

**Katarzyna Kozak**

 Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie  
 — Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

# Czerniak skóry i błon śluzowych

Cutaneous and mucosal melanoma

**Adres do korespondencji:**

 Dr n. med. Katarzyna Kozak  
 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 51  
 e-mail: katarzyna.kozak@pib-nio.pl

**STRESZCZENIE**

Wprowadzenie przeciwciał anti-CTLA4 (ipilimumab) i anti-PD1 (nivolumab, pembrolizumab) do praktyki klinicznej znacząco poprawiło rokowanie chorych na czerniaka. Immunoterapia istotnie poprawia przeżycia całkowite chorych na czerniaka w stadium rozsiewu oraz przeżycia wolne od nawrotu choroby u chorych na resekcyjnego czerniaka o wysokim ryzyku nawrotu. Leczenie immunomodulujące przyniosło jednak szeroki wachlarz działań niepożądanych o podłożu autoimmunologicznym. Szybkie ich rozpoznanie i wdrożenie odpowiedniego leczenia są kluczowe dla dalszego postępowania terapeutycznego oraz jakości życia chorych. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie zarówno ugruntowanych już terapii, jak i nowych obiecujących kierunków dalszego rozwoju immunoterapii.

**Słowa kluczowe:** czerniak skóry, czerniak błon śluzowych, immunoterapia

**ABSTRACT**

The introduction of anti-CTLA4 (ipilimumab) and anti-PD1 (nivolumab, pembrolizumab) antibodies into clinical practice dramatically improved the prognosis of patients with melanoma. Immunotherapy significantly improves overall survival in patients with metastatic disease and relapse-free survival in patients with resected high-risk melanoma. However, the cost of this advance is the emergence of a broad spectrum of immune-related adverse events. Early recognition and optimal management of immune-related adverse events are crucial for further treatment and patients' quality of life. This review on immunotherapy for melanoma aims to present already established therapies and the most clinically promising approaches.

**Key words:** cutaneous melanoma, mucosal melanoma, immunotherapy

Copyright © 2021 Via Medica

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, 5: 339-345

**Wstęp**

Rozwój immunoterapii z wprowadzeniem do codziennej praktyki klinicznej inhibitorów punktów kontroli odpowiedzi odpornościowej całkowicie zmienił strategię postępowania terapeutycznego u chorych na czerniaka. Dwa najważniejsze punkty kontrolne, które zostały do tej pory najlepiej zbadane, to antygen 4 związany z cytotoksycznymi limfocytami T (CTLA-4, *cytotoxic T cell antigen 4*) i receptor programowanej śmierci 1 (PD-1, *programmed cell death protein 1*). Antygen CTLA-4 występuje na powierzchni limfocytów T regulatorowych i efektorowych i jego rola polega na regulacji aktywacji tych komórek układu odpornościowego. W wyniku jego nadmiernej ekspresji hamowana

jest aktywacja immunologicznej odpowiedzi przeciwnowotworowej. Częsteczką PD-1 z kolei, obecna na powierzchni limfocytów T, B i komórek NK (*natural killers*), po połączeniu z ligandami PDL-1 i PDL-2 powoduje przejście limfocytów w stan anergii [1]. Okazało się, że poprzez blokadę CTLA-4 i PD-1 można aktywować przeciwnowotworową odpowiedź immunologiczną. Przeciwciała anti-CTLA-4 (ipilimumab) i przeciwciała anti-PD-1 (nivolumab i pembrolizumab) początkowo były stosowane u chorych na zaawansowanego czerniaka, później immunoterapię zaczęto wprowadzać już po leczeniu chirurgicznym, a obecnie trwają badania nad jej zastosowaniem w leczeniu przedoperacyjnym. Ze względu na odmienny od dotychczas wykorzystywanych w leczeniu systemowym nowotworów mechanizm działania

immunoterapia może prowadzić do rozwoju powikłań na podłożu autoimmunologicznym. W niniejszej pracy przedstawiono obecną rolę immunoterapii w leczeniu chorych na czerniaka i dalsze kierunki rozwoju badań.

## Immunoterapia u chorych na czerniaka w stadium nieoperacyjnym

Ipilimumab (anty-CTLA-4) jest pierwszym lekiem immunomodulującym, którego korzystny wpływ na przeżycie całkowite (OS, *overall survival*) chorych na czerniaka w nieresekcyjnych stopniach III i IV został udowodniony w badaniu klinicznym III fazy z randomizacją (MDX010-20). W ramach tego badania leczono 676 chorych na czerniaka po niepowodzeniu wcześniejszej terapii systemowej. Chorzy w sposób losowy (3:1:1) byli przydzielani do grup otrzymujących: ipilimumab, ipilimumab w połączeniu ze szczepionką peptydową gp100 lub gp100 w monoterapii. Ipilimumab był stosowany w dawce 3 mg/kg (4 wlewy co 3 tygodnie). Mediany OS u chorych leczonych ipilimumabem, ipilimumabem z gp100 i gp100 wyniosły — odpowiednio — 10,1 miesiąca [95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 8,0–13,8], 10 miesięcy (95% CI 8,5–11,5) i 6,4 miesiąca (95% CI 5,5–8,7). W porównaniu z gp100 zastosowanie ipilimumabu w monoterapii lub w połączeniu z gp100 obniżyło ryzyko zgonu o 32–34%. Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR, *objective response rate*) był najwyższy w grupie chorych leczonych ipilimumabem w monoterapii i wyniósł 11%. U 60% chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, utrzymywała się ona co najmniej przez 2 lata [2]. Wyniki tego badania stały się podstawą do rejestracji ipilimumabu do leczenia chorych na czerniaka przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w 2011 roku.

