

CZASOPISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA ONKOLOGII KLINICZNEJ



# Onkologia

W PRAKTYCE KLINICZNEJ  
— EDUKACJA

ISSN 2450-1646  
e-ISSN 2450-6567

2021, tom 7, numer 5



*Kamila Wojas-Krawczyk*

## **Podstawy immunoterapii raka płuca**

The principles of immunotherapy in lung cancer

*Adam Płuzański*

## **Immunoterapia niedrobnokomórkowego raka płuca w monoterapii**

Immunotherapy in non-small cell lung cancer — monotherapy

*Magdalena Knetki-Wróblewska*

## **Immunoterapia niedrobnokomórkowego raka płuca w połączeniu z chemioterapią**

Immune checkpoint inhibitors and chemotherapy in NSCLC

*Piotr Jaśkiewicz, Marta Olszyna-Serementa*

## **Radiochemioterapia niedrobnokomórkowego raka płuca w skojarzeniu z immunoterapią**

Non-small-cell lung cancer radiochemotherapy with immunotherapy as a consolidation treatment — State of Art

*Maciej Głogowski*

## **Leczenie chirurgiczne niedrobnokomórkowego raka płuca w skojarzeniu z immunoterapią**

Surgery with neoadjuvant and adjuvant immunotherapy in non-small-cell lung cancer

*Dariusz M. Kowalski, Paweł Krawczyk*

## **Chemoimmunoterapia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozsiewu**

Chemoimmunotherapy for the treatment of extensive-stage small cell lung cancer

*Paweł Krawczyk*

## **Molekularne prognostyczne i predykcyjne czynniki kwalifikacji chorych do immunoterapii**

Prognostic and predictive molecular factors in qualification of patients to immunotherapy

*Magdalena Knetki-Wróblewska*

## **Kliniczne prognostyczne i predykcyjne czynniki kwalifikacji do immunoterapii**

Clinical prognostic and predictive factors for immunotherapy

*Marta Olszyna-Serementa, Piotr Jaśkiewicz*

## **Radiochemioterapia w skojarzeniu z immunoterapią — opis przypadku chorego z niedrobnokomórkowym rakiem płuca**

Non-small-cell lung cancer concomitant radiochemotherapy with immunotherapy as consolidation treatment — a case report

*Sylvia Tabor*

## **Immunoterapia w pierwszej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca — opis przypadku**

First line immunotherapy for non-small cell lung cancer — case report



# ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ — EDUKACJA

Dwumiesięcznik Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

[www.journals.viamedica.pl/onkologia\\_w\\_praktyce\\_klin\\_edu](http://www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu)

## Redaktor Naczelny

prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski

## Zastępcy Redaktora Naczelnego

prof. dr hab. n. med. Andrzej Kawecki  
dr hab. med. n. Tomasz Kubiakowski, prof. CMKP  
prof. dr hab. n. med. Piotr Potemski  
prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski  
prof. dr hab. n. med. Piotr Wysocki

## Rada Naukowa

dr Edita Baltruskeviciene (Vilnius, Lithuania)  
prof. Tomasz M. Beer (Portland, USA)  
prof. Bartosz Chmielowski (Los Angeles, USA)  
dr hab. n. med. Anna M. Czarnecka  
dr n. med. Rafał Czyżykowski  
dr hab. n. med. Joanna Didkowska  
prof. dr hab. n. med. Renata Duchnowska  
dr Rick Haas (Leiden, The Netherlands)  
dr n. med. Beata Jagielska  
dr n. med. Jerzy Jarosz  
prof. dr hab. n. med. Jacek Jassem  
prof. dr hab. n. med. Arkadiusz Jeziorski  
dr hab. n. med. Ewa Kalinka  
prof. dr hab. n. med. Radziśław Kordek  
lek. Łukasz Kwinta

dr hab. n. med. Maria Litwiniuk  
dr n. med. Aleksandra Łacko  
dr hab. n. med. Iwona Ługowska, prof. NIO-PIB  
prof. Ruggero De Maria (Rome, Italy)  
dr Mario Mandala (Bergamo, Italy)  
dr hab. n. med. Radosław Mądry  
dr n. med. Janusz Meder  
dr hab. n. med. Sergiusz Nawrocki  
prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Olszewski  
dr n. med. Adam Płużański  
prof. dr hab. n. med. Maria Podolak-Dawidziak  
dr hab. n. med. Barbara Radecka  
prof. dr hab. n. med. Tadeusz Robak  
prof. dr hab. n. med. Kazimierz Roszkowski  
prof. dr hab. n. med. Janusz Siedlecki  
prof. dr hab. n. med. Ewa Sierko  
dr Silvia Stacchiotti (Milan, Italy)  
dr Ryszard Szydło (London, UK)  
prof. dr hab. n. med. Jerzy Walecki  
prof. dr hab. n. med. Jan Walewski  
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Warzocha  
prof. dr hab. n. med. Marek Wojtukiewicz  
dr Agnieszka Wozniak (Leuven, Belgium)  
prof. Christoph Zielinski (Vienna, Austria)

## Redaktor Prowadzący

Aleksandra Cielecka

Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami Redakcji

**Onkologia w Praktyce Klinicznej — Edukacja** (ISSN 2450-1646, e-ISSN 2450-6567) jest czasopismem wydawanym 6 razy w roku przez:

VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.  
ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk  
Tel.: (58) 320 94 94, faks: (58) 320 94 60  
e-mail: [redakcja@viamedica.pl](mailto:redakcja@viamedica.pl),  
<http://www.viamedica.pl>, [wap.viamedica.pl](http://wap.viamedica.pl)



20-0826.004.001

## Adres Redakcji

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej  
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie  
— Państwowy Instytut Badawczy  
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa  
Tel.: (22) 546 21 69  
e-mail: [sekretariat4@pib-nio.pl](mailto:sekretariat4@pib-nio.pl)

## Prenumerata

Cena prenumeraty elektronicznej wynosi 75 zł dla odbiorców indywidualnych, natomiast dla instytucji wynosi 150 zł.

Wpłaty, z czytelnym adresem, należy przysyłać na konto:

VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k., Bank BGŻ BNP Paribas SA  
24 1600 1303 0004 1007 1035 9150

Zamówienia drogą elektroniczną: [www.journals.viamedica.pl/onkologia\\_w\\_praktyce\\_klin\\_edu](http://www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu)

**Reklamy:** należy kontaktować się z wydawnictwem Via Medica; [dsk@viamedica.pl](mailto:dsk@viamedica.pl)

**Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam.**

Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce. Żaden fragment tego czasopisma zarówno tekstu, jak i grafiki nie może być wykorzystywany w jakiegokolwiek formie. W szczególności zabronione jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny, a także utrwalanie w jakiegokolwiek postaci, przechowywanie w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie, czy to w formie elektronicznej, mechanicznej czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrań, skanów bądź w jakikolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe prawo autorskie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ścigane pod sankcją karną.

Nota prawna: [https://journals.viamedica.pl/onkologia\\_w\\_praktyce\\_klin\\_edu/about/legalNote](https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/about/legalNote)

Zasady edycji i informacje dla autorów: wszelkie informacje dotyczące zakresu tematycznego pisma, zasad deponowania prac, przebiegu procesu recenzji i publikacji tekstów zamieszczono na stronie internetowej [https://journals.viamedica.pl/onkologia\\_w\\_praktyce\\_klin\\_edu](https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu)



Copyright © 2021 Via Medica



# ONKOLOGIA

## W PRAKTYCE KLINICZNEJ

### — EDUKACJA

Dwumiesięcznik Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

[www.journals.viamedica.pl/onkologia\\_w\\_praktyce\\_klin\\_edu](http://www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu)

2021, tom 7, nr 5

#### WSTĘP

Ewa Kalinka ..... 272

#### Rak płuca ..... 273

##### WSTĘP

Dariusz M. Kowalski, Maciej Krzakowski ..... 274

#### PRACE PRZEGLĄDOWE

##### Podstawy immunoterapii raka płuca

The principles of immunotherapy in lung cancer

Kamila Wojaś-Krawczyk ..... 275

##### Immunoterapia niedrobnokomórkowego raka płuca w monoterapii

Immunotherapy in non-small cell lung cancer — monotherapy

Adam Płuzański ..... 280

##### Immunoterapia niedrobnokomórkowego raka płuca w połączeniu z chemioterapią

Immune checkpoint inhibitors and chemotherapy in NSCLC

Magdalena Knetki-Wróblewska ..... 283

##### Radiochemioterapia niedrobnokomórkowego raka płuca w skojarzeniu z immunoterapią

Non-small-cell lung cancer radiochemotherapy with immunotherapy as a consolidation treatment  
— State of Art

Piotr Jaśkiewicz, Marta Olszyna-Serementa ..... 288

##### Leczenie chirurgiczne niedrobnokomórkowego raka płuca w skojarzeniu z immunoterapią

Surgery with neoadjuvant and adjuvant immunotherapy in non-small-cell lung cancer

Maciej Głogowski ..... 291

##### Chemoimmunoterapia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozsiewu

Chemoimmunotherapy for the treatment of extensive-stage small cell lung cancer

Dariusz M. Kowalski, Paweł Krawczyk ..... 294

##### Molekularne prognostyczne i predykcyjne czynniki kwalifikacji chorych do immunoterapii

Prognostic and predictive molecular factors in qualification of patients to immunotherapy

Paweł Krawczyk ..... 297

##### Kliniczne prognostyczne i predykcyjne czynniki kwalifikacji do immunoterapii

Clinical prognostic and predictive factors for immunotherapy

Magdalena Knetki-Wróblewska ..... 301

#### OPISY PRZYPADKÓW

##### Radiochemioterapia w skojarzeniu z immunoterapią — opis przypadku chorego z niedrobnokomórkowym rakiem płuca

Non-small-cell lung cancer concomitant radiochemotherapy with immunotherapy as consolidation treatment — a case report

Marta Olszyna-Serementa, Piotr Jaśkiewicz ..... 307

## **Immunoterapia w pierwszej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca**

First line immunotherapy for non-small cell lung cancer — case report

Sylwia Tabor ..... 311

## **Immunoterapia w drugiej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca**

Second line immunocompetent drugs treatment of non-small cell lung cancer — case report

Kinga Winiarczyk ..... 314

## **Czerniak i nowotwory skóry ..... 317**

### **WSTĘP**

Piotr Rutkowski ..... 318

### **PRACE PRZEGLĄDOWE**

## **Immunoterapia w leczeniu chorych na niebarwnikowe nowotwory skóry**

Immunotherapy in the treatment of patients with non-melanoma skin cancer

Monika Dudzisz-Śledź, Piotr Rutkowski ..... 319

## **Kojarzenie leków z grupy immunoterapii — skutki biologiczne i potencjalne korzyści**

Combining different immunotherapy' drugs — biological effects and potential benefits

Kamila Wojas-Krawczyk, Paweł Krawczyk ..... 331

## **Czerniak skóry i błon śluzowych**

Cutaneous and mucosal melanoma

Katarzyna Kozak ..... 339

# **Nagroda imienia Profesora Krzysztofa Krzemienieckiego za najlepszy opis przypadku**

## **Regulamin konkursu**

Niniejszy regulamin określa zasady i tryb przeprowadzania VI Edycji Konkursu im. Prof. Krzysztofa Krzemienieckiego na najciekawszą pracę kazuistyczną (opis przypadku) opublikowaną w czasopiśmie „Oncology in Clinical Practice” (OCP).

