; w przypadku żadnego z leków nie odnotowano zgonów z powodu toksycznego działania [7].

Pierwszym badaniem oceniającym skuteczność leczenia chorych z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka pembrolizumabem w monoterapii w pierwszej linii było badanie KEYNOTE-001. W badaniu tym poddano randomizacji 655 pacjentów w kohortach czerniaka; 151 spośród nich było wcześniej nieleczonych, a 496 zostało poddanych wcześniejszemu leczeniu (205 otrzymało 1 wcześniejszą terapię, 178 otrzymało 2 wcześniejsze terapie, 113 otrzymało  $\geq 3$  wcześniejsze terapie). W momencie analizy danych zmarło 63% ( $n = 412$ ) wszystkich pacjentów i 54% ( $n = 81$ ) pacjentów wcześniej nieleczonych. W analizie 3-letniej u wcześniej nieleczonych chorych mediana OS wyniosła 31 miesięcy (95% CI: 24–nie osiągnięto), przy 12-miesięcznym wskaźniku przeżycia 73% (95% CI: 65–79) i 24-miesięcznym wskaźniku przeżycia 60% (95% CI: 51–68) [8]. Szacowany wskaźnik 5-letniego OS wyniósł 34% w całej badanej populacji i 41% u pacjentów wcześniej nieleczonych. Mediana OS wyniosła 23,8 miesiąca (95% CI: 20,2–30,4) w całej kohorcie i 38,6 miesiąca (95% CI: od 27,2 do NR u pacjentów wcześniej nieleczonych (ryc. 1A, B). Pięcioletni szacowany wskaźnik PFS wyniósł odpowiednio 21% i 29%. Mediana PFS wyniosła 8,3 miesiąca (95% CI: 5,8–11,1) w całej badanej kohorcie i 16,9 miesiąca (95% CI: 9,3–35,5) u pacjentów wcześniej nieleczonych. Wśród osób leczonych pembrolizumabem w pierwszej linii leczenia CR uzyskało 38 chorych (25%), 40 (27%) osiągnęło PR, 30 (20%) doświadczyło stabilizacji choroby (SD, *stable disease*), a u 32 pacjentów (21%) wystąpiła progresja podczas leczenia (PD, *progressive disease*). U chorych leczonych w pierwszej linii mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wyniosła 2,8 miesiąca (zakres: 2,5–32,0), a mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta (zakres: od 1,3+ do 60,8+ miesiąca). Wśród 38 pacjentów, którzy osiągnęli CR, mediana czasu do odpowiedzi wyniosła 2,8 miesiąca (zakres: 2,5–8,3), a mediana czasu trwania odpowiedzi też nie została osiągnięta (zakres: od 6,0+ do 60,8+ miesiąca); u 35 chorych (92%) odpowiedź nadal się utrzymywała w momencie analizy danych. Wśród 40 pacjentów, którzy osiągnęli PR, mediana czasu do odpowiedzi wyniosła 2,8 miesiąca (zakres: 2,5–32,0), a mediana czasu trwania

odpowiedzi również nie została osiągnięta (zakres: od 1,3+ do 51,4+ miesiąca); odpowiedź trwała w momencie analizy danych u 29 wcześniej nieleczonych chorych (73%), którzy osiągnęli PR. W badaniu tym w całej badanej populacji 156 (24%) chorych miało rozpoznanie czerniaka *BRAF*(+) [9].

Drugim badaniem, w którym chorym z czerniakiem w stadium rozsiewu w pierwszej linii leczenia podawano pembrolizumab, było badanie KEYNOTE-006. Leczenie pembrolizumabem porównywano do leczenia ipilimumabem. Wśród pacjentów, którzy otrzymywali pembrolizumab jako leczenie pierwszej linii, mediana OS wyniosła 38,7 vs. 17,1 miesiąca dla leczonych ipilimumabem (HR = 0,73;  $p = 0,0036$ ), a mediana PFS wyniosła odpowiednio 11,6 vs. 3,7 miesiąca (HR = 0,54;  $p < 0,0001$ ). Grupę pacjentów, którzy nie byli leczeni w pierwszej linii, stanowili ci, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię (14% dla pembrolizumabu i 10% dla ipilimumabu), inhibitory *BRAF* lub *MEK* (odpowiednio 17 i 20%) lub immunoterapię (odpowiednio 3 i 4%). U pacjentów otrzymujących leczenie pembrolizumabem w drugiej linii w badaniu mediana OS wyniosła 23,5 miesiąca vs. 13,6 miesiąca dla leczenia ipilimumabem (HR = 0,75;  $p = 0,036$ ) [10]. W populacji dotychczas nieleczonych odsetek ORR wyniósł 39,4% (95% CI: 34,4–44,6) dla leczenia pembrolizumabem i 13,3% (95% CI: 8,7–19,1) w przypadku leczenia ipilimumabem. Mediana czasu do odpowiedzi wyniosła odpowiednio 12,1 tygodnia (zakres: 3,7–48,1) i 12,6 tygodnia (zakres: 11,4–42,4), a mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta w żadnej z grup (zakresy: 7,7–99,1+ tygodnia dla pembrolizumabu i 4,7+ do 95,9+ tygodnia dla ipilimumabu). W przypadku zastosowania pembrolizumabu najlepszą odpowiedzią całkowitą była CR u 52 pacjentów (14,1%), a PR wystąpiła u 93 (25,3%); 40 (10,9%) uzyskało SD. W przypadku ipilimumabu CR osiągnięto u 7 chorych (3,9%), a PR u 17 (9,4%); 30 (16,6%) uzyskało SD [11]. W badaniu KEYNOTE-006 u pacjentów z czerniakiem *BRAF*-*WT* mediana OS wyniosła 28,1 miesiąca dla leczenia pembrolizumabem vs. 13,9 miesiąca dla leczenia ipilimumabem (HR = 0,73;  $p = 0,0048$ ) (ryc. 4). U pacjentów z mutacją genu *BRAF* V600E lub mutacją w genie *BRAF* V600K wcześniej leczonych inhibitorem *BRAF* lub *MEK* mediana OS wyniosła 20,4 miesiąca w wypadku leczenia pembrolizumabem vs. 11,9 miesiąca dla leczenia ipilimumabem (HR = 0,71;  $p = 0,054$ ). U chorych z czerniakiem z mutacją *BRAF* V600E lub V600K, wcześniej nieleczonych inhibitorem *BRAF* lub *MEK* [pacjenci z prawidłowym początkowym stężeniem dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*)], mediana OS podczas leczenia pembrolizumabem nie została osiągnięta, natomiast w czasie leczenia ipilimumabem wyniosła 26,2 miesiąca (HR = 0,70;  $p = 0,065$ ) [10].