Kolejne badania nad ipilimumabem dotyczyły innego dawkowania oraz połączenia z chemioterapią. Nie przyniosły one jednak oczekiwanej poprawy skuteczności leczenia. W badaniu III fazy z randomizacją (CA184-024) ipilimumab stosowano w wyższej dawce (10 mg/kg co 3 tygodnie) i w połączeniu z dakarbazyną (850 mg/m<sup>2</sup>). W ramieniu kontrolnym chorzy otrzymywali dakarbazynę (850 mg/m<sup>2</sup>) w monoterapii. W badaniu leczonych było 502 chorych na czerniaka w stadiach nieoperacyjnych III lub IV bez wcześniejszego leczenia systemowego. Mediany OS u chorych otrzymujących dakarbazynę (DTIC) w połączeniu z ipilimumabem oraz wyłącznie DTIC wyniosły — odpowiednio — 11 (95% CI 9,4–13,6) i 9 miesięcy (95% CI 7,8–10,5). Istotną kwestią była wysoka toksyczność obserwowana w ramieniu z ipilimumabem, w którym powikłań 3.–4. stopnia odnotowano aż u 56% chorych [3]. Dla porównania, odsetek powikłań w stopniu 3.–4. u chorych leczonych ipilimumabem w dawce 3 mg/kg w badaniu

MDX010-20 wyniósł 10–15% [2]. W kolejnym badaniu III fazy (CA184-367) bezpośrednio porównano dwie dawki ipilimumabu (3 mg/kg vs. 10 mg/kg) u chorych na nieresekcyjnego czerniaka w I linii leczenia. Wyższa skuteczność ipilimumabu w dawce 10 mg/kg (mediana OS 15,7 vs. 11,5 miesiąca) nie zrekompensowała jednak wysokiej toksyczności. Poważne działania niepożądane obserwowano — odpowiednio — u 37% i 18% chorych leczonych ipilimumabem w dawkach 10 mg/kg i 3 mg/kg [4].

Obecnie ipilimumab jest rzadko stosowany w monoterapii, głównie u chorych na czerniaka bez obecności mutacji w genie *BRAF* po niepowodzeniu leczenia anty-PD-1. Skuteczność takiego postępowania jest jednak niska, odsetek ORR w tej grupie chorych wynosi około 10% [5, 6].

Efektom dalszego rozwoju immunoterapii było wprowadzenie do codziennej praktyki klinicznej przeciwciał anty-PD-1, które znacząco przyczyniły się do poprawy rokowania chorych na czerniaka.

Dwa przeciwciała monoklonalne, niwolumab (ludzkie przeciwciało IgG4) i pembrolizumab (humanizowane przeciwciało IgG4), były badane pod kątem skuteczności u chorych na czerniaka niemal równocześnie.

Pembrolizumab został zarejestrowany przez FDA w 2014 roku do leczenia chorych na czerniaka w stadium nieresekcyjnym i w 2019 roku do leczenia uzupełniającego chorych na czerniaka w stopniu III po leczeniu chirurgicznym.

Pierwszym badaniem rejestracyjnym pembrolizumabu u chorych na czerniaka było badanie klinicznie III fazy z randomizacją KEYNOTE-006. Do badania włączono 834 chorych na nieresekcyjnego czerniaka bez wcześniejszego leczenia systemowego lub po leczeniu inhibitorami *BRAF* w przypadku chorych z obecną mutacją w genie *BRAF*. Chorzy byli przydzielani (1:1:1) do ramion z pembrolizumabem w dawce 10 mg/kg co 2 lub 3 tygodnie, z pembrolizumabem w dawce 3 mg/kg co 3 tygodnie lub z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg co 3 tygodnie. Leczenie pembrolizumabem trwało maksymalnie 2 lata. Chorzy, u których po planowym zakończeniu leczenia pembrolizumabem doszło do progresji choroby, mogli ponownie otrzymać pembrolizumab [7]. W ramieniu z pembrolizumabem odnotowano wyższy ORR (42%) niż w ramieniu z ipilimumabem (17%). Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) wyniosła 8,4 miesiąca (95% CI 6,6–11,3) i 3,4 miesiąca (95% CI 2,9–4,2) — odpowiednio u chorych leczonych pembrolizumabem i ipilimumabem [8]. Poprawę wyników leczenia odnotowano również pod względem OS. Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 57,7 miesiąca mediana OS u chorych leczonych pembrolizumabem wyniosła 32,7 miesiąca (95% CI 24,5–41,6), natomiast u chorych leczonych ipilimumabem — 15,9 miesiąca (95% CI 13,3–22,0) [8].

Drugie przeciwciało anty-PD-1 — niwolumab — zostało zarejestrowane przez FDA do leczenia chorych na zaawansowanego czerniaka również w 2014 roku, a już 3 lata później uzyskało rejestrację do leczenia uzupełniającego u chorych na czerniaka w stopniach III i IV po leczeniu chirurgicznym.