1. Celem konkursu jest zachęcenie lekarzy klinicystów do publikowania opisów przypadków, z którymi spotkali się w trakcie swojej praktyki.
2. Do konkursu zostaną zakwalifikowane prace, które zostały zdeponowane między 1 czerwca 2021 a 31 maja 2022 roku.
3. Prace powinny zostać przygotowane zgodnie z wytycznymi czasopisma oraz zdeponowane poprzez system obsługi manuskryptów znajdujący się na stronie czasopisma: [https://journals.viamedica.pl/oncology\\_in\\_clinical\\_practice](https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice).
4. Wszystkie zdeponowane manuskrypty przejdą proces recenzji, a autorzy zostaną powiadomieni o ich akceptacji do publikacji w OCP. Zaakceptowane manuskrypty zostaną ocenione przez komisję konkursową pod względem ich znaczenia praktycznego, oryginalności, zastosowania oraz rozwiązania zaistniałego problemu.
5. Pierwszy autor zwycięskiej pracy otrzyma nagrodę pieniężną w wysokości 1000 EURO (brutto).
6. Wyniki konkursu zostaną ogłoszone podczas XXV Kongresu Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej oraz na stronie internetowej czasopisma.
7. Zwycięzca zostanie poinformowany drogą elektroniczną.
8. Komisja konkursowa może wykluczyć z konkursu manuskrypty w przypadku wykrycia konfliktu interesów lub poprosi autorów o stosowne wyjaśnienia.
9. Sponsor nie będzie brał udziału w ocenie i wyborze zwycięskiej pracy.
10. Wypłata kwoty nagrody będzie realizowana poprzez zawarcie z twórcą umowy przeniesienia majątkowych praw autorskich do dzieła.
11. Niniejszy regulamin jest jedynym i wyłącznym dokumentem określającym zasady i warunki prowadzenia konkursu. We wszystkich sprawach nieuregulowanych regulaminem decyzje podejmuje organizator konkursu.

Organizator konkursu:

VM Media sp. z o.o. VM Group sp. k. z siedzibą w Gdańsku (80-180), przy ulicy Świętokrzyskiej 73, wpisaną do rejestru przedsiębiorców prowadzonego przez Sąd Rejonowy Gdańsk-Północ, VII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego pod numerem 0000266430, REGON 192972553 oraz NIP 583-28-39-187.

**Patronat**  **NOVARTIS**



# **Immunoterapia**

**pod redakcją Ewy Kalinki**

## Wstęp

### Szanowni Państwo, Drodzy Koledzy,

mam przyjemność przedstawić Państwu numer specjalny czasopisma, poświęcony postępom w leczeniu raka płuca oraz nowotworów skóry i błon śluzowych z zastosowaniem immunoterapii. Autorami znakomitej jakości prac przeglądowo-poglądowych i opisów przypadków zgodzili się zostać polscy liderzy i ich współpracownicy. Z tego właśnie powodu jestem pewna, że oddaję w Państwa ręce najbardziej aktualne dane dotyczące powyższej tematyki. Postęp, jaki ciągle dokonuje się na naszych oczach, pozwala nam leczyć naszych chorych coraz skuteczniej i bezpieczniej, a samym pacjentom pozwala cieszyć się coraz dłuższym życiem z zachowaniem coraz lepszej jego jakości.

Część opisanych na łamach bieżącego numeru metod leczenia już jest finansowana w Polsce w ramach programów lekowych. Pozostaje nam mieć nadzieję, że kolejne rozszerzenie możliwości terapeutycznych chorych na raka płuca i nowotwory skóry jest kwestią bliskiej przyszłości. Jednak już dziś powinniśmy wiedzieć, które z nowych metod czy schematów leczenia mają dowody swojej skuteczności i bezpieczeństwa najwyższej jakości.

Zachęcam Państwa już teraz do gromadzenia ciekawych danych i opisów przypadków, które — jak mam nadzieję — pozwolą nam wspólnie wypełnić kolejne numery najważniejszego czasopisma dla onkologów klinicznych w Polsce.

Życzę owocnej lektury  
dr hab. n. med. Ewa Kalinka

# **Rak płuca**

**Dariusz M. Kowalski, Maciej Krzakowski**

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

## Wstęp

### Szanowni Państwo!

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) obok czerniaków skóry jest modelowym przykładem postępu, który dokonał się w leczeniu onkologicznym. Przez wiele, wiele lat NDRP uznawany był za chorobę praktycznie nieuleczalną. Dopiero postęp w biologii molekularnej i immunologii doprowadził do pojawienia się dwóch nowych klas leków innowacyjnych: ukierunkowanych molekularnie i immunoterapii. Stały się one podstawą rewolucji w leczeniu NDRP, a teraz również w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca (DRP). Immunoterapia pozwoliła uzyskać mediany czasu przeżycia i odsetek przeżyć 2-, 3- i 5-letnich nieopisywane dotąd nawet jako *Case Reports*. Obecnie immunoterapia jest jedną z podstawowych metod leczenia NDRP i DRP. W Polsce leki z tej grupy terapeutycznej dostępne są w ramach Programu Lekowego Leczenia Raka Płuca. Mogą być one stosowane w monoterapii i w połączeniu z chemioterapią, w pierwszej oraz drugiej linii leczenia. Rewolucyjną zmianą jest również możliwość zastosowania jednego z nich już nie tylko jako leczenia paliatywnego, ale jako elementu terapii radykalnej — jako leczenie konsolidujące po jednoczesnej radiochemioterapii NDRP.

Oddajemy w Państwa ręce publikację będącą przeglądem aktualnych możliwości zastosowania immunoterapii w NDRP i DRP. Jest ona uzupełniona o arcyciekawe opisy przypadków klinicznych.

Zachęcamy do lektury!

**Kamila Wojas-Krawczyk**

Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

# Podstawy immunoterapii raka płuca

The principles of immunotherapy in lung cancer

## Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Kamila Wojas-Krawczyk  
Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii  
i Alergologii

Uniwersytet Medyczny w Lublinie  
ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin  
e-mail: kamilawojas@wp.pl

## STRESZCZENIE

Immunoterapia to jedna z metod leczenia chorób nowotworowych, w której modyfikowana, wzmacniana lub pobudzana jest aktywność układu immunologicznego wobec komórek nowotworowych. Immunoterapia daje duże nadzieje na poprawę jakości życia chorych oraz na kontrolę, a nawet na remisję choroby nowotworowej. Dzisiejszy postęp metod immunoterapii wynika z dokładnego poznania podstawowych mechanizmów funkcjonowania układu immunologicznego, wzbudzania swoistej odpowiedzi immunologicznej oraz interakcji zachodzących pomiędzy układem immunologicznym a rozwijającym się nowotworem. W chwili obecnej najbardziej obiecującą metodą immunoterapii jest zastosowanie przeciwciał przeciwko immunologicznym punktom kontroli, które są cząsteczkami kluczowymi dla właściwego funkcjonowania układu immunologicznego, a ich obecność dotyczy większości komórek. W kontekście potrzeb układu immunologicznego (aktywacji lub wygaszenia odpowiedzi immunologicznej), możemy wyróżnić dwa typy tych cząsteczek: 1) cząsteczki odpowiedzialne za przekazanie sygnału aktywującego limfocyty: CD28, CD27, OX40, CD137, GITR. Pobudzenie ich zwiększa proliferację limfocytów, ich różnicowanie i aktywację oraz pozytywnie stymuluje rozwój odpowiedzi immunologicznej; 2) cząsteczki odpowiedzialne za przekazanie sygnału hamującego limfocyt, do których należą cząsteczki: CTLA-4, PD-1, ICOS, LAG-3, TIM-3. Pobudzenie ich prowadzi do funkcjonalnego wyczerpania limfocytów, do wyhamowania odpowiedzi immunologicznej i do powstania immunosupresji.

Koncepcja immunoterapii z wykorzystaniem przeciwciał przeciw immunologicznym punktom kontrolnym polega na zablokowaniu „ujemnych” punktów kontroli, a tym samym odwróceniu anergii limfocytów T w mikrośrodowisku guza oraz tkankach obwodowych. Wiedza na temat sposobów działania immunoterapii jest niezmiernie ważna, gdyż pozwala na zrozumienie mechanizmów powstawania skutków ubocznych terapii oraz pojawienia się oporności na zastosowane leczenie, co wymaga od klinicysty odmiennego podejścia do takich chorych.

**Słowa kluczowe:** immunoterapia, cząsteczki immunologicznych punktów kontroli, tkanka nowotworowa

## ABSTRACT

Immunotherapy is one of the cancer treatment method in which the activity of the immune system against cancer cells is modified, enhanced or stimulated by immunotherapeutics. Immunotherapy offers high hopes for improving the quality of patients' life and for control and even remission of the cancer. Today's advances in immunotherapy methods result from a thorough understanding of the basic mechanisms of the immune system functioning, induction of specific immune responses and interactions between the immune system and the cancer. Nowadays, the most promising immunotherapy's method is the use of antibodies against immune checkpoints, which are key molecules for the proper immune system functioning. In the context of the activation or inhibition immune system's activity, we can distinguish two types of these molecules:

1) molecules which are responsible for activating signal: CD28, CD27, OX40, CD137, GITR. Their stimulation increases lymphocytes' proliferation, their differentiation and activation, and positively stimulates the immune response development; 2) molecules responsible for inhibiting signal: CTLA-4, PD-1, ICOS, LAG-3, TIM-3. Their stimulation leads to functional depletion of lymphocytes, inhibition of the immune response and the development of immunosuppression. The concept of immunotherapy with antibodies against immune checkpoints is focused to block the "negative" checkpoints, thus reversing the anergy of T lymphocytes in the tumor microenvironment and in peripheral tissues. The basic knowledge on how immunotherapy works on the immune system is extremely important. It allows clinicians understand the mechanisms of immunotherapy side effects and the emergence of resistance, which often requires a different approach.

**Key words:** immunotherapy, immune checkpoint molecules, cancer tissue

## Wprowadzenie do immunoterapii chorób nowotworowych

Immunoterapia to jedna z metod leczenia chorób nowotworowych, w której modyfikowana, wzmacniana lub pobudzana jest aktywność układu immunologicznego wobec komórek nowotworowych. W wielu badaniach klinicznych udowodniono, że wykorzystanie immunoterapii daje duże nadzieje na poprawę jakości życia chorych oraz na kontrolę, a nawet na długotrwałą remisję choroby nowotworowej. Dzisiejszy postęp metod immunoterapii wynika z dokładnego poznania podstawowych mechanizmów funkcjonowania układu immunologicznego, wzbudzania swoistej odpowiedzi immunologicznej oraz interakcji zachodzących między układem immunologicznym a rozwijającym się nowotworem. Współczesny podział metod immunoterapii skoncentrowany jest na dwóch elementach [1–6]:

1. oddziaływaniu na układ immunologiczny i wzmocnieniu jego funkcji (**immunoterapia czynna**): w sposób antygenowo zależny (np. szczepionki antygenowe czy transfer uwrażliwionych *in vitro* komórek prezentujących antygen) lub w sposób niezależny od antygeny (modulacja funkcji limfocytów T przez przeciwciała monoklonalne lub nieswoiste pobudzenie funkcji komórek immunologicznych przez podawanie cytokin);
2. oddziaływanie bezpośrednio na komórki nowotworowe przez specyficzne przeciwciała blokujące strategiczne dla nowotworu receptory (**immunoterapia bierna**) lub podawanie uwrażliwionych komórek układu immunologicznego (**immunoterapia adoptywna**), np. limfocytów T z chimerycznymi receptorami antygenów nowotworowych (CAR-T, *chimeric antigen receptor*).