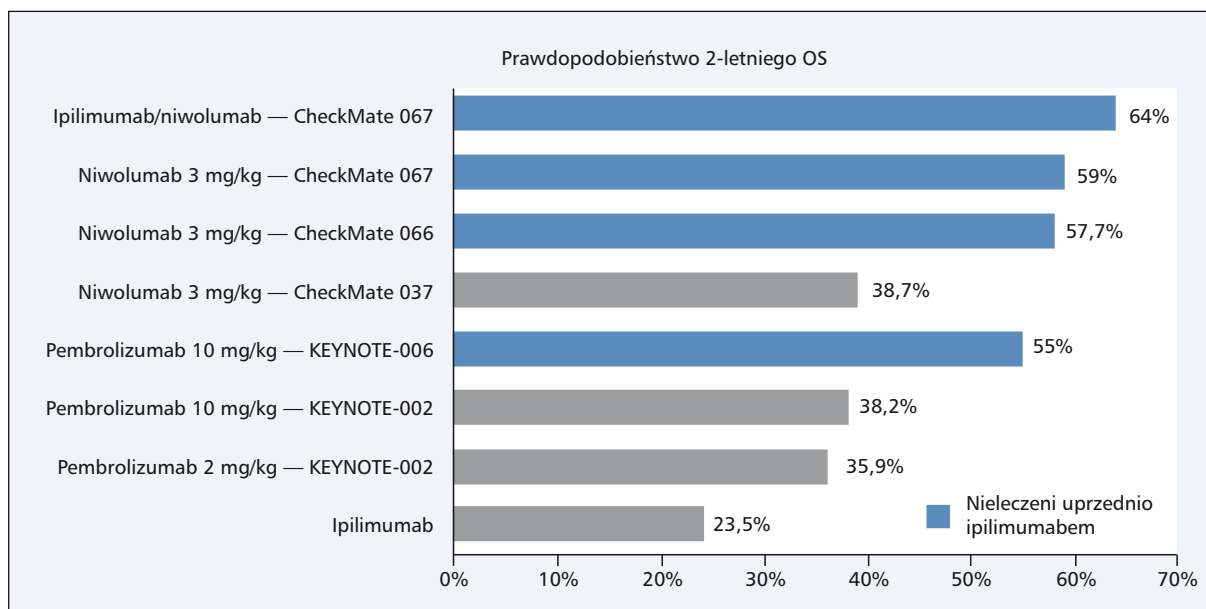
Rycina 4. Długotrwałe przeżycia całkowite (A) oraz czas do progresji choroby (B) u chorych z czerniakiem leczonych pembrolizumabem w pierwszej linii leczenia. Na podstawie [11]. NR (*not reached*) — nie osiągnięto

### Porównanie zastosowania niwolumabu i pembrolizumabu

Monoterapia pembrolizumabem i niwolumabem cechuje się podobną skutecznością, w tym w zakresie PFS i OS (ryc. 5). Obecnie wybór między niwolumabem a pembrolizumabem dotyczy przede wszystkim częstotliwości wlewów (co 3 tygodnie w przypadku pembroli-

zumabu vs. co 2 tygodnie w przypadku niwolumabu lub co 6 tygodni vs. co 4 tygodnie). Amerykańska analiza oparta na ocenie bazy danych Flatiron Health Inc., obejmującej informacje z ponad 280 regionalnych ośrodków onkologicznych, 7 głównych akademickich ośrodków badawczych i 15 wiodących firm onkologicznych, opisała 888 chorych z zaawansowanym czerniakiem, spośród których 486 chorych leczono w pierwszej linii pembro-





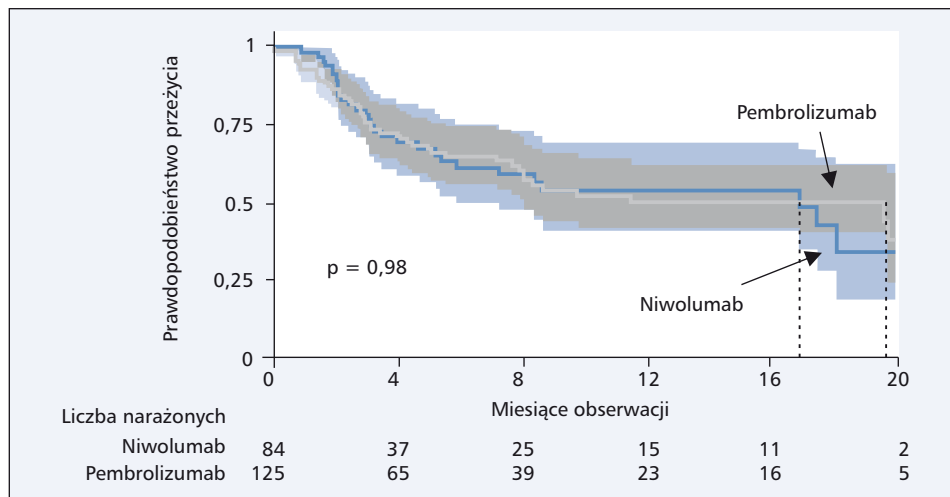
**Rycina 5.** Wskaźnik przeżycia całkowitego (OS) po 2 latach stosowania terapii anti-PD-1 w zaawansowanym czerniaku. Na podstawie [12]

lizumabem, a 402 — niwolumabem. U 58% pacjentów leczonych niwolumabem stosowano stałą dawkę 240 mg co 2 tygodnie, a u 38% pacjentów leczonych pembrolizumabem — 200 mg co 3 tygodnie; pozostali chorzy byli leczeni przy zastosowaniu dawek wyliczanych na kg mc. Mediana OS dla pacjentów leczonych pembrolizumabem wynosiła 22,6 miesiąca, a dla leczonych niwolumabem — 23,9 miesiąca ( $p = 0,91$ ) i nie wykazano różnicy w przeżyciu między chorymi leczonymi obydwo- ma lekami (HR 1,10; 95% CI: 0,87–1,39). Podobne wyniki wykazano w odniesieniu do praktyki klinicznej w ramach programów lekowych dotyczących leczenia czerniaka w Centrum Onkologii w Warszawie (ryc. 6). Ze względu na brak istotnych różnic w skuteczności niwolumabu wobec pembrolizumabu dodatkowym czynnikiem wspomagającym decyzję co do wyboru leku może być profil toksyczności leku anti-PD-1, który jest różny w zależności od leku i powinien być rozważany w relacji do chorób towarzyszących i wieku chorego [13].

### Leczenie chorych z mutacją *BRAF*

Immunoterapia przeciwciałami anti-PD-1 (niwolumab, pembrolizumab) jest skuteczna, niezależnie od statusu mutacji *BRAF* [14]. Analiza leczenia chorych włączonych do badań CA209-003 (NCT00730639), CA209-038 (NCT01621490), CA209-004 (NCT01024231) oraz CA209-037 (CheckMate 037, NCT01721746) pozwoliła wykazać, że dla leczenia niwolumabem mediana czasu trwania obiektywnej odpowiedzi wynosiła 14,8 miesiąca (95% CI: 11,1–24,0) dla chorych z czerniakiem

