

Piotr Rutkowski

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

Wstęp

Rozwój immunoterapii z wprowadzeniem do codziennej praktyki klinicznej inhibitorów punktów kontroli odpowiedzi odpornościowej całkowicie zmienił strategię postępowania terapeutycznego najpierw u chorych na czerniaka, a następnie inne nowotwory złośliwe skóry (raki). Jest to grupa nowotworów, która ze względu na mechanizm rozwoju związany głównie z nadmierną ekspozycją na promieniowanie ultrafioletowe, charakteryzuje się wysokim obciążeniem mutacyjnym (TMB, *tumor mutational burden*) [1] i w związku z tym — podatnością na immunoterapię. Dwa najważniejsze punkty kontrolne, które zostały do tej pory najlepiej zbadane to antygen CTLA-4 (*cytotoxic T cell antigen 4*) i PD-1 (*programmed cell death protein 1*). Antygen CTLA-4 występuje na powierzchni limfocytów T regulatorowych oraz efektorowych i jego rolą jest regulacja aktywacji tych komórek układu odpornościowego. W wyniku jego nadmiernej ekspresji hamowana jest aktywacja immunologicznej odpowiedzi przeciwnowotworowej. Z kolei cząsteczka PD-1, 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 [2]. Stwierdzono, że poprzez blokadę CTLA-4 i PD-1 można aktywować przeciwnowotworową odpowiedź immunologiczną. Przeciwciała anti-CTLA4 (ipilimumab) i przeciwciała anti-PD1 (niwolumab i pembrolizumab) początkowo były stosowane u chorych na zaawansowanego czerniaka, później immunoterapię zaczęto wprowadzać jako leczenie uzupełniające (adjuwantowe) po leczeniu chirurgicznym, a obecnie trwają badania nad ich zastosowaniem w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym). W pracy dr n. med. Katarzyny Kozak przedstawiono obecną rolę immunoterapii w leczeniu chorych na czerniaka i dalsze kierunki rozwoju badań. Z kolei dr n. med. Monika Dudzisz-Śledź przedstawiła współczesne zastosowanie immunoterapii w leczeniu chorych na najczęstsze nowotwory u osób o jasnym kolorze skóry — raki skóry. Inhibitory punktów kontrolnych znalazły już zastosowanie w leczeniu tych chorób. Obecnie w Unii Europejskiej zarejestrowane leki z grupy inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego stosowane są do leczenia chorych na raka kolczystokomórkowego (SCC, *cutaneous squamous cell cancer*) (cemiplimab), raka z komórek Merkla (MCC, *Merkel cell carcinoma*) (awelumab) oraz raka podstawnocomórkowego po niepowodzeniu terapii inhibitorami hedgehog (cemiplimab) [3], w USA dodatkową rejestrację posiada pembrolizumab do leczenia chorych na MCC i SCC. Profesor Kamila Wojas-Krawczyk i Paweł Krawczyk omówili aspekty kojarzenia leków o działaniu immunoterapeutycznym — częściowo takie terapie skojarzone są już stosowane w praktyce klinicznej (np. ipilimumab z niwolumabem), a część (jak niwolumab z przeciwciałem anti-LAG3 — relitlimabem) daje bardzo obiecujące efekty w badaniach klinicznych.

Piśmiennictwo

1. Chan TA, Yarchoan M, Jaffee E, et al. Development of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: utility for the oncology clinic. *Ann Oncol.* 2019; 30(1): 44–56, doi: [10.1093/annonc/mdy495](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy495), indexed in Pubmed: [30395155](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30395155/).
2. 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/).
3. Rutkowski P, Mandalà M. New Therapies in Advanced Cutaneous Malignancies. Springer. 2021, doi: [10.1007/978-3-030-64009-5](https://doi.org/10.1007/978-3-030-64009-5).