Obecnie najbardziej obiecującą metodą immunoterapii jest zastosowanie przeciwciał przeciwko immunologicznym punktom kontroli, które są cząsteczkami kluczowymi dla właściwego funkcjonowania układu immunologicznego, a ich obecność dotyczy większości komórek [7, 8]. Najważniejsze z tych cząsteczek to: CTLA-4 (*cytotoxic T cell antigen 4*, CD152), cząsteczka programowanej śmierci 1 — PD-1 (*programmed death receptor 1*, CD279) oraz ligand dla cząsteczki programowanej śmierci 1 — PD-L1 (*programmed death ligand 1*, CD274). Wszystkie wymienione molekuly w oddziaływaniu ze swoistymi ligandami mają silne właściwości wygaszania aktywności komórek immunologicznych [7–9]. Cząsteczki te znajdują się zarówno na limfocytach T cytotoksycznych, biorących bezpośredni udział w niszczeniu nowotworu, na limfocytach regulatorowych, które mają za zadanie regulować nasilenie aktywności układu immunologicznego, oraz na powierzchni komórek prezentujących antygen, które są pierwszym ogniwem do wzbudzenia swoistej odpowiedzi immunologicznej. Natomiast na powierzchni komórek nowotworowych

obserwowana jest obecność tylko PD-L1. Dzięki tej cząsteczce komórki nowotworowe potrafią skutecznie wyhamować aktywność przeciwnowotworową układu immunologicznego. Współczesna immunoterapia opiera się na zablokowaniu opisanych wyżej cząsteczek swoistymi przeciwciałami monoklonalnymi, tak aby zahamować ich negatywny wpływ na aktywność przeciwnowotworową układu immunologicznego [10, 11].

## Mechanizm wzbudzenia swoistej odpowiedzi immunologicznej i miejsce cząsteczek immunologicznych punktów kontroli

W momencie pojawienia się obcego antygeny w organizmie układ immunologiczny będzie starał się go wyeliminować. Pierwszą linią obrony są komórki (m.in. neutrofile, makrofagi tkankowe, granulocyty oraz komórki naturalnej cytotoksyczności — NK, *natural killers*) wytwarzające specyficzne chemokiny i cytokiny, które oddziałują toksycznie bezpośrednio na nieprawidłowe komórki oraz wpływają stymulująco na pozostałe elementy układu immunologicznego, biorące udział w reakcji zapalnej [1, 5]. Aktywacja mechanizmów **odpowiedzi nieswoistej** przyczynia się do uwolnienia antygenów z komórek. W tym miejscu rozpoczyna się etap aktywacji immunologicznej **odpowiedzi swoistej**, czyli skierowanej przeciwko konkretnemu antygenowi. Profesjonalne komórki prezentujące antygen (APCs, *antigen presenting cells*) — monocyty, limfocyty B i komórki dendrytyczne — po sfagocytowaniu antygeny wędrują drogą naczyń limfatycznych do obwodowych węzłów chłonnych, gdzie rozpoczyna się etap właściwej stymulacji limfocytów T, tak zwane wytworzenie synapsy immunologicznej, czyli interakcji receptorowych między komórką prezentującą antygen a pobudzonym limfocytem T. Niezbędne jest zaistnienie dwóch interakcji receptorowych. Pierwszym sygnałem jest rozpoznanie antygeny prezentowanego przez cząsteczki zgodności tkankowej I lub II klasy (MHC klasy I lub II) na powierzchni APCs przez receptor limfocytów T (TCR, *T-cell receptor*). Drugim sygnałem jest interakcja cząsteczek kostymulujących B7-1 i B7-2 (CD80 i CD86) na powierzchni APCs z cząsteczką CD28 na powierzchni limfocytu [1, 5]. Interakcja ta jest dodatkowo modulowana przez cytokiny obecne w mikrośrodowisku reakcji. Faza pobudzenia aktywności limfocytów T w węzłach chłonnych nazywana jest również fazą aktywacji lub indukcji (*priming phase*), gdyż to tutaj dochodzi do uwrażliwienia limfocytów T na antygen nowotworowy [1, 5, 8, 12].

Aktywowane swoście w węzle chłonnym limfocyty wędrują drogą naczyń krwionośnych lub limfatycznych do miejsca toczącego się procesu zapalnego (lub

nowotworowego), gdzie powinny rozpoznać antygeny, przeciwko którym została wzbudzona ich aktywność. Dalszy proces niszczenia nieprawidłowych komórek może przebiegać dwutorowo. W przypadku aktywacji limfocytów T cytotoksycznych rozpoznają one specyficzne antygeny komórek docelowych, dochodzi do uwolnienia cytotoksycznych białek, które indukują apoptozę w komórce nowotworowej, doprowadzają do jej śmierci. Natomiast aktywność limfocytów T pomocniczych polega na „udzieleniu wsparcia” innym komórkom zaangażowanym w odpowiedź immunologiczną przez wytworzenie odpowiednich cytokin, na przykład interleukiny 2 (IL-2, *interleukin 2*), IL-12, interferonu  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ , *interferon  $\gamma$* ), które stymulują limfocyty T cytotoksyczne lub IL-4 i IL-5, które stymulują limfocyty B do produkcji specyficznych przeciwciał. Faza zniszczenia komórek nowotworowych przez limfocyty T nazywana jest również fazą efektorową lub wykonawczą odpowiedzi immunologicznej [1, 5, 8, 12].

Na powierzchni wszystkich komórek układu immunologicznego znajdują się cząsteczki regulujące ich aktywność, których stymulacja powoduje pobudzenie komórki lub wyhamowanie jej aktywności. Ponieważ to limfocyty T są główną grupą komórek odpowiedzialnych za przebieg odpowiedzi immunologicznej, najłatwiej jest scharakteryzować immunologiczne punkty kontroli obecne na ich powierzchni [1, 3, 8]. W kontekście potrzeb układu immunologicznego (aktywacji lub wygaszenia odpowiedzi immunologicznej), można wyróżnić dwa typy tych cząsteczek:

1. cząsteczki odpowiedzialne za przekazanie sygnału aktywującego limfocyt: CD28, CD27, OX40, CD137, GITR (*glucocorticoid-induced TNF receptor*). Pobudzenie tych cząsteczek zwiększa proliferację, różnicowanie i aktywację limfocytów oraz stymuluje rozwój odpowiedzi immunologicznej;
2. cząsteczki odpowiedzialne za przekazanie sygnału hamującego limfocyt, do których należą cząsteczki: CTLA-4, PD-1, ICOS (*inducible T-cell costimulator*), LAG-3 (*lymphocyte-activation gene 3*), TIM-3 (*T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3*). Pobudzenie ich prowadzi do funkcjonalnego wyczerpania limfocytów, do wyhamowania odpowiedzi immunologicznej i do powstania immunosupresji.

### Cząsteczka CTLA-4

Cząsteczka CTLA-4 (CD152), czyli proteina 4 związana z limfocytami cytotoksycznymi, to jeden z najlepiej poznanych negatywnych regulatorów funkcji limfocytów T [13–15]. Cząsteczka ta posiada wysoką zdolność do konkutowania z receptorem CD28 o wiązanie z cząsteczkami kostymulującymi CD80 i CD86 na

powierzchni APCs, a wypierając receptor CD28 z tego wiązania, przewodzi sygnał hamujący aktywację limfocytów. Ponadto, wysoka ekspresja cząsteczki CTLA-4 na limfocytach indukuje ekspresję wewnątrzkomórkowego białka FoxP3, które doprowadza do przeprogramowania funkcjonalnego limfocytów T pomocniczych w kierunku limfocytów T regulatorowych, mających silne właściwości immunosupresyjne [13–15].

Postuluje się, że główna hamująca aktywność cząsteczki CTLA-4 ma miejsce w węźle chłonnym, w fazie indukcji odpowiedzi immunologicznej. Założenie to leży u podstaw fizjologicznych mechanizmów regulujących autoreaktywność limfocytów T. Zablockowanie aktywności cząsteczki CTLA-4 przez specyficzne przeciwciała doprowadza do nasilenia aktywności limfocytów T głównie w tkankach obwodowych i zniesienia hamującego wpływu limfocytów T regulatorowych na układ immunologiczny [9, 13–15].

### Cząsteczka PD-1

PD-1 (CD279), czyli cząsteczka programowanej śmierci komórki typu 1, występuje na powierzchni wielu komórek, w tym przede wszystkim konstytutywnie na limfocytach T, komórkach NK i nieaktywnych limfocytach B [16–18]. W momencie „spokoju” immunologicznego komórki odpowiedzi nieswoistej nie wykazują ekspresji cząsteczki PD-1, natomiast w chwili pojawienia się stanu zapalnego ekspresja PD-1 jest indukowana na powierzchni aktywowanych makrofagów, monocytów i komórek dendrytycznych. Ponadto, cytokiny prozapalne nasilają ekspresję PD-1 również na powierzchni limfocytów T i B. Pobudzenie cząsteczki PD-1 przez jej ligandy (PD-L1 i PD-L2) pełni ogromnie ważną rolę w indukcji śmierci limfocytów i w wygaszaniu odpowiedzi immunologicznej. Przyczynia się to również do zahamowania funkcji efektorowej limfocytów i różnicowania się limfocytów T oraz wstrzymuje różnicowanie się i produkcję przeciwciał przez limfocyty B. Zablockowanie aktywności cząsteczki PD-1 przez swoiste przeciwciała monoklonalne przywraca aktywność limfocytów T w mikrośrodowisku oraz w tkankach obwodowych [16–18].

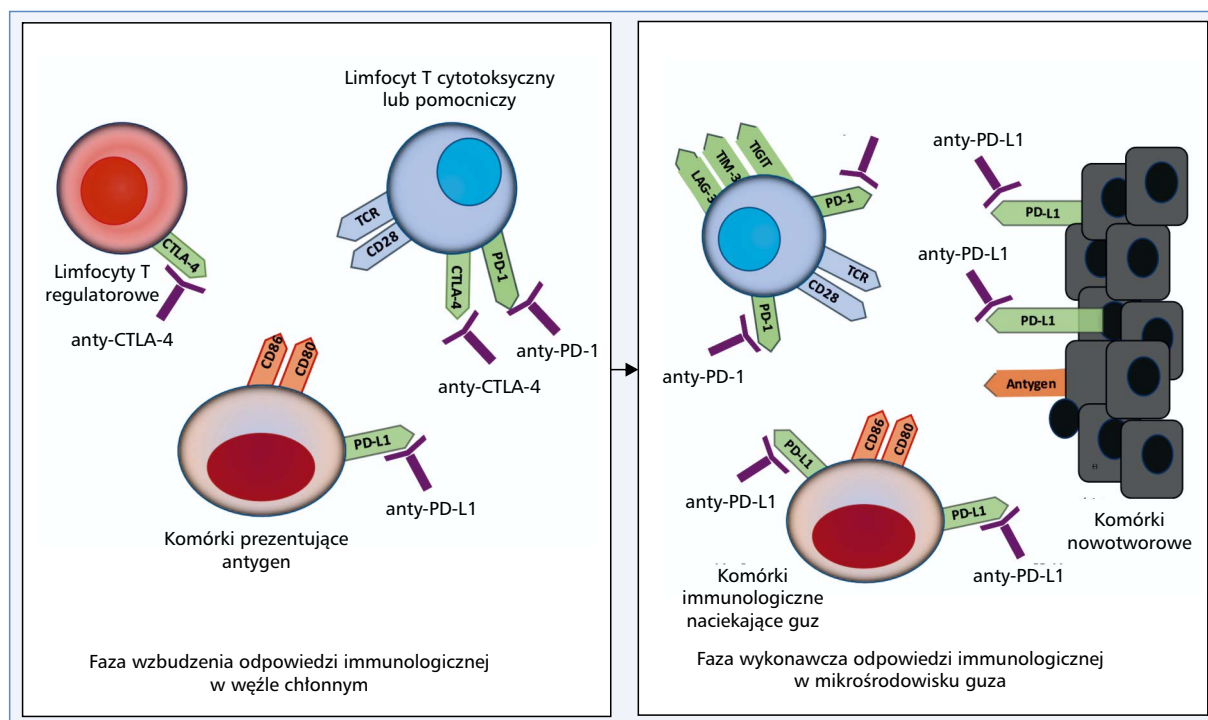
### Cząsteczka PD-L1

Cząsteczka PD-L1 (CD274, B7-H1) występuje konstytutywnie na powierzchni komórek prezentujących antygen nie tylko w tkankach limfoidalnych, ale też w tkankach obwodowych na powierzchni komórek dendrytycznych, makrofagów i innych komórkach odpowiedzi nieswoistej [16–18]. Ekspresja PD-L1 w stanie „spokoju” immunologicznego jest niewielka, natomiast