bez mutacji w genie *BRAF* (*BRAF-WT*) i 11,2 miesiąca (95% CI: 7,3–22,9) dla chorych z czerniakiem z mutacją w genie *BRAF* (*BRAF(+)*). Odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 34,6% dla pacjentów z *BRAF-WT* (75 odpowiedzi na 217 przypadków) i 29,7% dla pacjentów z *BRAF(+)* (22 odpowiedzi na 74 przypadki). Mediana czasu trwania obiektywnej odpowiedzi była podobna u pacjentów z *BRAF-WT* (14,8 miesiąca; 95% CI: 11,1–24,0) i *BRAF(+)* (11,1 miesiąca; 95% CI: 7,3–22,9) [14]. W nowszym badaniu CheckMate 067, oceniającym też skojarzenie immunoterapii, wykazano, że w pierwszej linii leczenia chorych z czerniakiem *BRAF(+)* po 28 miesiącach obserwacji mediana OS nie została osiągnięta zarówno w grupie leczonej niwolumabem z ipilimumabem, jak i w grupie leczonej niwolumabem, wynosiła zaś 24,6 miesiąca w grupie ipilimumabu (95% CI: 17,9–33,0). W tej grupie pacjentów z czerniakiem *BRAF(+)* wskaźnik 2-letniego OS wyniósł 71% dla skojarzenia, 62% dla niwolumabu i 51% dla ipilimumabu [15]. Ogólnie pośrednie porównania skuteczności inhibitorów *BRAF*/inhibitorów aktywowanej mitogenem zewnątrzkomórkowej kinazy regulującej przekazywanie sygnałów (MEK, *mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase*) i inhibitorów punktów kontrolnych u chorych z czerniakiem *BRAF(+)* wskazują na wyższość terapii ukierunkowanych molekularnie w ciągu pierwszych 5–6 miesięcy i wyższość leczenia anti-PD-1 lub skojarzenia z CTLA-4 w kolejnych miesiącach. Pierwsza metaanaliza opublikowana w 2017 roku sugeruje, że leczenie inhibitorami kinaz *BRAF*/MEK jest najbardziej skuteczne w zakresie poprawy OS, PFS i ORR u pacjentów z czerniakiem *BRAF(+)*, przewyższając



Rycina 6. Czas przeżycia całkowitego podczas leczenia niwolumabem i pembrolizumabem (dane własne)

w tym względzie immunoterapię [16]. Z kolei analiza Cochrane wykazała wyższość immunoterapii w zakresie bezpieczeństwa leczenia oraz wyższość inhibitorów kinaz BRAF/MEK w zakresie wydłużania PFS [17]. Najnowsza analiza, porównująca tylko immunoterapię przy zastosowaniu skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem z terapią inhibitorami kinaz BRAF/MEK, wykazała istotną statystycznie korzyść w zakresie OS dla niwolumabu i ipilimumabu w porównaniu z obydwoema schematami inhibitorów BRAF i MEK. Dla terapii niwolumab + ipilimumab vs. dabrafenib + trametynib HR (95% CI) wyliczono na 0,64 (0,46, 0,89), a dla terapii niwolumab + ipilimumab vs. wemurafenib + kobimetynib — na 0,56 (0,36, 0,89) [18]. Niemniej jednak żadne randomizowane badanie kliniczne porównujące inhibitory kinaz BRAF/MEK (dabrafenib + trametynib, wemurafenib + kobimetynib lub enkorafenib + binimetynib) i immunoterapię (niwolumab lub pembrolizumab) nie zostało dotychczas opublikowane, co nie pozwala ocenić optymalnego leczenia pierwszej linii u chorych na czerniaka *BRAF*(+).

Optymalna sekwencja leczenia inhibitorami kinaz BRAF/MEK i immunoterapią nie jest obecnie określona. Do dzisiaj nie są dostępne żadne dane prospektywne z badań randomizowanych, pozwalające określić najlepszą sekwencję leczenia chorych z czerniakiem *BRAF*(+). W szczególności brak jest danych prospektywnych dotyczących leczenia sekwencyjnego u pacjentów z obecnością niekorzystnych czynników prognostycznych. Aktualnie opublikowana zbiorcza analiza badań fazy II i III wskazała, że w przypadku leczenia niwolumabem ani wcześniejsza terapia inhibitorem BRAF, ani wcześniejsze leczenie ipilimumabem nie miały wpływu na ORR. W tej analizie odsetek ORR wyniósł 33,1% u pacjentów *BRAF*(+) bez wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF i 24,5% u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej inhibitor BRAF.

Niemniej bezpośrednia interpretacja wyników jest trudna, ponieważ spośród chorych leczonych niwolumabem wcześniejszej terapii inhibitorem BRAF poddano 71,7% (76) pacjentów *BRAF*(+), ale u 85,8% (91) zastosowano również więcej niż dwa schematy wcześniejszego leczenia, w tym chemioterapię i ipilimumab, zgodnie z kryteriami włączenia do badań CheckMate 003, CheckMate 004, CheckMate 037 i CheckMate 038 [14].

Analizy najstarsze pod względem czasu rejestracji leków oceniały zastosowanie inhibitorów BRAF/MEK po ipilimumabie. Ackerman i wsp. objęli swoim badaniem 274 chorych z zaawansowanym czerniakiem z mutacją *BRAF*, porównując ORR, PFS i OS między pacjentami, którzy otrzymali immunoterapię (w tym wysokie dawki interleukiny 2, niwolumab, ipilimumab lub adopcywną terapię komórkową) przed terapią celowaną (obejmującą wemurafenib w monoterapii, dabrafenib w monoterapii oraz dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem). W ramach leczenia inhibitorem BRAF 117 chorych otrzymywało wemurafenib, 99 — dabrafenib, a 58 — dabrafenib i trametynib. W tej analizie ORR oraz mediana PFS i OS dla leczenia drugiej linii inhibitorem BRAF (po immunoterapii ipilimumabem) wyniosły odpowiednio: 57%, 6,7 miesiąca (n = 32, 95% CI: 4,3–9,1) i 19,6 miesiąca (95% CI: 10,0–NR). Natomiast dla zastosowania inhibitora BRAF w pierwszej linii leczenia (n = 242) uzyskano odpowiednio wartości: 66%, 5,6 miesiąca (95% CI: 4,7–6,8) i 13,4 miesiąca (95% CI: 10,1–177,0). U tych pacjentów odpowiedź na terapię celowaną była podobna, jeśli została ona podana przed lub po immunoterapii, ale ORR i przeżycia dla grupy leczonej ipilimumabem były lepsze, jeśli stosowano go przed terapią celowaną. Na podstawie tych wyników autorzy analizy doszli do wniosku, że zastosowanie immunoterapii ipilimumabem w pierwszej linii leczenia nie wydaje się negatywnie wpływać na odpowiedź na



terapię inhibitorem BRAF [19]. Podobnie w analizie, którą przeprowadzili Ascierto i wsp., pacjenci, którzy otrzymywali ipilimumab przed terapią celowaną, cechowali się lepszym OS w porównaniu z pacjentami leczonymi terapią celowaną, a następnie ipilimumabem [20]. Na podstawie tych dwóch badań zaczęto sugerować, że w przypadku leczenia sekwencyjnego najpierw należy stosować immunoterapię. Nowsze analizy również potwierdzały, że wskaźniki ORR są niższe w przypadku terapii ipilimumabem po progresji podczas leczenia inhibitorem BRAF, dlatego zasugerowano, że podanie immunoterapii w pierwszej linii może być najlepszym sposobem postępowania [21].

Aktualne analizy oceniają zastosowanie inhibitorów kinaz BRAF/MEK po terapii anty-PD1. Johnson i wsp. w swojej analizie porównywali chorych, którzy otrzymali w pierwszej linii terapię anty-PD-1 ( $n = 56$ ), z tymi, którzy byli leczeni najpierw inhibitorami kinaz BRAF/MEK ( $n = 58$ ). Te dwie grupy chorych cechowały się różnym PFS w drugiej linii leczenia, ale mediany OS nie różniły się istotnie między grupami (27,5 vs. 40,3 miesiąca,  $p = 0,71$ ). Pacjenci z progresją podczas leczenia anty-PD-1 cechowali się krótszym przeżyciem po rozpoczęciu terapii drugiej linii inhibitorem kinazy BRAF/MEK, z medianą PFS wynoszącą 5 miesięcy i medianą OS wynoszącą 10,6 miesiąca. Wskaźnik ORR terapii anty-PD-1 wydawał się nieco wyższy w grupie nieleczonej wcześniej inhibitorem BRAF (najpierw anty-PD-1) (41% vs. 25%) [19]. Najnowsze analizy wykazały, że inhibitory kinaz BRAF/MEK podane po terapii anty-PD-1 są mniej skuteczne i zasugerowano, że te dwa sposoby leczenia mogą mieć wspólny mechanizm oporności [22].