Pierwsza rejestracja niwolumabu została przeprowadzona podstawie wyników badań CheckMate-037 i CheckMate-066. W randomizowanym badaniu klinicznym III fazy CheckMate-037 skuteczność niwolumabu była oceniana u chorych po wcześniejszym leczeniu ipilimumabem ( $n = 405$ ). W ramieniu eksperymentalnym chorzy otrzymywali niwolumab w dawce 3 mg/kg co 2 tygodnie, natomiast w ramieniu kontrolnym chorzy otrzymywali chemioterapię zgodnie z wyborem badacza (dakarbazyne, karboplatyna lub paklitaksel). Odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 31,7% w grupie chorych leczonych niwolumabem i 10,6% w grupie chorych otrzymującej chemioterapię. Mediana PFS wyniosła 4,5 miesiąca (95% CI 2,3–6,5) i 4,2 miesiąca (95% CI 2,1–6,3) — odpowiednio dla niwolumabu i chemioterapii. Z kolei odsetek PFS po 6 miesiącach wyniósł 48% (95% CI 38–56) u chorych leczonych niwolumabem i 34% (95% CI 18–51) u chorych otrzymujących chemioterapię [9]. Z uwagi na możliwość przejścia do drugiego ramienia w przypadku progresji choroby OS były zbliżone w obydwu grupach (15,7 i 14,4 miesiąca dla niwolumabu i chemioterapii) [10]. W drugim badaniu — CheckMate-066 — oceniano skuteczność niwolumabu już w I linii leczenia systemowego chorych na czerniaka bez mutacji w obrębie genu *BRAF* ( $n = 418$  chorych). Niwolumab był stosowany w dawce 3 mg/kg co 2 tygodnie, natomiast dakarbazyne stosowana w ramieniu kontrolnym była podawana w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> co 3 tygodnie. Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie niwolumabem i DTIC wyniósł — odpowiednio — 40% i 13,9%. Przeżyło się to na poprawę zarówno PFS, jak i OS. Mediana PFS wyniosła 5,1 miesiąca (95% CI 3,5–10,8) w ramieniu z niwolumabem i 2,2 miesiąca (95% CI 2,1–2,4) w ramieniu kontrolnym. Przy dłuższym okresie obserwacji (mediana 38,4 miesiąca) odnotowano istotnie dłuższą medianę OS w ramieniu eksperymentalnym. Wyniosła ona 38,4 miesiąca u chorych leczonych niwolumabem i zaledwie 11,2 miesiąca u chorych otrzymujących DTIC [współczynnik hazardu (HR, *hazard ratio*) 0,46; 95% CI 0,36–0,59;  $p < 0,001$ ] [11, 12].

Biorąc pod uwagę działanie na różne punkty kontroli układu immunologicznego, naturalny kolejny krokiem stanowiło połączenie niwolumabu z ipilimumabem. Badaniem rejestracyjnym takiego skojarzenia było randomizowane badanie III fazy CheckMate-067, do którego włączono 945 chorych na zaawansowanego czerniaka bez wcześniejszego leczenia systemowego. Chorzy byli przydzielani do jednego z trzech ramion: ipilimumab (3 mg/kg) w skojarzeniu z niwolumabem

(1 mg/kg), ipilimumab (3 mg/kg) w monoterapii i niwolumab w monoterapii (3 mg/kg). Niestety badanie zakładało porównanie skojarzenia z ipilimumabem, ale już nie z niwolumabem. Wyniki pokazały jednak wyraźną przewagę skojarzenia nad pozostałymi lekami stosowanymi w monoterapii. Mediany PFS w poszczególnych ramionach wyniosły 11,5 miesiąca (95% CI 8,9–16,7), 2,9 miesiąca (95% CI 2,8–3,4) i 6,9 miesiąca (95% CI 4,3–9,5) — odpowiednio dla niwolumabu z ipilimumabem, ipilimumabu i niwolumabu. Odsetki odpowiedzi na leczenie były znacznie wyższe u chorych leczonych skojarzeniem leków (57,6%) i niwolumabem (43,7%) w porównaniu z obserwowanymi u chorych leczonych ipilimumabem (19%) [13]. W najnowszej analizie danych, zaprezentowanej podczas kongresu Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) w 2021 roku, wykazano, że przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 6,5 roku mediany OS wyniosły 72,1 miesiąca (95% CI 38,2 – nie osiągnięto) dla skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem, 36,9 miesiąca (95% CI 28,2 – nie osiągnięto) dla niwolumabu oraz 19,9 miesiąca (95% CI 16,8–24,6) dla ipilimumabu. Co ciekawe, mediana czasu bez leczenia (od ostatniej dawki immunoterapii do kolejnej linii leczenia systemowego) wyniosła 27,6 miesiąca u chorych leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem. Dla pozostałych chorych wyniosła ona zaledwie 2,3 miesiąca w przypadku niwolumabu i 1,9 miesiąca w przypadku ipilimumabu [14]. Ma to szczególne znaczenie w kontekście jakości życia chorych, u których utrzymuje się remisja choroby nowotworowej bez konieczności stałego leczenia systemowego. Te imponujące wyniki terapii przy zastosowaniu skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem sprawiają, że jej zastosowanie powinno się rozważyć u każdego chorego na zaawansowanego czerniaka, niezależnie od statusu mutacji w genie *BRAF*. W Polsce istnieje możliwość zastosowania takiej terapii w I linii leczenia u chorych na zaawansowanego czerniaka z ekspresją PDL-1  $< 5\%$ . Kwalifikacja do leczenia skojarzonego powinna być jednak ostrożna ze względu na jego wysoką toksyczność. W badaniu CheckMate-067 powikłania w stopniu 3.–4. występowały u 59% chorych leczonych niwolumabem z ipilimumabem, podczas gdy u chorych leczonych niwolumabem odsetek ten wyniósł 24%. W tabeli 1 podsumowano wyniki badań rejestracyjnych pembrolizumabu, niwolumabu i ipilimumabu u chorych na czerniaka w stadium nieoperacyjnym.