Tabela 1. Podsumowanie właściwości najważniejszych immunologicznych punktów kontroli oraz skutki zablokowania ich aktywności przez swoiste przeciwciała

|                                                             | CTLA-4                                                                                                                                                                                                                                                                            | PD-1                                                                                                                                                                                                                                                                                          | PD-L1                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Właściwości cząsteczki w układzie immunologicznym           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Pojawia się na limfocytach T w momencie wytworzenia się synapsy immunologicznej w węźle chłonnym (aktywowane limfocyty T)</li> <li>Ligandy dla cząsteczki to: CD80 (B7.1) i CD86 (B7.2), obecne na wielu komórkach w organizmie</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Obecna na powierzchni limfocytów T (ekspresja konstytutywna), ekspresja nasila się w momencie ich aktywacji</li> <li>Ligandy dla cząsteczki to: PD-L1, PD-L2, obecne na powierzchni komórek układu immunologicznego i komórek nowotworowych</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Obecna na powierzchni wielu komórek nowotworowych oraz komórek immunologicznych naciekających tkankę guza</li> <li>Jej ekspresja nasila się w tkankach obwodowych pod wpływem prozapalnych cytokin</li> </ul> |
|                                                             | Anty-CTLA-4                                                                                                                                                                                                                                                                       | Anty-PD-1                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Anty-PD-L1                                                                                                                                                                                                                                           |
| Skutek zahamowania aktywności cząsteczki przez przeciwciała | <ul style="list-style-type: none"> <li>Zahamowanie aktywności limfocytów T regulatorowych</li> <li>Wzrost aktywności cytotoksycznej komórek NK, limfocytów T cytotoksycznych</li> <li>Wzrost aktywności fagocytarnej komórek odpowiedzi nieswoistej</li> </ul>                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Wzrost aktywacji limfocytów nie tylko w mikrośrodku guza, ale też w tkankach obwodowych</li> </ul>                                                                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Blokada aktywności supresyjnej komórek nowotworowych w mikrośrodku guza oraz komórek immunologicznych z ekspresją PD-L1 (np. makrofagów, komórek dendrytycznych)</li> </ul>                                   |

CTLA-4 (*cytotoxic T cell antigen 4*) — antygen 4 cytotoksycznych limfocytów; komórki NK (*natural killers*) — komórki naturalnej cytotoksyczności, „naturalni zabójcy”; PD-1 (*programmed death receptor 1*) — cząsteczka programowanej śmierci 1; PD-L1 (*programmed death ligand 1*) — ligand cząsteczki programowanej śmierci 1



Rycina 1. Punkty uchwytu dla przeciwciał anty-CTLA-4, anty-PD-1 oraz anty-PD-L1; anty-CTLA-4 (*cytotoxic T cell antigen 4*) — antygen 4 cytotoksycznych limfocytów; anty-PD-1 (*programmed death receptor 1*) — cząsteczka programowanej śmierci 1; anty-PD-L1 (*programmed death ligand 1*) — ligand cząsteczki programowanej śmierci 1

po stymulacji prozapalnymi cytokinami w chwili rozwoju odpowiedzi immunologicznej może dojść do intensywniej produkcji tego białka i wzrostu jego ekspresji w tkankach obwodowych. Bardzo wysoka ekspresja PD-L1 może występować również na powierzchni komórek nowotworowych, które w ten sposób wygaszają aktywność limfocytów PD-1-pozytywnych. Należy pamiętać, że wszystkie PD-L1-pozytywne komórki (komórki nowotworowe, komórki odpowiedzi nieswoistej) w momencie interakcji z PD-1-pozytywnymi limfocytami indukują sygnał hamujący, doprowadzając do wygaszenia funkcji efektorowej limfocytów T cytotoksycznych. W związku z tym zablokowanie aktywności cząsteczki PD-L1 przez swoiste przeciwciała przywraca funkcję cytotoksyczną limfocytów T [16–18].

Podsumowanie właściwości najważniejszych immunologicznych punktów kontroli oraz skutki zablokowania ich aktywności przez swoiste przeciwciała podsumowano w tabeli 1. Schematyczne ujęcie najważniejszych punktów uchwytu dla przeciwciał przeciwko immunologicznym punktom kontroli oraz ich miejsce w procesie funkcjonowania układu immunologicznego zostało przedstawione na rycinie 1.

## Podsumowanie

Koncepcja immunoterapii z wykorzystaniem przeciwciał przeciw immunologicznym punktom kontrolnym polega na ich zdolności do odwrócenia anergii limfocytów T w mikrośrodowisku guza oraz w tkankach obwodowych. Wiedza na temat sposobów działania immunoterapii jest niezmiernie ważna, gdyż pozwala na zrozumienie mechanizmów powstawania skutków ubocznych terapii, co wymaga od klinicysty odmiennego podejścia do takich chorych. Co więcej, immunoterapia stosowana w monoterapii ma już bardzo dobrze ugruntowaną rolę w klinice wielu nowotworów, natomiast wydaje się, że przyszłość immunoterapii to łączenie przeciwciał o różnych punktach uchwytu [12, 19]. W takich sytuacjach podstawy działania immunoterapii na układ immunologiczny to wiedza będąca fundamentem pracy każdego onkologa.

## Konflikt interesów

Autorka zgłasza brak konfliktu interesów.

## Piśmiennictwo

- Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*. 2013; 39(1): 1–10, doi: [10.1016/j.immuni.2013.07.012](#), indexed in Pubmed: [23890059](#).
- Garon EB. Current Perspectives in Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer. *Semin Oncol*. 2015; 42 Suppl 2: S11–S18, doi: [10.1053/j.seminoncol.2015.09.019](#), indexed in Pubmed: [26477470](#).
- Kim HJ, Cantor H. The path to reactivation of antitumor immunity and checkpoint immunotherapy. *Cancer Immunol Res*. 2014; 2(10): 926–936, doi: [10.1158/2326-6066.CIR-14-0153](#), indexed in Pubmed: [25281320](#).
- Mahoney KM, Rennert PD, Freeman GJ. Combination cancer immunotherapy and new immunomodulatory targets. *Nat Rev Drug Discov*. 2015; 14(8): 561–584, doi: [10.1038/nrd4591](#), indexed in Pubmed: [26228759](#).
- Miller JF, Sadelain M. The journey from discoveries in fundamental immunology to cancer immunotherapy. *Cancer Cell*. 2015; 27(4): 439–449, doi: [10.1016/j.ccell.2015.03.007](#), indexed in Pubmed: [25858803](#).
- Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012; 12(4): 252–264, doi: [10.1038/nrc3239](#), indexed in Pubmed: [22437870](#).
- Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *Am J Clin Oncol*. 2016; 39(1): 98–106, doi: [10.1097/COC.0000000000000239](#), indexed in Pubmed: [26558876](#).
- Wei SC, Duffy CR, Allison JP. Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy. *Cancer Discov*. 2018; 8(9): 1069–1086, doi: [10.1158/2159-8290.CD-18-0367](#), indexed in Pubmed: [30115704](#).
- Brunner-Weinzierl MC, Rudd CE. CTLA-4 and PD-1 Control of T-Cell Motility and Migration: Implications for Tumor Immunotherapy. *Front Immunol*. 2018; 9: 2737, doi: [10.3389/fimmu.2018.02737](#), indexed in Pubmed: [30542345](#).
- Seidel JA, Otsuka A, Kabashima K. Anti-PD-1 and Anti-CTLA-4 Therapies in Cancer: Mechanisms of Action, Efficacy, and Limitations. *Front Oncol*. 2018; 8: 86, doi: [10.3389/fonc.2018.00086](#), indexed in Pubmed: [29644214](#).
- Valecha GK, Vennepureddy A, Ibrahim U, et al. Anti-PD-1/PD-L1 antibodies in non-small cell lung cancer: the era of immunotherapy. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017; 17(1): 47–59, doi: [10.1080/14737140.2017.1259574](#), indexed in Pubmed: [27841044](#).
- Rotte A. Combination of CTLA-4 and PD-1 blockers for treatment of cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019; 38(1): 255, doi: [10.1186/s13046-019-1259-z](#), indexed in Pubmed: [31196207](#).
- Fife BT, Bluestone JA. Control of peripheral T-cell tolerance and autoimmunity via the CTLA-4 and PD-1 pathways. *Immunol Rev*. 2008; 224: 166–182, doi: [10.1111/j.1600-065X.2008.00662.x](#), indexed in Pubmed: [18759926](#).
- Chaudhary B, Elkord E. Regulatory T Cells in the Tumor Microenvironment and Cancer Progression: Role and Therapeutic Targeting. *Vaccines (Basel)*. 2016; 4(3), doi: [10.3390/vaccines4030028](#), indexed in Pubmed: [27509527](#).
- Rowshanravan B, Halliday N, Sansom DM. CTLA-4: a moving target in immunotherapy. *Blood*. 2018; 131(1): 58–67, doi: [10.1182/blood-2017-06-741033](#), indexed in Pubmed: [29118008](#).
- He J, Hu Y, Hu M, et al. Development of PD-1/PD-L1 Pathway in Tumor Immune Microenvironment and Treatment for Non-Small Cell Lung Cancer. *Sci Rep*. 2015; 5: 13110, doi: [10.1038/srep13110](#), indexed in Pubmed: [26279307](#).
- Luke JJ, Ott PA. PD-1 pathway inhibitors: the next generation of immunotherapy for advanced melanoma. *Oncotarget*. 2015; 6(6): 3479–3492, doi: [10.18632/oncotarget.2980](#), indexed in Pubmed: [25682878](#).
- Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Targeting the PD-1/B7-H1 (PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. *Curr Opin Immunol*. 2012; 24(2): 207–212, doi: [10.1016/j.coi.2011.12.009](#), indexed in Pubmed: [22236695](#).
- Hayashi H, Nakagawa K. Combination therapy with PD-1 or PD-L1 inhibitors for cancer. *Int J Clin Oncol*. 2019; 25(5): 818–830, doi: [10.1007/s10147-019-01548-1](#).

**Adam Płuzański**

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

# Immunoterapia niedrobnokomórkowego raka płuca w monoterapii

Immunotherapy in non-small cell lung cancer — monotherapy

## Adres do korespondencji:

Dr n. med. Adam Płuzański  
Klinika Nowotworów Płuca i Klatki  
Piersiowej Narodowy Instytut Onkologii  
im. Marii Skłodowskiej-Curie  
— Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa  
e-mail: Adam.Pluzanski@pib-nio.pl

## STRESZCZENIE

Zastosowanie inhibitorów komórkowych punktów kontrolnych ukierunkowanych na receptor programowanej śmierci komórki typu 1 i jego ligand umożliwiło poprawę wyników leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Pierwsze badania dotyczyły stosowania monoterapii w drugiej i kolejnych liniach leczenia. Wydłużenie przeżycia wobec chemioterapii w drugiej linii leczenia po zastosowaniu immunoterapii niwolumabem, pembrolizumabem lub atezolizumabem umożliwiło dalsze badania i rozszerzenie wskazań dla immunoterapii także w pierwszej linii leczenia. W pracy przedstawiono przegląd najistotniejszych badań z zastosowaniem samodzielnej immunoterapii jednolekowej u chorych na zaawansowanego NDRP.