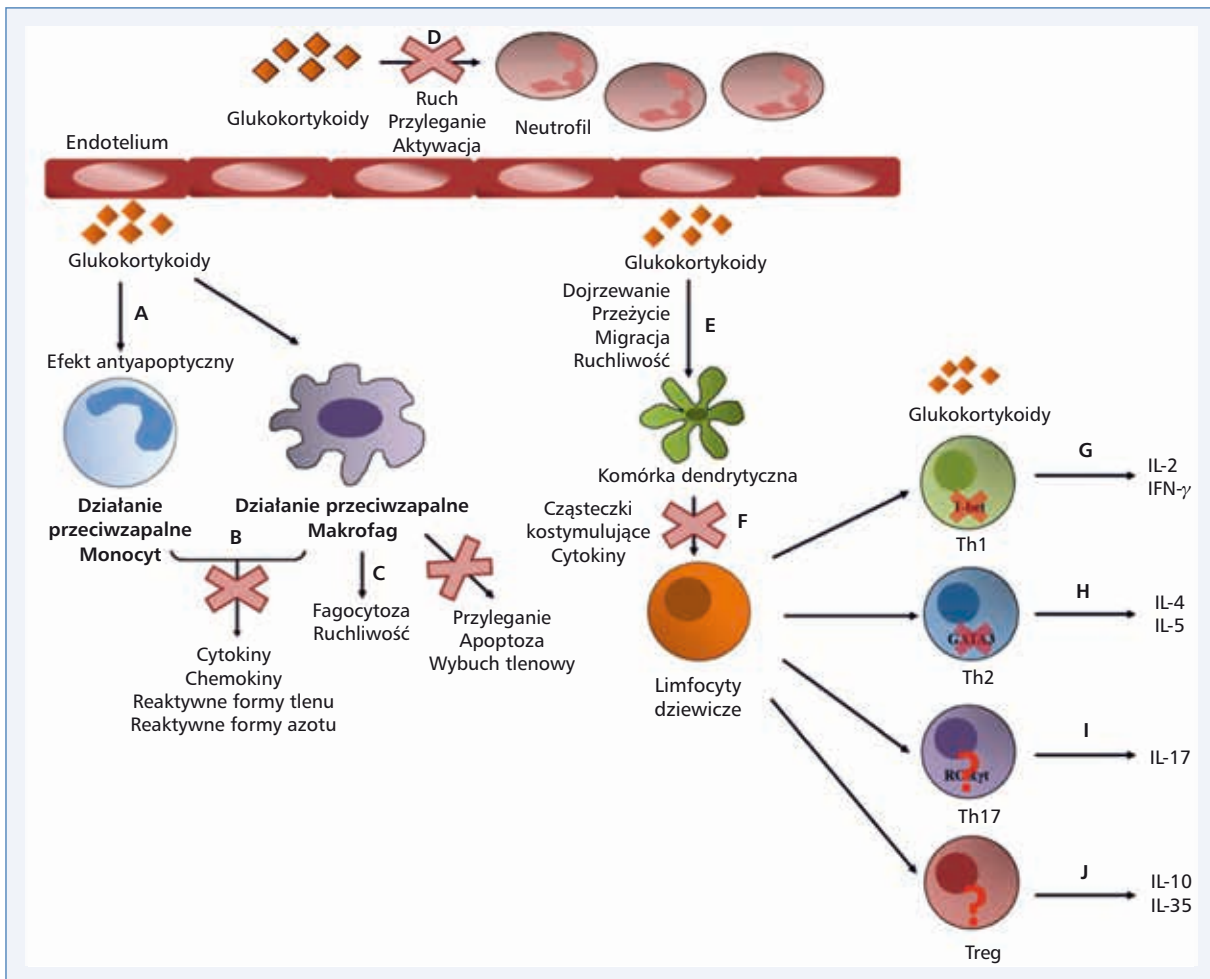
Podsumowując, obecnie wiadomo, że zarówno terapia inhibitorami kinaz BRAF/MEK, jak i immunoterapia (monoterapia anty-PD-1) są skutecznymi metodami leczenia chorych z czerniakiem *BRAF*(+) w stadium rozsiewu, a długotrwałe odpowiedzi obserwuje się w obu podgrupach pacjentów, niezależnie od wcześniejszych terapii. U pacjentów z dobrym stanem sprawności i prawidłową czynnością narządów można rozważyć leczenie anty-PD-1 niezależnie od statusu mutacji *BRAF*. Jednak klinicyści powinni zachować szczególną ostrożność przy kwalifikacji do leczenia chorych o wyjściowo niekorzystnym rokowaniu. Nie można przenosić wprost wyników analizy badań rejestracyjnych (niwolumab, pembrolizumab) na pacjentów, którzy nie spełniają kryteriów kwalifikowalności do tych badań — na przykład chorych cechujących się złym stanem sprawności, ponieważ odsetki odpowiedzi na immunoterapię mogą nie być podobne u pacjentów z czerniakiem *BRAF*-WT i *BRAF*(+), u chorych z wysokim stężeniem LDH, przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego czy z dużą masą nowotworu i przerzutami do wielu

narządów mięsaszowych. Dodatkowo, optymalna sekwencja terapii inhibitorami kinaz BRAF/MEK i immunoterapii w leczeniu chorych z czerniakiem pozostaje nadal przedmiotem dyskusji i oceny czterech trwających badań klinicznych (SECOMBIT, EBIN, tj. EORTC 1612-MG, ECOG-ACRIN SWITCH, tj. EA6134, oraz DREAMseq). Należy jednak zwrócić uwagę, że wszystkie te analizy obejmują w jednym ramieniu immunoterapię skojarzoną (anty-PD-1 i anty-CTLA-4), a SECOMBIT i EBIN połączenie enkorafenibu z binimetynibem — są to zaś strategie terapeutyczne obecnie niedostępne w Polsce w ramach programów lekowych. Trwające badania określają jednak — jak się wydaje — wpływ sekwencji terapii ukierunkowanej przeciw BRAF i blokady PD-1 i/lub CTLA-4 na wyniki leczenia i przeżycia chorych z czerniakiem w stadium rozsiewu. Badania kliniczne obejmujące blokadę PD-1, a także nowe badania skojarzeń różnych immunoterapii lub badania skojarzeń terapii celowanej można uznać za najlepszą opcję terapii dla wszystkich pacjentów z zaawansowanym czerniakiem [23].

## Immunoterapia a immunosupresja i choroby autoimmunologiczne

Obecnie nie są dostępne metaanalizy danych lub zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności przeciwciał anty-PD-1 i anty-CTLA-4 u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą autoimmunologiczną. Populacyjna analiza epidemiologiczna przeprowadzona w Stanach Zjednoczonych wykazała, że jest to istotny problem kliniczny, dotyczący nawet co piątego chorego. Obliczono częstość występowania istniejących wcześniej chorób autoimmunologicznych u pacjentów z czerniakiem. Wśród 12 028 chorych z nowo zdiagnozowanym czerniakiem w stadium rozsiewu częstość występowania chorób autoimmunologicznych wzrosła z 17,1% w 2004 roku do 28,3% w roku 2014 [24]. W populacji Polski należy się spodziewać podobnej częstości chorób autoimmunologicznych u pacjentów, którzy mają rozpocząć leczenie w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia czerniaka przy zastosowaniu immunoterapii [25, 26]. Dotychczasowe dane wskazują na możliwość zastosowania leczenia systemowego czerniaka przy zastosowaniu immunoterapii u wybranych chorych z tej grupy.