Kolejną zmianę w strategii postępowania u chorych na zaawansowanego czerniaka może przynieść nowe skojarzenie niwolumabu z przeciwciałem anty-LAG3, relatlimabem. Pierwsze wyniki badania klinicznego II/III fazy (RELATIVITY-047), przedstawione na kongresie ASCO w 2021 roku, są bardzo zachęcające. Do badania włączono 714 chorych, którzy w sposób losowy

Tabela 1. Wyniki leczenia przeciwciałami anti-PD-1 i anti-CTLA-4 chorych na zaawansowanego czerniaka

Parametr	Ipilimumab 3 mg/kg CA184-367 [4]	Pembrolizumab KEYNOTE-006 [8]	Niwolumab CheckMate-067 [13, 14]	Niwolumab + ipilimumab CheckMate-067 [13, 14]
Obiektywna odpowiedź na leczenie [%]	12	42	45	58
Mediana PFS [miesiące]	2,8	8,4	6,9	11,5
Mediana OS [miesiące]	11,5	32,7	36,9	72,1
5-letni OS [%]	19	38,7	44	52
Działania niepożądane ogółem [%]	94	80	87	96
Działania niepożądane w stopniu 3.–4. [%]	18	17	23	59

OS (overall survival) — czas przeżycia całkowitego; PFS (progression-free survival) — czas przeżycia wolnego od progresji choroby

byli przydzielani do grupy otrzymującej niwolumab (480 mg co 4 tygodnie) z relatlimabem (160 mg co 4 tygodnie) lub do grupy otrzymującej niwolumab (480 mg co 4 tygodnie) w monoterapii. Mediana PFS, który stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy, wyniosła 10,1 miesiąca w grupie chorych leczonych relatlimabem z niwolumabem i 4,6 miesiąca w grupie chorych leczonych niwolumabem (HR 0,75; 95% CI 0,6–0,9;  $p = 0,0055$ ). Odsetek rocznych PFS był wyższy u chorych leczonych niwolumabem z relatlimabem w porównaniu z chorymi leczonymi niwolumabem (47,7% vs. 36%). Poza skutecznością równie dobrze przedstawia się profil bezpieczeństwa nowego skojarzenia. Odsetek działań niepożądanych w stopniu 3.–4. u chorych leczonych niwolumabem z relatlimabem wyniósł 18,9% [15]. Zatem nowe połączenie niwolumabu z relatlimabem może już wkrótce stać się bezpieczniejszą alternatywą dla skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem.

### Immunoterapia w czerniaku błon śluzowych

Czerniak błon śluzowych stanowi mniej niż 2% wszystkich czerniaków i różni się pod względem biologicznym i przebiegu klinicznego od czerniaka skóry [16]. Z uwagi na rzadkie występowanie brak jest perspektywnych badań klinicznych nad immunoterapią prowadzonych wyłącznie w tej grupie chorych. Na szczęście chorzy z taką lokalizacją pierwotną czerniaka mogli być włączani do większości badań nad immunoterapią. Dane dotyczące skuteczności immunoterapii pochodzą głównie z analiz danych zebranych z kilku badań, gdyż reprezentacja chorych na czerniaka błon śluzowych w poszczególnych badaniach była niewielka. W analizie danych pochodzących z trzech badań z zastosowaniem pembrolizumabu (KEYNOTE-001, KEYNOTE-002 i KEYNOTE-006) odsetek odpowiedzi na leczenie w grupie 84 chorych na zaawansowanego czerniaka błon śluzowych wyniósł 19%. Lepsze odpowiedzi od-