**Słowa kluczowe:** immunoterapia, niedrobnokomórkowy rak płuca, leczenie

## ABSTRACT

Immune checkpoint inhibitors targeting programmed death protein 1 (PD-1) receptor and its ligand (PD-L1), have recently led to significant improvements in the clinical outcome of non-small cell lung cancer patients (NSCLC). The randomized clinical trials with nivolumab, pembrolizumab or atezolizumab in second and third line NSCLC demonstrated prolonged overall survival versus chemotherapy and led to extended immunotherapy approval also in first line setting. This article is a review of the most important studies on one-drug immunotherapy in the treatment of advanced NSCLC patients.

**Key words:** immunotherapy, non-small cell lung cancer, treatment

Copyright © 2021 Via Medica

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, 5: 280–282

## Wstęp

Zastosowanie przeciwciał ukierunkowanych na komórkowe punkty kontrolne odpowiedzi immunologicznej rozpoczęło erę immunoterapii u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Pierwsze wskazania dotyczyły zastosowania leków immunologicznych w monoterapii w drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego NDRP. Następnie w wyniku obserwowanych korzyści stopniowo rozszerzano wskazania rejestracyjne na wcześniejsze etapy choroby.

## Druga i trzecia linia leczenia

Pierwszą rejestrację w leczeniu drugiej linii NDRP uzyskał niwolumab, który jest przeciwciałem przeciwko receptorowi programowanej śmierci 1 (PD-1, *programmed death receptor 1*). Niwolumab bezpośrednio porównano z docetakselem w badaniu III fazy z losowym doбором chorych na raka płaskonabłonkowego płuca po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii (CheckMate017) [1]. W grupie otrzymującej niwolumab w porównaniu z chemioterapią zaobserwowano wydłużenie mediany czasu przeżycia całkowitego (CheckMate017)

z 6 miesięcy do 9,2 miesiąca i zmniejszenie względnego ryzyka progresji choroby lub zgonu o 38% (iloraz ryzyka [HR, *hazard ratio*]: 0,62; 95% przedział ufności [CI, *confidence interval*], 0,47–0,81;  $p < 0,001$ ). Uzyskane różnice w przeżyciu całkowitym na korzyść chorych leczonych niwolumabem utrzymywały się niezależnie od stopnia ekspresji liganda cząsteczki programowanej śmierci 1 (PD-L1, *programmed death ligand 1*). W badaniu klinicznym CheckMate057 prowadzonym u chorych z rozpoznaniem niepłaskonabłonkowego raka płuca, o analogicznym do badania CheckMate017 projekcie, zastosowanie niwolumabu poprawiało przeżycie całkowite z 9,4 miesiąca do 12,2 miesiąca. W przeciwieństwie do chorych na raka płaskonabłonkowego płuca uzyskane różnice były istotne jedynie w grupach z dodatnim stopniem ekspresji liganda PD-L1. Za próg dodatniej wartości ekspresji PD-L1 przyjmowano 1%, 5% lub 10% barwionych na obecność PD-L1 komórek nowotworowych [2]. Badania CheckMate 017 i CheckMate 057 były pierwszymi badaniami potwierdzającymi korzyści z zastosowania immunoterapii u chorych na zaawansowanego NDRP. Dostępne długoletnie obserwacje losów chorych zakwalifikowanych do obu badań wskazują na większą szansę 5-letniego przeżycia u chorych po zastosowaniu niwolumabu w porównaniu z docetakselem (13,4% vs. 2,6%). Brak progresji choroby po pięciu latach obserwuje się u 8% chorych otrzymujących niwolumab wobec braku takich pacjentów (0%) w grupie otrzymującej chemioterapię [3]. W grupie otrzymującej niwolumab przeżycie 3 lat bez progresji choroby daje 93% szansę przeżycia 5 lat i 78% szansę pozostania bez progresji choroby po 5 latach. W łączonej analizie obu badań wykazano, że poprawa przeżycia dotyczy grup chorych niezależnie od rozpoznania histopatologicznego (rak płaskonabłonkowy i niepłaskonabłonkowy) czy stopnia ekspresji PD-L1 ( $< 1\%$  ekspresji i  $\geq 1\%$  ekspresji). Stopień ekspresji liganda PD-L1 może natomiast korelować ze stopniem uzyskanej odpowiedzi. U chorych z ekspresją obecną w minimum 50% komórek uzyskuje się ponad 30% obiektywnych odpowiedzi w porównaniu z około 10% obiektywnych odpowiedzi w grupie z ekspresją w mniej niż 1% komórek [4, 5].

Drugim zarejestrowanym w drugiej linii leczenia NDRP przeciwciałem przeciwko receptorowi PD-1 jest pembrolizumab. Warunkiem stosowania leku w monoterapii jest stwierdzenie obecności ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych. U chorych po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii, u których występuje ekspresja PD-L1 na co najmniej 1% komórek nowotworowych, zaobserwowano istotne wydłużenie przeżycia do progresji choroby z 4,1 miesiąca do 5 miesięcy i poprawę przeżycia całkowitego z 8,2 miesiąca do 14,9 miesiąca [5]. Obecnie pembrolizumab, mimo swojej rejestracji w tym wskazaniu, nie jest rutynowo stosowany w drugiej linii leczenia z uwagi na konieczność oznaczania statusu PD-L1. Przedstawicielem grupy leków blokujących połączenie PD-1 z PD-L1 na poziomie liganda jest atezolizumab będący przeciwcia-

łem przeciwko PD-L1. W badaniu III fazy o akronimie OAK w porównaniu z docetakselem zastosowanie atezolizumabu poprawiało medianę przeżycia całkowitego z 9,6 miesiąca do 13,8 miesiąca [6]. Do badania OAK kwalifikowano chorych po niepowodzeniu jednej lub dwóch linii wcześniejszej chemioterapii. Największą korzyść z zastosowania atezolizumabu w drugiej linii leczenia zaobserwowano w populacji chorych z wysokim stopniem ekspresji liganda PD-L1 ocenianym jednocześnie na komórkach nowotworowych i na komórkach immunologicznych wokół komórek nowotworowych. Podgrupa ta stanowiła jedynie 16% chorych włączonych do badania, ale obserwowano istotną poprawę mediany przeżycia całkowitego z 8,9 miesiąca do 20,5 miesiąca. Jednak także w grupie bez ekspresji PD-L1 obserwowano korzyść z zastosowania atezolizumabu i 25% zmniejszenie względnego ryzyka zgonu w porównaniu z chorymi leczonymi docetakselem (HR: 0,75; 95% CI 0,59–0,96). Obecnie w codziennej praktyce klinicznej w drugiej linii leczenia NDRP stosuje się zarówno atezolizumab, jak i niwolumab, niezależnie od typu histologicznego NDRP, a oznaczenie ekspresji PD-L1 nie jest wymagane do rozpoczęcia immunoterapii.

## Pierwsza linia leczenia

W badaniach fazy I i II z zastosowaniem immunoterapii w pierwszej linii leczenia zaobserwowano, że stopień ekspresji PD-L1 silnie koreluje z szansą uzyskania obiektywnej odpowiedzi. Odsetek obiektywnych odpowiedzi u chorych z wysokim stopniem ekspresji PD-L1 obserwowanym na co najmniej 50% komórek nowotworowych umożliwia uzyskanie obiektywnej odpowiedzi nawet u 50% uprzednio nieleczonych chorych [4]. Wysoki poziom ekspresji PD-L1  $\geq 50\%$  występuje u około 30% chorych [7]. Do badania III fazy KEYNOTE024 bez próby zaślepionej zakwalifikowano 305 chorych z ekspresją PD-L1 minimum 50%, których losowo przydzielono do ramienia otrzymującego pembrolizumab w stałej dawce 200 mg co 3 tygodnie lub chemioterapię dwulekową opartą na pochodnych platyny. Do badania kwalifikowano jedynie chorych w IV stopniu zaawansowania NDRP, bez obecnych zmian molekularnych w genach *EGFR* i *ALK*. Zastosowanie pembrolizumabu w stałej dawce 200 mg podawanej co trzy tygodnie w porównaniu ze standardową chemioterapią opartą na pochodnych platyny umożliwiło wydłużenie PFS z 6 miesięcy do 10,3 miesiąca oraz zmniejszało ryzyko progresji choroby lub zgonu o 50% (HR: 0,50; 95% CI, 0,37–0,68;  $p < 0,001$ ) [8]. Pembrolizumab w grupie z wysoką ekspresją PD-L1 znacząco wydłużał przeżycie całkowite z obserwowanej w grupie otrzymującej chemioterapię mediany OS 14,2 miesiąca do 30 miesięcy [7]. Częstość obserwowanych częściowych i całkowitych remisji w ramieniu z immunoterapią nie przekraczała 46%, jednak u chorych,

u których uzyskano obiektywną odpowiedź, czas jej trwania był znacząco dłuższy niż czas trwania odpowiedzi po chemioterapii. W porównaniu z chemioterapią znacząco lepsza była jakość życia po zastosowaniu immunoterapii i dłuższy czas do nasilenia objawów związanych z rakiem płuca [9]. Wyniki badania KEYNOTE 024 stanowiły podstawę rejestracji pembrolizumabu w monoterapii w I linii leczenia chorych na NDRP w IV stopniu zaawansowania.

Pembrolizumab jest zarejestrowany w pierwszej linii leczenia chorych na NDRP, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 minimum 50%. W badaniu III fazy z losowym doborem chorych oceniono skuteczność pembrolizumabu wobec chemioterapii u chorych z ekspresją PD-L1 minimum 1% [10]. Wśród leczonych pembrolizumabem zaobserwowano istotną poprawę w zakresie przeżycia całkowitego. Wyniki badania potwierdziły, że największą korzyść z monoterapii pembrolizumabem w pierwszej linii leczenia odnoszą chorzy z wysokim stopniem ekspresji PD-L1. W tej grupie chorych obserwowano wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) z 12,2 miesiąca do 20 miesięcy. Nie stwierdzono jednak znamiennych korzyści w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby. W badaniu III fazy z losowym doborem chorych oceniono także atezolizumab do stosowania w monoterapii w pierwszej linii leczenia u chorych z ekspresją PD-L1 na komórkach nowotworowych lub komórkach układu immunologicznego [11]. W przeciwieństwie do poprzednio przedstawionych badań w pierwszej linii leczenia, w całej grupie włączonej do badania nie stwierdzono różnic w czasie przeżycia całkowitego dla atezolizumabu w porównaniu z chemioterapią. W podgrupie chorych, którzy mieli najwyższy poziom ekspresji PD-L1 (205 z 572 włączonych do badania chorych) mediana OS była o 7,1 miesiąca dłuższa wśród leczonych atezolizumabem w porównaniu z grupą otrzymującą chemioterapię (20,2 miesiąca vs. 13,1 miesiąca). Atezolizumab posiada europejską rejestrację do stosowania w monoterapii w pierwszej linii leczenia NDRP. We wszystkich badaniach u chorych otrzymujących immunoterapię, niezależnie od linii leczenia zaobserwowano mniej działań niepożądanych w stopniu co najmniej trzecim (8–26%) w porównaniu ze standardową chemioterapią (35–60%). Podczas immunoterapii u około 10% chorych obserwuje się działania niepożądane wynikające bezpośrednio z nadmiernej aktywacji układu immunologicznego. W większości przypadków mają one łagodny i umiarkowany stopień nasilenia, a działania niepożądane stanowią bezpośrednie zagrożenie życia stanowią mniej niż 5% przypadków. Toksyczność związana z immunoterapią wymaga przerwania leczenia u mniej niż 10% chorych.