W badaniu międzyośrodkowym, kierowanym przez *Melanoma Institute Australia* i Uniwersytet w Sydney u pacjentów poddawanych immunoterapii anty-PD1 z powodu czerniaka w stadium rozsiewu z istniejącą chorobą autoimmunologiczną ( $n = 52$ ) odsetek odpowiedzi wyniósł 33%. W czasie immunoterapii anty-PD-1 zaostrzenia wystąpiły u pacjentów z zaburzeniami

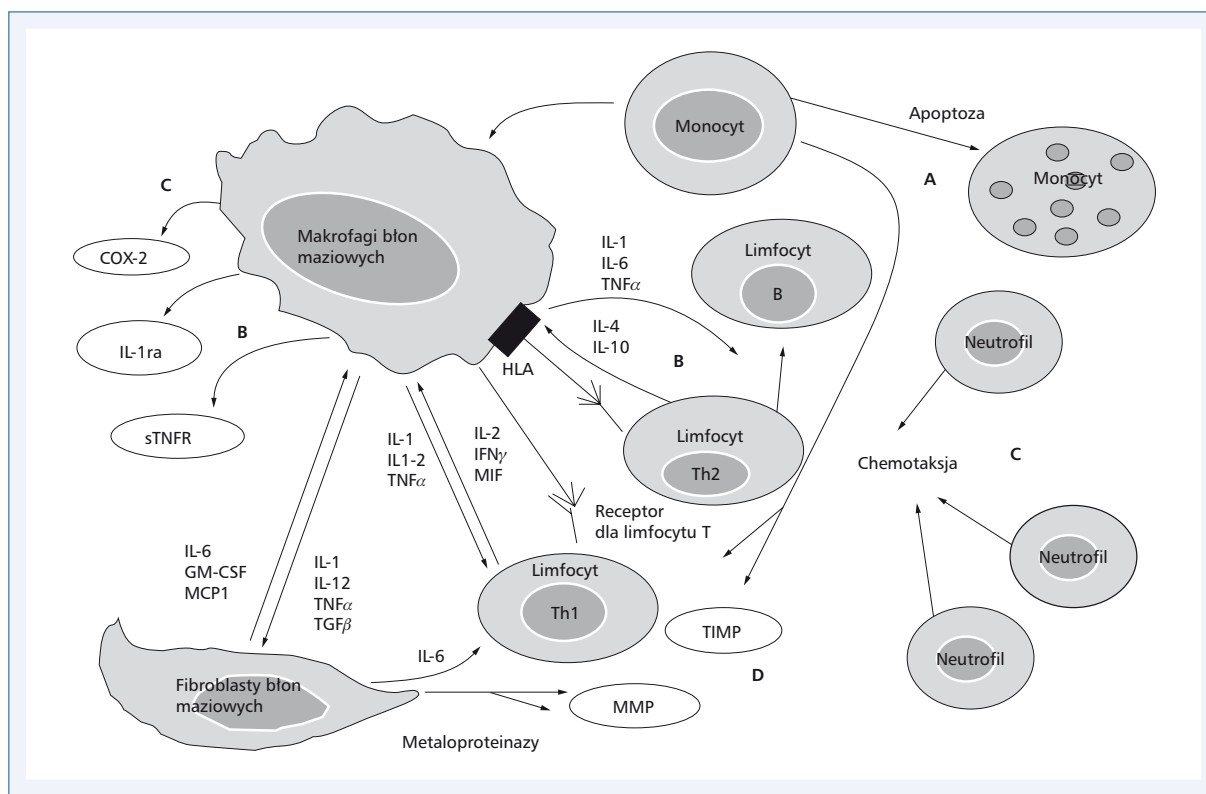


**Rycina 7A.** Immunologiczne przesłanki do nieskuteczności stosowania immunoterapii u chorych leczonych immunosupresyjnie — wpływ leków steroidowych na komórki układu immunologicznego. Na podstawie [27]. Glukokortykoidy działają na prawie każdy typ komórek układu immunologicznego i promują stan przeciwzapalny zarówno na monocytach, jak i na makrofagach. Zapobiegają apoptozie monocytów (A) i hamują uwalnianie mediatorów prozapalnych przez monocyty i makrofagi (B). W wypadku makrofagów promują fagocytozę i mobilność, hamując przyleganie, apoptozę i wybuch tlenowy (C). Działają również na funkcję neutrofilów poprzez hamowanie ich ruchu, przylegania do podłoża i aktywacji (D). Steroidy wpływają także na funkcję komórek dendrytycznych, promując ich dojrzewanie, przeżycie, migrację i ruchliwość (E), a jednocześnie hamując ich zdolność do aktywacji komórek T przez hamowanie wytwarzania cząsteczek prozapalnych (F). Steroidy działają też na pomocnicze komórki T (Th), w komórkach Th1 zmniejszają aktywność transkrypcyjną i hamują wytwarzanie cząsteczek prozapalnych, takich jak interleukina 2 (IL-2) i interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) (G). Tłumią także aktywność genu GATA3 w komórkach Th2, hamując ekspresję IL-4 i IL-5 (H). Działanie steroidów na komórki Th17 (I) i regulatorowe limfocyty T nie zostało jeszcze dobrze poznane (J).

IL — interleukina; IFN- $\gamma$  — interferon  $\gamma$

reumatologicznymi (14/27), z łuszczycą (3/8), chorobą Gravesa–Basedowa (1/4) i immunologiczną plamicą małopłytkową (2/2). Ponadto u 20 (38%) pacjentów doszło do zaostrzenia choroby autoimmunologicznej wymagającego immunosupresji — byli to chorzy z reumatoidalnym zapaleniem stawów (7/13), polimialgią reumatyczną (3/3), zespołem Sjögrena (2/2), immunologiczną plamicą małopłytkową (2/2) oraz chorzy z łuszczycą (3/8). Tylko 2 (4%) pacjentów przerwało leczenie z powodu zaostrzenia choroby autoimmunologicznej. Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem. Klinicznie opisano