notowano u chorych otrzymujących pembrolizumab w I linii leczenia w porównaniu z chorymi leczonymi wcześniej ipilimumabem (22% vs. 15%). Mediany PFS i OS wyniosły — odpowiednio — 2,8 miesiąca (95% CI 2,7–2,8) i 11,3 miesiąca (95% CI 7,7–16,6) [17]. Podobne wyniki leczenia anti-PD-1 obserwowano w analizie dotyczącej niwolumabu ( $n = 86$ ) i skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem ( $n = 35$ ). Analiza objęła chorych leczonych w ramach badań I (CA209-003, CA209-038), II (CheckMate-069) i III fazy (CheckMate-037, CheckMate-066, CheckMate-637). Obiektywne odpowiedzi na leczenie odnotowano u 23% chorych leczonych niwolumabem i 37% chorych leczonych niwolumabem z ipilimumabem. Mediana PFS wyniosła 3 miesiące i 5,9 miesiąca — odpowiednio u chorych otrzymujących niwolumab i chorych leczonych skojarzeniem leków. Na kongresie ASCO w 2020 roku przedstawiono ponadto odległe wyniki leczenia chorych na czerniaka błon śluzowych w ramach badania CheckMate-067. Przy 5-letnim okresie obserwacji ORR wyniósł 43%, 30% i 7% — odpowiednio u chorych leczonych skojarzeniem leków, niwolumabem i ipilimumabem. Pięcioletni PFS wyniósł 29% w przypadku skojarzenia oraz 14% i 0% — odpowiednio w ramionach z monoterapią niwolumabem i ipilimumabem. Odsetki 5-letnich OS wyniosły 36% (niwolumab + ipilimumab), 17% (niwolumab) i 7% (ipilimumab) [18]. Z przedstawionych danych wynika, że chorzy na czerniaka błon śluzowych nie odnoszą tak długotrwałych korzyści z immunoterapii jak chorzy na czerniaka skóry. Jednak podobnie jak w przypadku czerniaka skóry, skojarzenie niwolumabu z ipilimumabem jest opcją skuteczniejszą od terapii anti-PD-1.

Co ciekawe, ta różnica w skuteczności leczenia przeciwciałami anti-PD-1 u chorych na czerniaka błon śluzowych i czerniaka skóry nie jest aż tak widoczna w populacji chorych leczonych w ramach codziennej praktyki klinicznej. Z zebranych retrospektywnie danych pochodzących z ośrodków polskich i włoskich wynika, że w codziennej praktyce klinicznej odsetki odpowiedzi na

leczenie i przeżycia chorych na czerniaka skóry i błon śluzowych leczonych przeciwciałami anti-PD-1 są bardzo zbliżone [19]. Może to wynikać z niższej skuteczności immunoterapii u chorych na czerniaka skóry leczonych poza badaniami klinicznymi. Agresywny przebieg czerniaka skóry z dynamiczną progresją choroby i obecnością przerzutów do mózgowia u części chorych uniemożliwia bowiem ich udział w badaniach klinicznych.

### Immunoterapia w leczeniu uzupełniającej

Dwa przeciwciała anti-PD-1 — pembrolizumab i niwolumab — są obecnie standardem w immunoterapii uzupełniającej u chorych na czerniaka w III stopniu zaawansowania po radykalnym leczeniu chirurgicznym.

Pembrolizumab został zarejestrowany na podstawie wyników badania klinicznego III fazy z randomizacją (EORTC 1325/KEYNOTE-054), które objęło 1019 chorych na czerniaka w stopniach zaawansowania IIIA (> 1 mm), IIIB i IIIC według edycji 7 klasyfikacji Amerykańskiego Wspólnego Komitetu ds. Raka (AJCC, *American Joint Committee on Cancer*). Chorych w sposób losowy przydzielano do trwającej 12 miesięcy terapii z zastosowaniem pembrolizumabu w dawce 200 mg co 3 tygodnie lub do ramienia z placebo. W przypadku nawrotu choroby u chorych w ramieniu kontrolnym możliwe było przejście do ramienia eksperymentalnego. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS, *relapse-free survival*) w populacji ogólnej i w grupie chorych z dodatnią ekspresją PDL-1 [20]. W aktualnej analizie danych odsetki 3-letnich RFS wyniosły — odpowiednio — 63,7% i 44,1% dla pembrolizumabu i placebo (HR 0,56; 95% CI 0,47–0,68). Korzystny wpływ na RFS obserwowano we wszystkich podgrupach chorych, niezależnie od statusu mutacji *BRAF*, ekspresji PDL-1 czy stopnia zaawansowania według klasyfikacji AJCC, edycji 7 i 8. Działania niepożądane w stopniu 3.–5. obserwowano u 14,7% chorych w grupie pembrolizumabu i u 3,4% chorych w grupie placebo [21].

Badanie rejestracyjne niwolumabu CheckMate-238 objęło nieco inną niż wyżej opisane badanie populację chorych (IIIB, IIIC i IV wg edycji 7 AJCC), a zamiast placebo w ramieniu kontrolnym stosowano ipilimumab. Do badania włączono 906 chorych na czerniaka po radykalnym leczeniu chirurgicznym, których randomizowano w stosunku 1:1 do rocznego leczenia niwolumabem w dawce 3 mg/kg co 2 tygodnie lub ipilimumabem w dawce 10 mg/kg co 3 tygodnie, a od 5. cyklu co 12 tygodni. Pierwszorzędownym punktem końcowym był RFS [22]. Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 50 miesięcy 4-letni RFS wyniósł 51,7% (95% CI 46,8–56,3) w grupie niwolumabu i 41,2% (95% CI 36,4–45,9) w grupie

ipilimumabu (HR 0,71; 95% CI 0,60–0,86;  $p = 0,0003$ ). Podobnie jak w przypadku pembrolizumabu, korzystny wpływ leczenia niwolumabem na RFS był widoczny niezależnie od statusu mutacji *BRAF*, ekspresji PDL-1 czy stopnia zaawansowania choroby. Działania niepożądane 3.–4. stopnia odnotowano u 14,4% chorych w grupie niwolumabu i u 45,9% w grupie ipilimumabu. Warto podkreślić, że do badania CheckMate-238 włączono 169 chorych na czerniaka w IV stopniu zaawansowania (M1a — 101 chorych, M1b — 27 chorych, M1c bez przerzutów do mózgu — 12 chorych, M1c z przerzutami do mózgu — 29 chorych). Odsetki 4-letnich RFS w tej grupie chorych leczonych niwolumabem i ipilimumabem wyniosły — odpowiednio — 48,6% i 37,8% (HR 0,74; 95% CI 0,49–1,11) [23]. Zatem zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi leczenie niwolumabem powinno się zawsze rozważać także u chorych po metastazektomii i jest to leczenie dostępne w ramach programu lekowego Ministerstwa Zdrowia. Podsumowanie wyników badań rejestracyjnych przeciwciał anti-PD-1 w leczeniu uzupełniającym przedstawiono w tabeli 2.