## Podsumowanie

W codziennej praktyce klinicznej immunoterapia chorych na NDRP z użyciem pojedynczych leków

ukierunkowanych na modyfikowanie immunologicznej odpowiedzi komórkowej znalazła zastosowanie zarówno w pierwszej, jak i drugiej linii leczenia. Leczenie niwolumabem lub atezolizumabem poprawia czas całkowitego przeżycia chorych w porównaniu z chemioterapią drugiej linii niezależnie od stanu ekspresji PD-L1. W pierwszej linii leczenia w grupie chorych z minimum 50% ekspresją PD-L1 standardem leczenia jest pembrolizumab poprawiający ponad dwukrotnie czas przeżycia chorych, u których dotychczas stosowano chemioterapię dwulekową.

## Konflikt interesów

Autor zgłasza brak konfliktu interesów dotyczącego tej publikacji.

## Piśmiennictwo

1. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373(2): 123–135, doi: [10.1056/NEJMoa1504627](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504627), indexed in Pubmed: [26028407](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26028407/).
2. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373(17): 1627–1639, doi: [10.1056/NEJMoa1507643](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507643), indexed in Pubmed: [26412456](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26412456/).
3. Borghaei H, Gettinger S, Vokes EE, et al. Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase III Trials CheckMate 017 and 057: Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2021; 39(7): 723–733, doi: [10.1200/JCO.20.01605](https://doi.org/10.1200/JCO.20.01605), indexed in Pubmed: [33449799](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33449799/).
4. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. KEYNOTE-001 Investigators. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015; 372(21): 2018–2028, doi: [10.1056/NEJMoa1501824](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501824), indexed in Pubmed: [25891174](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25891174/).
5. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 387(10027): 1540–1550, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)01281-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01281-7), indexed in Pubmed: [26712084](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26712084/).
6. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. OAK Study Group. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017; 389(10066): 255–265, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)32517-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32517-X), indexed in Pubmed: [27979383](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27979383/).
7. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol*. 2019; 37(7): 537–546, doi: [10.1200/JCO.18.00149](https://doi.org/10.1200/JCO.18.00149), indexed in Pubmed: [30620668](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30620668/).
8. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375(19): 1823–1833, doi: [10.1056/NEJMoa1606774](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774), indexed in Pubmed: [27718847](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27718847/).
9. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(12): 1600–1609, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30690-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30690-3), indexed in Pubmed: [29129441](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29129441/).
10. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. KEYNOTE-042 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019; 393(10183): 1819–1830, doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)32409-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32409-7), indexed in Pubmed: [30955977](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30955977/).
11. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med*. 2020; 383(14): 1328–1339, doi: [10.1056/NEJMoa1917346](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917346), indexed in Pubmed: [32997907](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32997907/).

**Magdalena Knetki-Wróblewska**

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

# Immunoterapia niedrobnokomórkowego raka płuca w połączeniu z chemioterapią

Immune checkpoint inhibitors and chemotherapy in NSCLC

## Adres do korespondencji:

Dr n. med. Magdalena Knetki-Wróblewska  
Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej,  
Narodowy Instytut Onkologii  
im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy  
Instytut Badawczy, Warszawa  
e-mail:  
magdalena.knetki-wroblewska@piib-nio.pl

## STRESZCZENIE

Ocena ekspresji PD-L1 stanowi istotny element kwalifikacji do leczenia chorych z rozpoznaniem zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. W przypadku udokumentowania ekspresji < 50% można rozważyć zastosowanie chemioimmunoterapii. Obecnie w Polsce jedynym dostępnym schematem leczenia jest dwulekowa chemioterapia oparta na pochodnych platyny w połączeniu z pembrolizumabem. W badaniach rejestracyjnych udokumentowano korzyść kliniczną niezależnie od typu histologicznego. W ostatnim czasie przedstawiono również interesujące wyniki badania dokumentującego wartość podwójnej blokady immunologicznej (nivolumab/ipilimumab) połączonej z dwoma cyklami chemioterapii. Przy kwalifikacji chorych do leczenia należy również zwrócić uwagę na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych — notowano je u wysokiego odsetka chorych w badaniach rejestracyjnych

**Słowa kluczowe:** immunoterapia, czynniki prognostyczne, czynniki predykcyjne, niedrobnokomórkowy rak płuca

## ABSTRACT

The assessment of PD-L1 expression is an important step in qualification for treatment in patients with advanced non-small cell lung cancer. In case of PD-L1 < 50% chemoimmunotherapy may be considered. Currently, platinum-based doublet chemotherapy in combination with pembrolizumab is the only treatment regimen available in Poland. Clinical benefit was documented in registration studies regardless of the histological type. Recently, interesting results of double immune blockade (nivolumab/ipilimumab) combined with two cycles of chemotherapy have also been presented. The risk of adverse events of chemoimmunotherapy, which were reported in many patients in registration studies, should be assessed carefully.

**Key words:** immunotherapy, prognostic factors, predictive factors, non-small cell lung cancer

Copyright © 2021 Via Medica

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, 5: 283–287

## Wstęp

Wartość chemioimmunoterapii w pierwszej linii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) oceniano w kilku badaniach z losowym doborem chorych. Niektóre z projektów zakładały kwalifikację pacjentów, niezależnie od typu histologicznego [1], inne były prowadzone jedynie u chorych z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego płuca [2, 3] lub tylko u chorych z rozpoznaniem raka niepłaskonabłonkowego płuca [4–6]. W tabeli 1 podano schematy leczenia stosowane w badaniach klinicznych z uwzględnieniem typu histologicznego nowotworu. W niniejszym opracowaniu omówiono wyniki wybranych badań, które stały się podstawą rejestracji chemioimmunoterapii u chorych z NDRP.

## Pembrolizumab

Wartość chemioimmunoterapii opartej na pembrolizumabie oceniono w dwóch badaniach o podobnej konstrukcji. Elementem różnicującym był typ histologiczny nowotworu (płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy) [7, 8].

W badaniu KEYNOTE-189 grupę 616 chorych (w dobrym stopniu sprawności, 0–1 według skali *Eastern Cooperative Oncology Group* — ECOG) z rozpoznaniem raka niepłaskonabłonkowego płuca (96% rak gruczołowy), bez zaburzeń molekularnych w genach *EGFR* i *ALK* przydzielano w sposób losowy do chemioterapii (opartej na pochodnych platyny i pemetreksedzie, z możliwością leczenia podtrzymującego pemetrekse-

Tabela 1. Schematy leczenia stosowane w wybranych badaniach klinicznych z uwzględnieniem typu histologicznego nowotworu

|                   | Typ histologiczny                   | Schemat leczenia                |
|-------------------|-------------------------------------|---------------------------------|
| KEYNOTE-189 [4]   | Rak niepłaskonabłonkowy             | Pembrolizumab + DDP/CBDCA + Pem |
| IMpower130 [5]    |                                     | Atezolizumab + CBDCA/nab-PXL    |
| IMpower150 [6]    |                                     | Atezolizumab + Bev + CBDCA/PXL  |
| KEYNOTE-407 [2]   | Rak płaskonabłonkowy                | Pembrolizumab + CBDCA/PXL       |
| IMpower151 [3]    | Rak płaskonabłonkowy                | Atezolizumab + CBDCA/PXL        |
| CheckMate-9LA [1] | Niezależnie od typu histologicznego | NIWO/IPI + DDP/CBDCA + PXL/PEM  |

DDP — cisplatyna, CBDCA — karboplatyna, PEM — pemetreksed, nab-PXL — nabpaklitaksel, PXL — paklitaksel, NIWO — niwolumab, IPI — ipilimumab

dem) lub chemioimmunoterapii [4, 7]. Pembrolizumab stosowano w dawce 200 mg *i.v.* co 21 dni — 4 podania łącznie z chemioterapią, a następnie leczenie podtrzymujące do łącznej liczby 35 dawek leku (2 lata leczenia). W przypadku chorych zakwalifikowanych jedynie do chemioterapii i placebo — w przypadku potwierdzenia progresji choroby — możliwe było rozpoczęcie immunoterapii pembrolizumabem. Leczenie prowadzono do progresji według kryteriów *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) 1.1 lub nieakceptowalnej toksyczności.

Po wstępnym okresie obserwacji (mediana 10,5 miesiąca) prawdopodobieństwo przeżycia 12 miesięcy oszacowano na 69% w grupie chorych, u których stosowano chemioimmunoterapię wobec 49,4% w grupie otrzymującej jedynie chemioterapię (iloraz ryzyka [HR, *hazard ratio*]: 0,49; 95% przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 0,38–0,64;  $p < 0,001$ ). Mediana czasu wolnego od progresji choroby (PFS, *progression free survival*) wyniosła odpowiednio 8,8 miesiąca i 4,9 miesiąca (HR: 0,52; 95% CI, 0,43–0,64;  $p < 0,001$ ) [7]. W 2020 roku opublikowano uaktualnione wyniki badania KEYNOTE-189 oparte na 5-letniej obserwacji (mediana czasu obserwacji — 23,1 miesiąca) [4]. W momencie przeprowadzania analizy większość chorych nie otrzymywała już żadnego z leków stosowanych w badaniu (86% w grupie chemioimmunoterapii, 97% w grupie chemioterapii). Wśród pacjentów pierwotnie zakwalifikowanych jedynie do chemioterapii po udokumentowaniu progresji choroby 54% osób zakwalifikowano do immunoterapii (w tym 40% chorych do pembrolizumabu w ramach badania KEYNOTE-189). W obydwu grupach około 30% chorych zmarło, nie otrzymawszy innego leczenia systemowego. Potwierdzono korzyść z zastosowania chemioimmunoterapii w pierwszej linii leczenia niepłaskonabłonkowego raka płuca. Odsetek obiektywnych odpowiedzi dla chemioimmunoterapii i chemioterapii wyniósł odpowiednio 48,3 i 19,9%, mediany czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) — 22,0 i 10,7 miesiąca (HR: 0,56; 95% CI 0,45–0,70], a mediany PFS — 9,0 i 4,9 miesiąca (HR: 0,48; 95% CI 0,40–0,58) [4]. Ko-

rzyść z zastosowania chemioimmunoterapii uzyskano we wszystkich analizowanych podgrupach, w tym również u chorych z obecnością zmian wtórnych w wątrobie i w ośrodkowym układzie nerwowym. Analiza wobec stopnia ekspresji liganda dla cząsteczki programowanej śmierci 1 — PD-L1 (*programmed death ligand 1*) wykazała, że niezależnie od statusu tego biomarkera zastosowanie chemioterapii w połączeniu z pembrolizumabem pozwala na poprawę odsetka obiektywnych odpowiedzi i parametrów przeżycia PFS i OS. Należy jednak zwrócić uwagę, że chorzy z ekspresją PD-L1  $< 1\%$  odnieśli niższą korzyść. Podsumowanie danych dotyczących skuteczności chemioimmunoterapii w badaniu KEYNOTE-189 przedstawiono w tabeli 2.

Działania niepożądane związane z leczeniem obserwowano ogółem u 99,8% pacjentów w grupie badanej i u 99,0% chorych z ramienia kontrolnego, a w stopniu trzecim i wyższym — odpowiednio — u 67,2 i 65,8% chorych. W grupie chorych otrzymujących chemioterapię w połączeniu z pembrolizumabem częściej odnotowano przedwczesne zakończenie leczenia (wszystkie leki — 13,8 wobec 7,9%, co najmniej jeden z leków — 27,7 wobec 14,9%).