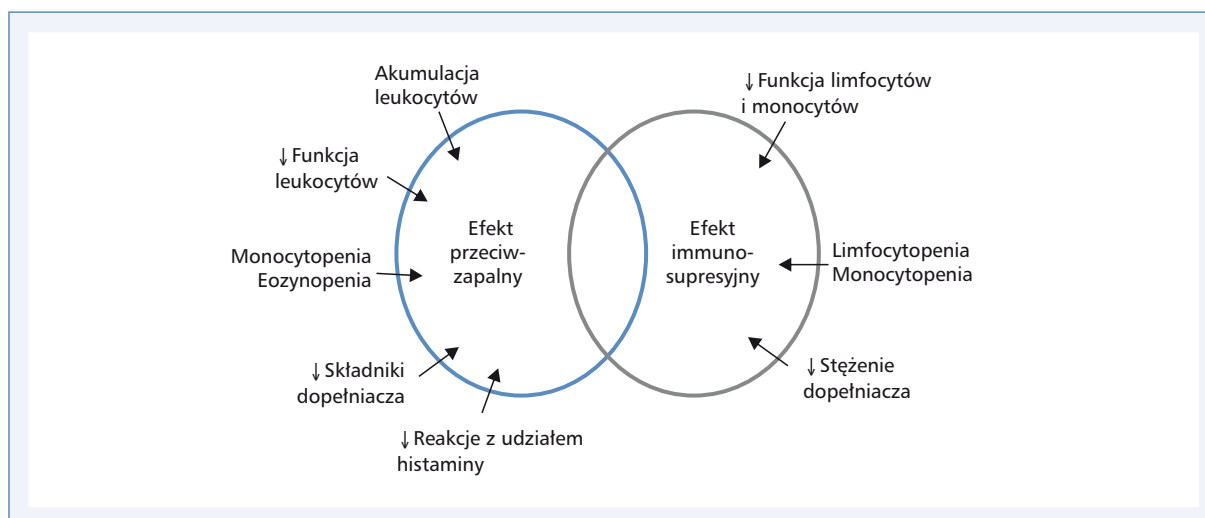
nawrót lub nasilenie wcześniejszych objawów (np. bóle stawów u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, nasilenie zmian skórnych u chorych z łuszczycą), ale nie wskazano na występowanie nowych objawów choroby (np. nowe objawy płucne chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów). Zaostrzenia występowały częściej u osób z objawami aktywnymi w momencie rozpoczęcia leczenia ipilimumabem (9/15, 60%) niż u pacjentów z chorobą klinicznie nieaktywną (11/37, 30%) ( $p = 0,039$ ). Opisana została także tendencja do zwiększenia liczby przypadków zaostrzeń u osób przyjmujących leki



**Rycina 7B.** Immunologiczne przesłanki do nieskuteczności stosowania immunoterapii u chorych leczonych immunosupresyjnie — wpływ metotreksatu na komórki układu immunologicznego. Na podstawie [28]. (A) Metotreksat hamuje wzrost monocytów i zwiększa ich apoptozę; (B) zmniejsza wydzielanie IL-1 i IL-6 i zwiększa wytwarzanie IL-1ra. Jednocześnie zwiększa ekspresję genów IL-4 i IL-10 oraz zmniejsza ekspresję genów prozapalnych cytokin Th1 (IL-2 i IFN- $\gamma$ ); (C) hamuje syntezę COX-2 i zależną od niej chemotaksję neutrofilii; (D) wywiera pośrednie działanie hamujące (poprzez modulację cytokin) na wytwarzanie metaloproteinaz. COX-2 — cyklooksygenaza 2; IL-1ra (*interleukin-1 receptor antagonist*) — antagonist receptoru interleukiny 1; sTNFR (*soluble tumor necrosis factor receptors*) — rozpuszczalny receptor czynnika martwicy nowotworu; GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) — czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów; MCP1 (*monocyte chemoattractant protein 1*) — białko chemotaktyczne dla monocytów; IL — interleukina; TNF- $\alpha$  (*tumor necrosis factor  $\alpha$* ) — czynnik martwicy nowotworu  $\alpha$ ; TGF- $\beta$  (*transforming growth factor  $\beta$* ) — transformujący czynnik wzrostu  $\beta$ ; IFN- $\gamma$  — interferon  $\gamma$ ; MIF (*macrophage migration inhibitory factor*) — czynnik zahamowania migracji makrofagów; HLA (*human leukocyte antigen*) — ludzkie antygeny leukocytaire; MMP — metaloproteinaza; TIMP (*tissue inhibitor of metalloproteinase*) — tkankowy inhibitor metaloproteinazy

immunosupresyjnie w momencie rozpoczęcia leczenia systemowego czerniaka (10/20, 50%) w porównaniu z chorymi niewymagającymi przyjmowania leków immunosupresyjnych w momencie kwalifikacji do zastosowania immunoterapii (10/32, 31%) ( $p > 0,05$ ). Warto jednak zauważyć, że obiektywną odpowiedź uzyskało 2 spośród 7 pacjentów przyjmujących leki steroidowe na początku leczenia, ale żaden z pacjentów, którzy stosowali inne środki immunosupresyjne (w tym metotreksat), jak również nie odnotowano obiektywnych odpowiedzi u chorych, którzy przyjmowali steroidy w połączeniu z innym lekiem immunosupresyjnym, co wydaje się związane z mechanizmem immunosupresyjnym steroidów i metotreksatu (ryc. 7), które uniemożliwiają aktywację limfocytów indukowaną przez immunoterapię (ryc. 1) [30]. Analogiczne dane zostały opublikowane dla lecze-

nia ipilimumabem. Do oceny włączono 30 pacjentów, którzy otrzymali ipilimumab, przy czym 6 spośród nich miało reumatoidalne zapalenie stawów, 5 — łuszczycę, 6 — zapalną chorobę jelit, 2 — toczeń rumieniowaty układowy, 2 — stwardnienie rozsiane, 2 — autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, a 7 inne schorzenia. Trzynastu pacjentów (43%) z analizowanej kohorty otrzymywało leczenie immunosupresyjne w momencie rozpoczęcia leczenia ipilimumabem, najczęściej przy zastosowaniu małych dawek prednizonu lub hydroksychlorochiny. Podczas leczenia ipilimumabem u 8 chorych (27%) wystąpiły zaostrzenia choroby autoimmunologicznej wymagające leczenia ogólnoustrojowego, ale wszystkie były wystarczająco kontrolowane za pomocą kortykosteroidów. Działania niepożądane zależne od mechanizmu immunologicznego (irAE, *immuno-related*



Rycina 7C. Immunologiczne przesłanki do nieskuteczności stosowania immunoterapii u chorych leczonych immunosupresyjnie — efekty fizjologiczne. Na podstawie [29]

*adverse events*) stopnia od 3. do 5. wystąpiły u 10 pacjentów (33%) i były odwracalne po zastosowaniu kortykosteroidów lub terapii infliksymabem w 2 przypadkach, ale 1 pacjent z rozpoznąną łuszczycą zmarł z powodu zapalenia jelita grubego. Jednocześnie 15 pacjentów (50%) nie miało zaostrzeń choroby autoimmunologicznej ani irAE. U 6 pacjentów (20%) opisano obiektywne odpowiedzi, w tym 1 z trwałą CR [31]. Finalnie najnowsze badania wskazują, że nie jest obecnie jeszcze jasne, czy u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi leczonych za pomocą immunoterapii liczba powikłań zagrażających życiu i śmiertelnych jest znikoma, gdyż jedna metaanaliza (obejmująca chorych z wszystkimi typami nowotworów) wykazała, że u 3 z 123 pacjentów odnotowano śmiertelne działania toksyczne [32].