Obecnie kolejnym kierunkiem w immunoterapii uzupełniającej jest zastosowanie jej jeszcze przed leczeniem chirurgicznym. Najwięcej danych dotyczy stosowania niwolumabu z ipilimumabem. Skojarzenie to jest obecnie najskuteczniejsze u chorych na zaawansowanego czerniaka, ale z uwagi na wysoką toksyczność nie znalazło jeszcze zastosowania w leczeniu adiuwantowym. Podejmowane próby modyfikacji dawkowania niwolumabu z ipilimumabem w celu poprawy tolerancji tej terapii nie przyniosły jak dotąd oczekiwanych rezultatów. W badaniu klinicznym III fazy z randomizacją CheckMate-915 w leczeniu adiuwantowym niwolumab podawany w stałej dawce 240 mg co 2 tygodnie skojarzono z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg stosowanej co 6 tygodni. W ramieniu kontrolnym podawano niwolumab w dawce 480 mg co 4 tygodnie. Jak dotąd nie wykazano jednak poprawy RFS u chorych leczonych skojarzeniem niwolumabu z ipilimumabem w porównaniu z niwolumabem w monoterapii. Interesującym kierunkiem wydaje się wykorzystanie tego skojarzenia przed leczeniem chirurgicznym. W badaniu II fazy z randomizacją OpA-CIN-neo u chorych na czerniaka w III stopniu zaawansowania z co najmniej jednym makroskopowym przerzutem do węzłów chłonnych stosowano neoadiuwantowo niwolumab i ipilimumab. Chorzy byli przydzielani do jednej z trzech grup. W grupie A chorzy otrzymywali 2 cykle niwolumabu (1 mg/kg) z ipilimumabem (3 mg/kg) co 3 tygodnie, w grupie B chorzy otrzymywali 2 cykle niwolumabu (3 mg/kg) z ipilimumabem (1 mg/kg) co 3 tygodnie, w grupie C podawano 2 cykle ipilimumabu (3 mg/kg) co 3 tygodnie, a następnie 2 cykle niwolumabu (3 mg/kg) co 2 tygodnie. Działania niepożądane w stopniu 3.–4. obserwowano u 40% chorych w grupie A, 20% chorych w grupie B i 50% chorych w grupie C.

Tabela 2. Badania kliniczne III fazy z randomizacją nad uzupełniającą terapią anty-PD-1 u chorych na czerniaka

Badanie kliniczne	Stopień zaawansowania AJCC, edycja 7	Leki	Liczba chorych	3-letni RFS	HR
CheckMate-238 [23]	IIIB IIIC IV	Niwolumab 3 mg/kg co 2 tygodnie	453	58%	0,68 95% CI 0,56–0,82 p < 0,0001
		vs. Ipilimumab 10 mg/kg co 3 tygodnie, po 4 cyklach co 12 tygodni	453	45%	
EORTC 1325/ /KEYNOTE-054 [21]	IIIA (> 1 mm)	Pembrolizumab	514	64%	0,56
	IIIB IIIC	200 mg co 3 tygodnie vs.			95% CI 0,47–0,68 p < 0,001
	Bez przerzutów <i>in-transit</i>	Placebo	505	44%	

AJCC (American Joint Committee on Cancer) — Amerykański Wspólny Komitet ds. Raka; CI (confidence interval) — przedział ufności; HR (hazard ratio) — współczynnik hazardu; RFS (relapse-free survival) — czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby

Najlepsze radiologiczne ORR odnotowano w grupach A (63%) i B (57%). W grupie C, w której stosowano leczenie sekwencyjne, ORR wyniósł zaledwie 35%. Jeszcze bardziej interesujące spostrzeżenia dotyczyły materiału pooperacyjnego. W grupach A i B całkowitą odpowiedź patologiczną odnotowano odpowiednio u 80% i 77% chorych, a w grupie C u 65% [24].