W badaniu KEYNOTE-407 grupę 559 chorych z płaskonabłonkowym NDRP w czwartym stopniu klinicznego zaawansowania przydzielano losowo do czterech cykli chemioterapii (karboplatyna i paklitaksel lub nab-paklitaksel) lub chemioimmunoterapii, z leczeniem podtrzymującym pembrolizumabem/placebo do łącznej liczby 35 cykli (2 lata leczenia) [8].

Po wstępnym okresie obserwacji (mediana 7,8 miesiąca) zaobserwowano korzyść z zastosowania pembrolizumabu w połączeniu z chemioterapią. Mediany OS dla chemioimmunoterapii i chemioterapii wyniosły odpowiednio — 15,9 i 11,3 miesiąca (HR: 0,64; 95% CI 0,49–0,85;  $p < 0,001$ ), a mediany PFS — 6,4 i 4,8 miesiąca (HR: 0,56; 95% CI, 0,45–0,70;  $p < 0,001$ ) [8]. Opublikowano również uaktualnione wyniki omawianego projektu [2]. W momencie przeprowadzania analizy (mediana czasu obserwacji 14,3 miesiąca) 14,4% chorych spośród zakwalifikowanych do chemioimmunoterapii nadal otrzymywało leczenie w ramach badania KEY-

**Tabela 2. Wartość pembrolizumabu w połączeniu z chemioterapią u chorych z rozpoznaniem raka niepłaskonabłonkowego płuca [4, 7]**

|              | mPFS                             | PFS po 24<br>miesiącach (%) | PFS po 36<br>miesiącach (%) | mOS                       | OS po 24<br>miesiącach (%) | OS po 36<br>miesiącach (%) |
|--------------|----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Ogół chorych | 9 vs. 4,9<br>miesiąc<br>HR: 0,48 | 20,5 vs. 1,5                | 11,8 vs. 1,3                | 22 vs. 10,7<br>HR: 0,56   | 45,5 vs. 29,9              | 31,3 vs. 17,4              |
| PD-L1 > 50%  | 11,1 vs. 4,8<br>HR: 0,36         | 32,6 vs. 0                  | 19,9 vs. 1,7                | NR vs. 10,1<br>HR: 0,59   | 51,9 vs. 39,4              | 43,7 vs. 30                |
| PD-L1 1–49%  | 9,2 vs. 4,9<br>HR: 0,51          | 19 vs. 3,3                  | 10,3 vs. 0                  | 21,8 vs. 12,1<br>HR: 0,62 | 44,3 vs. 33                | 28,3 vs. 17,2              |
| PD-L1 < 1%   | 6,2 vs. 5,1<br>HR: 0,64          | 9,2 vs. 0                   | 4,8 vs. 0                   | 17,2 vs. 10,2<br>HR: 0,52 | 38,5 vs. 15,5              | 23,3 vs. 5,3               |

HR (hazard ratio) — iloraz ryzyka; OS (overall survival) — czas przeżycia całkowitego; PD-L1 (programmed death ligand 1) — ligand cząsteczki programowanej śmierci 1; PFS (progression free survival) — czas wolny od progresji choroby

**Tabela 3. Wartość pembrolizumabu w połączeniu z chemioterapią u chorych z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego płuca [2, 8]**

|              | mPFS                    | PFS po 24 miesiącach (%) | mOS                       | OS po 24 miesiącach (%) |
|--------------|-------------------------|--------------------------|---------------------------|-------------------------|
| Ogół chorych | 8 vs. 5,1<br>HR: 0,57   | 18,6 vs. 6,3             | 17,1 vs. 11,6<br>HR: 0,71 | 37,5 vs. 30,6           |
| PD-L1 > 1%   | 8,2 vs. 4,6<br>HR: 0,50 | 22,6 vs. 4,7             | 18,9 vs. 12,8<br>HR: 0,67 | 41,7 vs. 30,2           |
| PD-L1 < 1%   | 6,3 vs. 5,9<br>HR: 0,67 | 11,8 vs. 9,3             | 15 vs. 11<br>HR: 0,79     | 29,6 vs. 32,6           |

HR (hazard ratio) — iloraz ryzyka; OS (overall survival) — czas przeżycia całkowitego; PD-L1 (programmed death ligand 1) — ligand cząsteczki programowanej śmierci 1; PFS (progression free survival) — czas wolny od progresji choroby

NOTE-407 (w grupie z chemioterapią — 1,85%). Spośród chorych, u których potwierdzono niepowodzenie leczenia, część osób zakwalifikowano do kolejnych linii leczenia systemowego (w grupie poddanej pierwotnie chemioimmunoterapii — 32% pacjentów, w grupie poddanej chemioterapii — 59,4%, w tym u około połowy chorych zastosowano immunoterapię) [2]. Potwierdzono korzyść z zastosowania chemioimmunoterapii w analizowanej populacji. W przypadku chorych z ekspresją PD-L1 < 1% nie uzyskano istotnej poprawy parametrów przeżycia. Dane przedstawiono w tabeli 3.

Podobnie jak w badaniu KEYNOTE-189 działania niepożądane obserwowano u większości chorych. W grupie pacjentów otrzymujących chemioterapię w połączeniu z pembrolizumabem częściej prowadziły one do przedwczesnego zakończenia leczenia (wszystkie leki — 16,2 wobec 7,1%, co najmniej jeden z leków — 27,3 wobec 13,2%) [2].

### Niwolumab i ipilimumab

W badaniu CheckMate-9LA porównywano wartość chemioterapii (cztery cykle chemioterapii opartej na pochodnych platyny) wobec chemioimmunoterapii — obejmującej dwa cykle leczenia skojarzonego (niwolumab/

/ipilimumab/chemioterapia) z następową immunoterapią (łącznie przez dwa lata lub do czasu utraty korzyści klinicznej) [1]. Udokumentowano korzyść z zastosowania chemioimmunoterapii w odniesieniu do założonych punktów końcowych badania w całej analizowanej populacji. Odsetek obiektywnych odpowiedzi to odpowiednio 38 i 25%. Mediany PFS wyniosły 6,8 vs. 5 miesięcy (HR: 0,7), podczas gdy mediany OS — 14,1 vs. 10,7 miesiąca (HR: 0,69; 95% CI 0,55–0,87) [1]. W analizie podgrup nie wykazano przewagi chemioimmunoterapii nad chemioterapią w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego u chorych po 75. roku życia [HR: 1,21, 95% CI : 0,69–2,12] oraz u chorych niepalących [HR: 1,14 (0,66–1,97)]. W całej analizowanej populacji nie wykazano wartości predykcyjnej poziomu ekspresji PD-L1, korzyść z zastosowania chemioimmunoterapii odnotowano we wszystkich podgrupach (dla chorych z ekspresją PD-L1 < 1% — HR: 0,62, dla chorych z ekspresją PD-L1 > 50% — HR: 0,66). Wyższą skuteczność chemioimmunoterapii opartej na niwolumabie i ipilimumabie wykazano u chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego płuca. Mediana PFS wyniosła 7 vs. 5,6 miesiąca (HR: 0,74; 95% CI 0,6–0,92), a mediana OS 17 vs. 11,9 miesiąca (HR: 0,69; 95% CI 0,55–0,87),

Tabela 4. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem

| Działania niepożądane              | NIWO + IPI + CTH (n = 358) |               | Chemioterapia (n = 349) |               |
|------------------------------------|----------------------------|---------------|-------------------------|---------------|
|                                    | Ogółem                     | Stopień 3.–4. | Ogółem                  | Stopień 3.–4. |
| Ogółem                             | 92                         | 47            | 88                      | 38            |
| Prowadzące do odstawienia leczenia | 19                         | 16            | 7                       | 5             |
| SAE                                | 30                         | 25,4          | 18                      | 15            |

CTH (chemotherapy) — chemioterapia, NIWO — nivolumab, IPI — ipilimumab, SAE (serious adverse event) — poważne działania niepożądane

podczas gdy w przypadku raka płaskonabłonkowego — odpowiednio — 5,6 vs. 4,3 miesiąca (HR: 0,57; 95% CI 0,42–0,78) i 14,5 vs. 9,1 miesiąca (HR: 0,62; 95% CI 0,45–0,86) [1]. Niezależnie od typu histologicznego około 64% chorych pozostawała w obserwacji po upływie 12 miesięcy. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem podsumowano w tabeli 4. W grupie chorych poddanych chemioimmunoterapii najczęściej obserwowano nudności, biegunkę i zmiany skórne [1].

## Atezolizumab

W badaniu III fazy z losowym doбором chorych IM-power150 oceniono wartość połączenia atezolizumabu z chemioterapią (karboplatyna/paklitaksel) i bewacyzumabem [3]. W grupie 356 chorych zakwalifikowanych do chemioimmunoterapii (ABCP) udokumentowano poprawę parametrów przeżycia (w odniesieniu do osób, u których zastosowano chemioterapię i bewacyzumab — BCP). Mediany PFS dla chorych bez zaburzeń molekularnych (co stanowiło pierwszorzędkowy punkt końcowy omawianego badania) wyniosły odpowiednio 8,3 oraz 6,8 miesiąca [HR: 0,62; 95% CI 0,52–0,74;  $p < 0,001$ ], a mediany OS — 19,2 i 14,7 miesiąca (HR: 0,78; 95% CI 0,64–0,96;  $p = 0,02$ ). Odnotowano korzyść kliniczną z zastosowania schematu ABCP również u chorych z zaburzeniami molekularnymi (w genach *EGFR* i *ALK*) oraz obecnością zmian przerzutowych w wątrobie [9]. W grupie chorych z mutacjami w genie *EGFR* korzyść uzyskali chorzy z częstymi mutacjami (del 19, L858R) w odniesieniu do OS (HR: 0,31; 95% CI 0,11–0,83). Stanowili oni jednak grupę nieliczną (26 chorych). Istnieje potrzeba gromadzenia danych dotyczących leczenia tej grupy pacjentów. W całej analizowanej grupie chorych obecność zmian wtórnych w wątrobie stwierdzono u około 13% pacjentów. Mediany OS u chorych w grupach ABCP i BCP wyniosły odpowiednio 13,3 i 9,4 miesiąca (HR: 0,52 [95% CI 0,33–0,82]) [9]. Leczenie według omawianego schematu wielolekowego obecnie (maj 2021 roku) nie jest w Polsce finansowane. Wartość atezolizumabu w połączeniu z chemioterapią oceniano również w populacji chorych z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego płuca. Nie

wykazano jednak przewagi chemioimmunoterapii nad chemioterapią w tej grupie pacjentów w odniesieniu do OS [3].

## Podsumowanie

Obecnie w ramach pierwszej linii leczenia systemowego zaawansowanego NDRP w Polsce możliwa jest kwalifikacja chorych do leczenia pembrolizumabem w połączeniu z chemioterapią. Schemat chemioterapii warunkowany jest typem histologicznym nowotworu. Po czterech cyklach chemioimmunoterapii i udokumentowaniu korzyści klinicznej można rozważyć kontynuację leczenia (pembrolizumab co 3 tygodnie do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności). Korzyść kliniczną odnoszą przede wszystkim chorzy z rozpoznaniem raka gruczołowego. Dane dotyczące osób z innymi typami raka niepłaskonabłonkowego są ograniczone. Ekspresja PD-L1 stanowi czynnik brany pod uwagę przy kwalifikacji do leczenia pierwszej linii, w przypadku udokumentowania ekspresji w  $< 50\%$  komórek możliwa jest kwalifikacja do chemioimmunoterapii. Należy jednak zwrócić uwagę, że w przypadku chorych z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego korzyść przy ekspresji  $< 1\%$  jest wątpliwa. Inne schematy chemioimmunoterapii w Polsce nie uzyskały jeszcze finansowania.

## Konflikt interesów

Autorka zgłasza brak konfliktu interesów.