Obecnie trwa badanie NCT03140137 (planowana analiza ma objąć 112 chorych) oceniające tolerancję inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych u pacjentów z istniejącymi wcześniej chorobami autoimmunologicznymi. Z kolei badanie NCT03816345 (AIM-NIVO) oceni bezpieczeństwo zastosowania niwolumabu u chorych ze współistniejącym rozpoznaniem choroby Leśniowskiego–Crohna, zapalenia skórno-mięśniowego, stwardnienia rozsianego, reumatoidalnego zapalenia stawów, zespołu Sjögrena, tocznia rumieniowatego układowego, twardziny układowej i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Na dzień dzisiejszy na podstawie dostępnych badań można wnioskować, że choroba autoimmunologiczna nie jest absolutnym przeciwwskazaniem do stosowania immunoterapii, o ile zapewnia się ściśle monitorowanie kliniczne chorych i konsultacje specjalisty (m.in. reumatologa, dermatologa). Istnieją jednak wątpliwości dotyczące proponowania takiej terapii w leczeniu uzupełniającym. W przypadku pacjentów z cięższą chorobą

autoimmunologiczną (np. zespołem Guillaina–Barrégo) należy mieć świadomość wysokiego ryzyka potencjalnych zagrażających życiu powikłań i poinformować o nim chorego. Pacjenci z ciężką chorobą autoimmunologiczną, którzy są leczeni lekami biologicznymi lub mają wywiad powikłań choroby autoimmunologicznej zagrażających życiu (np. ciężka choroba Leśniowskiego–Crohna), nie powinni być kwalifikowani do immunoterapii, w przeciwieństwie do pacjentów z minimalnie objawową chorobą autoimmunologiczną (np. łagodna łuszczycą skórna). Kwalifikację powinna poprzedzać dyskusja z pacjentem, uwzględniająca omówienie konsekwencji nasilenia choroby autoimmunologicznej.

## Podsumowanie

Blokada immunologicznych punktów kontrolnych zależnych od CTLA-4 i PD-1 to skuteczna strategia leczenia chorych z histologicznie potwierdzonym rozpoznaniem czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV, niezależnie od statusu mutacji *BRAF*. Immunoterapia może być rozważana już w pierwszej linii leczenia wszystkich chorych z czerniakiem (ryc. 2) [3, 23]. Wprowadzenie do praktyki klinicznej niwolumabu, pembrolizumabu i ipilimumabu pozwoliło na poprawę rokowania w dużej grupie chorych na czerniaka (ryc. 3, 4). Dzięki zastosowaniu tych przeciwciał osiąga się nienotowane wcześniej wyniki leczenia (ryc. 5, 6). Niwolumab i pembrolizumab są lepiej tolerowane w porównaniu z ipilimumabem ze względu na stosunkowo niską toksyczność [5, 13]. Rozpoczynając leczenie, pacjenci poddawani immunoterapii muszą się cechować zadowalającymi parametrami morfologii oraz



badania biochemicznych krwi: liczba leukocytów  $\geq 2000/\mu\text{l}$ , liczba granulocytów obojętnochłonnych  $\geq 1000/\mu\text{l}$ , liczba płytek  $\geq 75\ 000/\mu\text{l}$ , stężenie hemoglobiny  $\geq 9\ \text{g/dl}$  lub  $\geq 5,6\ \text{mmol/l}$ , stężenie kreatyniny w surowicy  $\leq 1,5 \times \text{GGN}$  i stosunek aktywności aminotransferazy asparaginianowej do alaninowej (AST/ALT)  $\leq 2,5 \times \text{GGN}$ , stężenie bilirubiny całkowitej  $\leq 1,5 \times \text{GGN}$  lub stężenie bilirubiny bezpośredniej  $\leq \text{GGN}$  u pacjentów ze stężeniem bilirubiny całkowitej  $> 1,5 \text{ GGN}$ . Jednocześnie — jak wskazują analizy — immunoterapia inhibitorami punktu kontrolnego ma podobną skuteczność i toksyczność u osób w wieku  $\geq 65$  lat i  $< 65$  lat, a sam wiek chronologiczny nie powinien wykluczać stosowania tych leków [33]. Kwalifikacja do immunoterapii cechuje się jednak pewnymi ograniczeniami i przeciwwskazaniami wynikającymi z mechanizmu jej działania (ryc. 1), takimi jak istniejące wcześniej aktywne choroby autoimmunologiczne, w tym choroba Leśniowskiego–Crohna lub stwardnienie rozsiane, a także przyjmowanie przez pacjenta ogólnoustrojowej terapii immunosupresyjnej opartej na kortykosteroidach lub metotreksacie (ryc. 7) albo immunosupresyjnych leków biologicznych [13]. Do immunoterapii nie kwalifikuje się także obecnie chorych po przyjęciu żywych szczepionek oraz z niedoborami odporności i aktywnym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru aktywności (HIV, *human immunodeficiency virus*) lub inną aktywną infekcją, w tym aktywną gruźlicą. Zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, zapalenia wątroby typu C i HIV były prawie uniwersalnymi kryteriami wykluczenia w badaniach immunologicznych inhibitorów punktów kontrolnych. Jak się wydaje, te przewlekłe infekcje mogą tłumić funkcję komórek T i teoretycznie mogą zmniejszać skuteczność [szczególnie w przypadku ciężkiego zakażenia HIV/zespołu nabytego niedoboru odporności (AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome*) z niską liczbą komórek T CD4+] [34]. Zasady postępowania u chorych z rozpoznaniem czerniaka z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego oraz zasady postępowania w wypadku łączenia immunoterapii z radioterapią opisano w opracowaniach opublikowanych na łamach „Onkologii w Praktyce Klinicznej — Edukacja” [35, 36].