Można się spodziewać, że dalsze badania nad terapiami neoadiuwantowymi będą źródłem wielu danych dotyczących zmian w mikrośrodkowisku guza, jakie zachodzą w trakcie leczenia przedoperacyjnego. Obecnie trwają liczne badania nad strategią neoadiuwantową u chorych na czerniaka, m.in. badanie II fazy z neo-/adiuwantowym niwolumabem w połączeniu z ipilimumabem lub relatlimabem (NCT02519322), badanie II fazy (NeoTrio) z neo-/adiuwantowym dabrafenibem i trametynibem i/lub pembrolizumabem (NCT02858921), badanie II fazy (Neo-ACTIVATE) z neo-/adiuwantowym wemurafenibem, kobimetynibem i atezolizumabem (NCT03554083), badanie II fazy (Neo PeLe) z neo-/adiuwantowym pembrolizumabem w połączeniu z lenwatynibem (NCT04207086), badanie II fazy z neo-/adiuwantowym pembrolizumabem w połączeniu z agonistą TLR9 u chorych z klinicznymi przerzutami do węzłów chłonnych (NCT03618641). Interesującym kierunkiem jest również indywidualizacja leczenia neoadiuwantowego z uwzględnieniem prawdopodobnych czynników predykcyjnych. Badanie DONIMI jest badaniem fazy Ib, w którym ocenia się skuteczność inhibitora deacetylazy histonowej (domatinostat) w połączeniu z niwolumabem i ipilimumabem u chorych z niską sygnaturą genu IFN- $\gamma$  (NCT04133948).

### Profil bezpieczeństwa immunoterapii

Działania niepożądane obserwowane w trakcie immunoterapii wiążą się z nadmierną aktywacją układu

immunologicznego. Ipilimumab wykazuje nieco inny profil bezpieczeństwa w porównaniu z przeciwciałami anty-PD-1. Do najczęstszych powikłań stosowania ipilimumabu należą powikłania skórne i zapalenie jelita grubego. Rzadziej obserwuje się zapalenie wątroby, zaburzenia endokrynologiczne i neuropatie. Nasilenie działań niepożądanych zależy od stosowanej dawki. W przypadku dawki 3 mg/kg działania niepożądane stwierdza się u około 60% chorych, w tym w stopniu 3.–4. u 10–20% chorych [2, 8]. Z kolei w przypadku dawki 10 mg/kg powikłania w stopniu 3.–4. dotyczą już 30% chorych [4].

W przypadku przeciwciał anty-PD-1 stosowanych w monoterapii działania niepożądane są mniej nasilone niż przy leczeniu ipilimumabem. W badaniu rejestracyjnym pembrolizumabu (KEYNOTE-006) działania niepożądane ogółem i w stopniu 3.–4. obserwowano — odpowiednio — u 80% i 17% chorych leczonych pembrolizumabem [7, 8]. Do najczęstszych objawów niepożądanych należały: zmęczenie (19–21%), biegunka (14–17%), wysypka (13–15%) i świąd skóry (14%). Spośród powikłań w stopniu 3.–4. najczęściej występowała biegunka (1,1–2,5%). Leczeniem o największej toksyczności jest skojarzenie niwolumabu z ipilimumabem. W badaniu CheckMate-067 działania niepożądane obserwowano u 95,5% chorych. Powikłania w stopniu 3.–4. odnotowano u 59% chorych otrzymujących skojarzenie niwolumabu z ipilimumabem [13]. Obserwacje te potwierdza również analiza danych pochodzących z badań faz I–III, obejmująca 448 chorych leczonych niwolumabem i ipilimumabem. Działania niepożądane odnotowano u ponad 90% chorych, w tym u 50% chorych były one w stopniu 3.–4. Do działań niepożądanych występujących u ponad 30% chorych należały: biegunka, wysypka, osłabienie i świąd skóry. Wśród najczęstszych działań niepożądanych w stopniu 3.–4. odnotowano biegunkę, zapalenie jelita grubego i wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych [25].

## Podsumowanie

W ciągu ostatniej dekady immunoterapia znacząco poprawiła rokowanie chorych na czerniaka. Dzięki lekom immunomodulującym u części chorych czerniak w stadium nieresekcyjnym stał się chorobą przewlekłą. Niezwykle istotne jest również obniżenie ryzyka nawrotu choroby u chorych leczonych uzupełniająco, dzięki czemu wielu pacjentom uda się uniknąć ostatniego stadium choroby nowotworowej. Immunoterapia jest leczeniem całkowicie odmiennym od stosowanych wcześniej leków cytostatycznych. Działania niepożądane o podłożu immunologicznym, które pojawiają się w trakcie terapii, wymagają zaś znajomości algorytmów postępowania i wielodyscyplinarnej współpracy. Jest to niezwykle istotne, gdyż wszystkie omówione zarejestrowane terapie są obecnie dostępne w Polsce w ramach programów lekowych Ministerstwa Zdrowia i mogą być stosowane w codziennej praktyce klinicznej.

## Konflikt interesów

Katarzyna Kozak — honoraria i granty podrózne od firm MSD, BMS, Pfizer, Novartis, Pierre Fabre, Sanofi.