## Piśmiennictwo

- Centanni M, Moes DJ, Trocóniz IF, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of immune checkpoint inhibitors. *Clin Pharmacokinet.* 2019; 58(7): 835–857, doi: [10.1007/s40262-019-00748-2](https://doi.org/10.1007/s40262-019-00748-2), indexed in Pubmed: 30815848.
- Ciążyńska M, et al. Nowe możliwości leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry. *Forum Dermatologicum.* 2017; 3(2): 53–57.
- Rutkowski P, Wysocki PJ, et al. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Czerniaki skóry. *Onkol Prakt Klin Edu.* 2019; 5(1): 1–20.
- Ziobro M, Cybulska-Stopa B. Aktualnione wyniki badań KEYNOTE 001 oraz KEYNOTE 006 — ich wpływ na naszą wiedzę o immunoterapii czerniaka i praktykę kliniczną. *Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego Nowotwory.* 2018; 3(3): 170–174.
- Kosela-Paterczyk H, Rutkowski P. Niwolumab — perspektywy w leczeniu nowotworów złośliwych. *Onkol Prakt Klin Edu.* 2016; 2(2): 57–68.
- 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412082), indexed in Pubmed: 25399552.
- Ascierto PA, Long GV, Robert C, et al. Survival Outcomes in Patients With Previously Untreated BRAF Wild-Type Advanced Melanoma Treated With Nivolumab Therapy: Three-Year Follow-up of a Randomized Phase 3 Trial. *JAMA Oncol.* 2019; 5(2): 187–194, doi: [10.1001/jamaoncol.2018.4514](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4514), indexed in Pubmed: 30422243.
- Ribas A, Hamid O, Daud A, et al. Association of pembrolizumab with tumor response and survival among patients with advanced melanoma. *JAMA.* 2016; 315(15): 1600–1609, doi: [10.1001/jama.2016.4059](https://doi.org/10.1001/jama.2016.4059), indexed in Pubmed: 27092830.
- Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol.* 2019; 30(4): 582–588, doi: [10.1093/annonc/mdz011](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz011).
- Robert C, Ribas A, Schachter J, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019; 20(9): 1239–1251, doi: [10.1016/s1470-2045\(19\)30388-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30388-2).
- Carlino MS, Long GV, Schadendorf D, et al. Outcomes by line of therapy and programmed death ligand 1 expression in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab or ipilimumab in KEYNOTE-006: A randomised clinical trial. *Eur J Cancer.* 2018; 101: 236–243, doi: [10.1016/j.ejca.2018.06.034](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.06.034), indexed in Pubmed: 30096704.
- Munhoz RR, Postow MA. Clinical development of PD-1 in advanced melanoma. *Cancer J.* 2018; 24(1): 7–14, doi: [10.1097/ppo.0000000000000299](https://doi.org/10.1097/ppo.0000000000000299), indexed in Pubmed: 29360722.
- Boutros C, Tarhini A, Routier E, et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016; 13(8): 473–486, doi: [10.1038/nrclinonc.2016.58](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.58), indexed in Pubmed: 27141885.
- Larkin J, Lao CD, Urba WJ, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab in Patients With BRAF V600 Mutant and BRAF Wild-Type Advanced Melanoma: A Pooled Analysis of 4 Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 2015; 1(4): 433–440, doi: [10.1001/jamaoncol.2015.1184](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.1184), indexed in Pubmed: 26181250.
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Abstract CT075: Overall survival (OS) results from a phase III trial of nivolumab (NIVO) combined with ipilimumab (IP) in treatment-naïve patients with advanced melanoma (CheckMate 067). *Cancer Research.* 2017; 77(13 Supplement): CT075–CT075.
- da Silveira Nogueira Lima JF, Georgieva M, Haaland B, et al. A systematic review and network meta-analysis of immunotherapy and targeted therapy for advanced melanoma. *Cancer Med.* 2017; 6(6): 1143–1153, doi: [10.1002/cam4.1001](https://doi.org/10.1002/cam4.1001), indexed in Pubmed: 28463413.
- Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Chiarion Sileni V, et al. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 2: CD011123, doi: [10.1002/14651858.CD011123.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011123.pub2), indexed in Pubmed: 29405038.
- Atkins MB, Tarhini A, Rael M, et al. Comparative efficacy of combination immunotherapy and targeted therapy in the treatment of BRAF-mutant advanced melanoma: a matching-adjusted indirect comparison. *Immunotherapy.* 2019; 11(7): 617–629, doi: [10.2217/imt-2018-0208](https://doi.org/10.2217/imt-2018-0208), indexed in Pubmed: 30852924.
- Ackerman A, Klein O, McDermott DF, et al. Outcomes of patients with metastatic melanoma treated with immunotherapy prior to or after BRAF inhibitors. *Cancer.* 2014; 120(11): 1695–1701, doi: [10.1002/cncr.28620](https://doi.org/10.1002/cncr.28620), indexed in Pubmed: 24577748.
- Ascierto PA, Simeone E, Sileni VC, et al. Sequential treatment with ipilimumab and BRAF inhibitors in patients with metastatic melanoma: data from the Italian cohort of the ipilimumab expanded access program. *Cancer Invest.* 2014; 32(4): 144–149, doi: [10.3109/07357907.2014.885984](https://doi.org/10.3109/07357907.2014.885984), indexed in Pubmed: 24484235.
- Kong BY, Carlino MS, Menzies AM. Biology and treatment of BRAF mutant metastatic melanoma. *Melanoma Manag.* 2016; 3(1): 33–45, doi: [10.2217/mmt.15.38](https://doi.org/10.2217/mmt.15.38), indexed in Pubmed: 30190871.
- Johnson DB, Pectasides E, Feld E, et al. Sequencing treatment in BRAFV600 mutant melanoma: anti-PD-1 before and after BRAF inhibition. *J Immunother.* 2017; 40(1): 31–35, doi: [10.1097/CJI.0000000000000148](https://doi.org/10.1097/CJI.0000000000000148), indexed in Pubmed: 27846054.
- Gangadhar TC, Schuchter LM. Broad Applicability of Nivolumab in Melanoma Regardless of BRAF Mutation Status. *JAMA Oncol.* 2015; 1(4): 427–428, doi: [10.1001/jamaoncol.2015.1237](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.1237), indexed in Pubmed: 26181246.



24. Ma Q, Shilkrut M, Zhao Z, et al. Autoimmune comorbidities in patients with metastatic melanoma: a retrospective analysis of us claims data. *BMC Cancer*. 2018; 18(1): 145, doi: [10.1186/s12885-018-4051-0](https://doi.org/10.1186/s12885-018-4051-0), indexed in Pubmed: 29409500.
25. Batko B, Stajszczyk M, Świerkot J, et al. Prevalence and clinical characteristics of rheumatoid arthritis in Poland: a nationwide study. *Arch Med Sci*. 2019; 15(1): 134–140, doi: [10.5114/aoms.2017.71371](https://doi.org/10.5114/aoms.2017.71371), indexed in Pubmed: 30697263.
26. Borzęcki A, Koncewicz A, Raszewska-Famielec M, et al. Epidemiology of psoriasis in the years 2008–2015 in Poland. *Dermatology Review*. 2018; 105(6): 693–700, doi: [10.5114/dr.2018.80837](https://doi.org/10.5114/dr.2018.80837).
27. Liberman AC, Budziński ML, Sokn C, et al. Regulatory and mechanistic actions of glucocorticoids on T and inflammatory cells. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9: 235, doi: [10.3389/fendo.2018.00235](https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00235), indexed in Pubmed: 29867767.
28. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, et al. Anti-inflammatory mechanisms of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2001; 60(8): 729–735, doi: [10.1136/ard.60.8.729](https://doi.org/10.1136/ard.60.8.729), indexed in Pubmed: 11454634.
29. Dhaked D, Prevention & management of side effects of systemic steroids. <https://www.slideshare.net/daulatramdhaked/prevention-management-of-side-effects-of-systemic-steroids>.
30. Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol*. 2017; 28(2): 368–376, doi: [10.1093/annonc/mdw443](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw443), indexed in Pubmed: 27687304.
31. Johnson DB, Sullivan RJ, Ott PA, et al. Ipilimumab therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders. *JAMA Oncol*. 2016; 2(2): 234–240, doi: [10.1001/jamaoncol.2015.4368](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.4368), indexed in Pubmed: 26633184.
32. Abdel-Wahab N, Shah M, Lopez-Olivo MA, et al. Use of immune checkpoint inhibitors in the treatment of patients with cancer and preexisting autoimmune disease: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2018; 168(2): 121–130, doi: [10.7326/M17-2073](https://doi.org/10.7326/M17-2073), indexed in Pubmed: 29297009.
33. Elias R, Giobbie-Hurder A, McCleary NJ, et al. Efficacy of PD-1 & PD-L1 inhibitors in older adults: a meta-analysis. *J Immunother Cancer*. 2018; 6(1): 26, doi: [10.1186/s40425-018-0336-8](https://doi.org/10.1186/s40425-018-0336-8), indexed in Pubmed: 29618381.
34. Johnson DB, Sullivan RJ, Menzies AM. Immune checkpoint inhibitors in challenging populations. *Cancer*. 2017; 123(11): 1904–1911, doi: [10.1002/cncr.30642](https://doi.org/10.1002/cncr.30642), indexed in Pubmed: 28241095.
35. Rutkowski P, Kiprian D, Dudzisz-Śledź M, et al. Postępowanie w przerzutach czerniaka do mózgowia. *Onkol Prakt Klin Edu* 2019; 5(1): 54–65.
36. Spalek M, Czarnecka AM, Radioterapia chorych na czerniaka. *Onkol Prakt Klin Edu*. 2019; 5(6): 401–411.