## Piśmiennictwo

- Haanen JB, Robert C. Immune Checkpoint Inhibitors. *Prog Tumor Res.* 2015; 42: 55–66, doi: [10.1159/000437178](https://doi.org/10.1159/000437178), indexed in Pubmed: [26382943](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26382943/).
- Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med.* 2010; 363(13): 1290–1290, doi: [10.1056/nejmx100063](https://doi.org/10.1056/nejmx100063).
- 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](https://doi.org/10.1056/nejmoa1104621).
- Maio M, Lewis K, Demidov L, et al. BRIM8 Investigators. Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(5): 611–622, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30231-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30231-0), indexed in Pubmed: [28359784](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28359784/).
- Cybulska-Stopa B, Rogala P, Czarnecka AM, et al. Efficacy of ipilimumab after anti-PD-1 therapy in sequential treatment of metastatic melanoma patients - Real world evidence. *Adv Med Sci.* 2020; 65(2): 316–323, doi: [10.1016/j.advms.2020.05.005](https://doi.org/10.1016/j.advms.2020.05.005), indexed in Pubmed: [32554313](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32554313/).
- Silva IP, Ahmed T, Lo S, et al. Ipilimumab (IPI) alone or in combination with anti-PD-1 (IPI+PD1) in patients (pts) with metastatic melanoma (MM) resistant to PD1 monotherapy. *J Clin Oncol.* 2020; 38(15\_suppl): 10005–10005, doi: [10.1200/jco.2020.38.15\\_suppl.10005](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.10005).
- Robert C, Schachter J, Long G, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 372(26): 2521–2532, doi: [10.1056/nejmoa1503093](https://doi.org/10.1056/nejmoa1503093).
- 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).
- Weber J, D'Angelo S, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(4): 375–384, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)70076-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70076-8).
- Larkin J, Minor D, D'Angelo S, et al. Overall Survival in Patients With Advanced Melanoma Who Received Nivolumab Versus Investigator's Choice Chemotherapy in CheckMate 037: A Randomized, Controlled, Open-Label Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2018; 36(4): 383–390, doi: [10.1200/JCO.2016.71.8023](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.8023), indexed in Pubmed: [28671856](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28671856/).
- Robert C, Long G, Brady B, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *Lancet Oncol.* 2015; 372(4): 320–330, doi: [10.1056/nejmoa1412082](https://doi.org/10.1056/nejmoa1412082).
- 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30422243/).
- Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 373(13): 1270–1271, doi: [10.1056/nejmc1509660](https://doi.org/10.1056/nejmc1509660).
- Wolchok J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. CheckMate 067: 6.5-year outcomes in patients (pts) with advanced melanoma. *J Clin Oncol.* 2021; 39(15\_suppl): 9506–9506, doi: [10.1200/jco.2021.39.15\\_suppl.9506](https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.9506).
- Lipson EJ, et al. Relatlimab (RELA) plus nivolumab (NIVO) versus NIVO in first-line advanced melanoma: Primary phase III results from RELATIVITY-047 (CA224-047) Relatlimab (RELA) plus nivolumab (NIVO) versus NIVO in first-line advanced melanoma: Primary phase III results from RELATIVITY-047 (CA224-047). 2021.
- Chang A, Karnell L, Menck H. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma. *Cancer.* 1998; 83(8): 1664–1678, doi: [10.1002/\(sici\)1097-0142\(19981015\)83:8<1664::aid-cnrcr23>3.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19981015)83:8<1664::aid-cnrcr23>3.0.co;2-g).
- Hamid O, Robert C, Ribas A, et al. Antitumour activity of pembrolizumab in advanced mucosal melanoma: a post-hoc analysis of KEYNOTE-001, 002, 006. *Br J Cancer.* 2018; 119(6): 670–674, doi: [10.1038/s41416-018-0207-6](https://doi.org/10.1038/s41416-018-0207-6), indexed in Pubmed: [30202085](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30202085/).
- Shoushtari A, Wagstaff J, Ascierto P, et al. CheckMate 067: Long-term outcomes in patients with mucosal melanoma. *J Clin Oncol.* 2020; 38(15\_suppl): 10019–10019, doi: [10.1200/jco.2020.38.15\\_suppl.10019](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.10019).
- Tetrycz P, Czarnecka AM, Indini A, et al. Multimodal Treatment of Advanced Mucosal Melanoma in the Era of Modern Immunotherapy. *Cancers (Basel).* 2020; 12(11), doi: [10.3390/cancers12113131](https://doi.org/10.3390/cancers12113131), indexed in Pubmed: [33114734](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33114734/).
- Eggermont A, Blank C, Mandala M, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 2018; 378(19): 1789–1801, doi: [10.1056/nejmoa1802357](https://doi.org/10.1056/nejmoa1802357).
- Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Longer Follow-Up Confirms Recurrence-Free Survival Benefit of Adjuvant Pembrolizumab in High-Risk Stage III Melanoma: Updated Results From the EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 Trial. *J Clin Oncol.* 2020; 38(33): 3925–3936, doi: [10.1200/JCO.20.02110](https://doi.org/10.1200/JCO.20.02110), indexed in Pubmed: [32946353](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32946353/).
- Weber J, Mandala M, Vecchio MD, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med.* 2017; 377(19): 1824–1835, doi: [10.1056/nejmoa1709030](https://doi.org/10.1056/nejmoa1709030).
- Ascierto P, Vecchio MD, Mandalá M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB–C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21(11): 1465–1477, doi: [10.1016/S1470-2045\(20\)30494-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30494-0).
- Rozeman E, Menzies A, Akkooi Av, et al. Identification of the optimal combination dosing schedule of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma (OpACIN-neo): a multicentre, phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20(7): 948–960, doi: [10.1016/S1470-2045\(19\)30151-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30151-2).
- Sznol M, Ferrucci PF, Hogg D, et al. Pooled Analysis Safety Profile of Nivolumab and Ipilimumab Combination Therapy in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol.* 2017; 35(34): 3815–3822, doi: [10.1200/JCO.2016.72.1167](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.72.1167), indexed in Pubmed: [28915085](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28915085/).