## Piśmiennictwo

1. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22(2): 198–211, doi: [10.1016/s1470-2045\(20\)30641-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30641-0).
2. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol.* 2020; 15(10): 1657–1669, doi: [10.1016/j.jtho.2020.06.015](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.06.015).
3. Jotte R, Cappuzzo F, Vynnychenko I, et al. Atezolizumab in Combination With Carboplatin and Nab-Paclitaxel in Advanced Squamous NSCLC (IMpower131): Results From a Randomized Phase III Trial. *J Thorac*

- Oncol. 2020; 15(8): 1351–1360, doi: [10.1016/j.jtho.2020.03.028](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.03.028), indexed in Pubmed: [32302702](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32302702/).
4. Rodríguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair MJ, et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2020; 38(14): 1505–1517, doi: [10.1200/JCO.19.03136](https://doi.org/10.1200/JCO.19.03136), indexed in Pubmed: [32150489](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150489/).
5. West H, McCleod M, Hussein M, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20(7): 924–937, doi: [10.1016/S1470-2045\(19\)30167-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30167-6), indexed in Pubmed: [31122901](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31122901/).
6. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. IMpower150 Study Group. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 2018; 378(24): 2288–2301, doi: [10.1056/NEJMoa1716948](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716948), indexed in Pubmed: [29863955](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29863955/).
7. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378(22): 2078–2092, doi: [10.1056/NEJMoa1801005](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005), indexed in Pubmed: [29658856](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29658856/).
8. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379(21): 2040–2051, doi: [10.1056/nejmoa1810865](https://doi.org/10.1056/nejmoa1810865).
9. Reck M, Mok T, Nishio M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2019; 7(5): 387–401, doi: [10.1016/S2213-2600\(19\)30084-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30084-0), indexed in Pubmed: [30922878](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30922878/).

Piotr Jaśkiewicz, Marta Olszyna-Serementa

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

# Radiochemioterapia niedrobnokomórkowego raka płuca w skojarzeniu z immunoterapią

Non-small-cell lung cancer radiochemotherapy with immunotherapy as a consolidation treatment — State of Art

## Adres do korespondencji:

Dr n. med. Piotr Jaśkiewicz  
Klinika Nowotworów Płuca  
i Klatki Piersiowej,  
Narodowy Instytut Onkologii  
— Państwowy Instytut Badawczy  
ul Roentgena 5, 02-781 Warszawa  
e-mail: piotr.jaskiewicz@pib-nio.pl

Copyright © 2021 Via Medica  
ISSN 2450-1646  
e-ISSN 2450-6567

## STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono aktualne zalecenia leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowania miejscowego z zastosowaniem radiochemioterapii i immunoterapii.

**Słowa kluczowe:** niedrobnokomórkowy rak płuca, chemioradioterapia, immunoterapia

## ABSTRACT

The current recommendations for the treatment of locally advanced non-small-cell lung cancer with radiochemotherapy and immunotherapy have been presented.

**Key words:** non-small-cell lung cancer, chemoradiotherapy, immunotherapy

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, 5: 288–290

Okolo 1/3 chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w chwili rozpoznania jest w III stopniu zaawansowania klinicznego (CS, *clinical stage*). Do momentu zastosowania immunoterapii w leczeniu konsolidującym, standardem leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego NDRP w CS IIIA/IIIB w dobrym stanie ogólnym (KPS, stan sprawności według Karnofsky'ego: 80–100), z utratą masy ciała poniżej 10%, była jednoczesna chemioradioterapia oparta na pochodnych platyny. Mimo stosowania nowoczesnych technik napromieniania, wyniki leczenia miejscowo zaawansowanego NDRP nie były zadowalające. Czas wolny od progresji choroby nowotworowej (PFS, *progression free survival*) wynosił od 8 do 12 miesięcy, a odsetek chorych przeżywających 5 lat niecałe 15–20% [1]. Najlepsze efekty terapeutyczne uzyskiwano po zastosowaniu jednoczesnej chemioradioterapii. Taki rodzaj leczenia skojarzonego wiązał się z istotną statystycznie poprawą w zakresie czasu wolnego od progresji i przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*)

w porównaniu z terapią sekwencyjną. Bezwzględny zysk terapeutyczny w porównaniu z leczeniem sekwencyjnym wynosił 4,5% w obserwacji 5-letniej na korzyść leczenia jednoczesnego z jednoczesnym zwiększeniem toksyczności ze strony przełyku z 4 do 18%; nie odnotowano zaś znaczącej różnicy w odniesieniu do ostrej toksyczności płucnej [2].

W badaniu RTOG 9410 (*Radiation Therapy Oncology Group*), gdzie porównano leczenie jednoczasową chemioradioterapią z leczeniem sekwencyjnym (chemioterapia oparta na cisplatynie w połączeniu z winorelbina) wykazano, że 5-letnie przeżycie jest statystycznie istotnie wyższe w grupie chorych otrzymujących jednoczasową chemioradioterapię — odpowiednio 15 vs. 10% [3].

Standardem leczenia skojarzonego są schematy dwulekowe chemioterapii opartej na pochodnych platyny w połączeniu z cytostatykiem nowej generacji (winorelbina, paklitaksel), aczkolwiek w wielu ośrodkach z powodzeniem stosowany jest chemioterapeutyk starszej generacji — etopozyd.

Metaanaliza kilku randomizowanych badań klinicznych w grupie ponad 1200 chorych na zaawansowanego miejscowo nieoperacyjnego NDRP (CS III) leczonych jednoczasową chemioradioterpią, u których podejmowano próbę zastosowania wstępnej lub uzupełniającej chemioterapii, nie doprowadziła do poprawy wyników leczenia, podobnie jak eskalacja dawki całkowitej z zastosowaniem nowszych technik napromieniania (IMRT, *intensity modulated radiation therapy*) [4].

Nie potwierdzono także skuteczności chemioterapii uzupełniającej pod względem wydłużenia całkowitego czasu przeżycia. Średni czas przeżycia dla grupy bez uzupełniającej chemioterapii wyniósł 17,9 miesiąca, co było porównywalne z wynikami badań, w których zastosowano chemioterapię uzupełniającą — 19,0 miesięcy. Dane te sugerują, że dodanie chemioterapii po zakończonej chemioradioterapii nie prowadzi do znaczącego wydłużenia przeżycia ani nie zmniejsza ryzyka zgonu, a może wiązać się głównie ze zwiększoną toksycznością leczenia i obniżać jakość życia chorych [5]. Obecnie ten sposób postępowania terapeutycznego nie jest rekomendowany.

Ze względu na niezadowalające wyniki leczenia skojarzonego z udziałem chemioterapii i radioterapii miejscowo zaawansowanego NDRP (CS IIIA/IIIB) podejmowane były również próby uzupełnienia takiego leczenia zabiegiem operacyjnym. Wszyscy chorzy otrzymywali wstępną chemioterapię (3 cykle według schematu PE), a następnie losowo przydzielani byli do jednej z dwóch grup: (1) samodzielna jednoczasowa chemioradioterapia zakończona leczeniem chirurgicznym lub (2) leczenie chirurgiczne, a następnie samodzielna radioterapia. Z grupy 126 chorych jedynie 54 ukończyło zaplanowane leczenie. Zaobserwowano, że w obu grupach nie doszło do istotnego pogorszenia jakości życia, a sposób postępowania terapeutycznego nie wpłynął w istotny sposób na poprawę wyników leczenia — nie jest on więc rekomendowany w przypadku leczenia miejscowo zaawansowanego NDRP (CS III) [6].

Nie udało się również poprawić wyników leczenia konsolidującego za pomocą leków ukierunkowanych molekularnie. Do badania SWOG S0023 (*Southwest Oncology Group*) kwalifikowano chorych na NDRP w III stopniu zaawansowania. Wszyscy chorzy otrzymywali cisplatynę w dawce 50 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1. i 8. oraz etopozyd w dawce 50 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1.–5., co 28 dni przez 2 cykle, z jednoczesnym napromienianiem na obszar klatki piersiowej (frakcje 1,8–2 Gy do dawki całkowitej 61 Gy), a następnie 3 cykle docetakselu 75 mg/m<sup>2</sup>. Pacjentów, u których uzyskano co najmniej stabilizację choroby, poddawano randomizacji z losowym przydziałem gefitynibu 250 mg/dobę lub placebo. Mediana czasu przeżycia wyniosła 23 miesiące dla gefitynibu i 35 miesięcy dla placebo ( $p = 0,013$ ). Współczynnik śmiertelności z powodu toksyczności wynosił 2% w ramieniu z gefitynibem w porównaniu z 0% dla placebo. W tej niewyselekcjonowanej wobec statusu mutacji genu *EGFR* grupie chorych gefitynib nie poprawił całkowitego czasu

przeżycia. Skrócone przeżycie było najprawdopodobniej wynikiem progresji choroby, a nie toksyczności wynikającej z podawania gefitynibu [7].

Próba eskalacji dawki napromieniania w trakcie jednoczasowej radiochemioterapii (RTCT) również nie przyniosła oczekiwanych korzyści. W badaniu RTOG 0617 porównano całkowity czas przeżycia chorych na miejscowo zaawansowanego NDRP (IIIA/IIIB) i napromienianych standardową dawką 60 Gy z wysokodawkową radioterapią 74 Gy, jednoczasową chemioterapią i konsolidującą chemioterapią (karboplatiną i paklitakselem) w połączeniu z cetuksymabem lub bez cetuksymabu. Mediana całkowitego przeżycia wyniosła 28,7 miesiąca (95% CI: 24,1–36,9) dla pacjentów, którzy otrzymali radioterapię w standardowej dawce i 20,3 miesiąca (95% CI: 17,7–25,0) dla otrzymujących radioterapię wysokodawkową. Eskalacja dawki radioterapii do 74 Gy pogorszyła wyniki leczenia. Mediana całkowitego przeżycia u pacjentów, którzy otrzymywali cetuksymab, wynosiła natomiast 25,0 miesięcy (95% CI: 20,2–30,5) w porównaniu z 24,0 miesiącami (95% CI: 19,8–28,6) u tych, którzy go nie otrzymali. Dodanie cetuksymabu do jednoczesnej chemioradioterapii i leczenia konsolidującego nie przyniosło korzyści w zakresie całkowitego przeżycia [8].

Pierwsze próby zastosowania immunoterapii przez zastosowanie tak zwanych szczepionek w leczeniu konsolidującym również nie wpłynęły na poprawę wyników leczenia.

Zastosowanie tekemotydu (liposomalna szczepionka zawierająca antygen MUC1) czy belagenpumatu celu-L (anty-sensowny gen *TGF- $\beta$ 2* transfekowany do komórek raka) u pacjentów z nieoperacyjnym NDRP w III stopniu zaawansowania po zakończonej chemioradioterapii nie wpłynęło w istotny sposób na wydłużenie całkowitego przeżycia w porównaniu z placebo [1, 9].

Dopiero zastosowanie durwalumabu — ludzkiego przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko ligandowi receptora programowanej śmierci typu 1 (PD-L1, *programmed death ligand 1*), było pierwszym badaniem, w którym wykazano poprawę wyników leczenia. W badaniu PACIFIC dedykowanemu chorym z NDRP w III stopniu zaawansowania klinicznego po jednoczasowej radiochemioterapii podczas pierwszej analizy wykazano, że durwalumab wobec placebo znamienne wydłuża PFS: 16,8 miesiąca wobec 5,6 miesiąca [10]. Należy zaznaczyć, że status ekspresji PD-L1 nie był czynnikiem stratyfikującym. Na tej podstawie zarejestrowano durwalumab u pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP w stadium III), u których nie doszło do progresji choroby po zastosowanej jednoczasowej radiochemioterapii z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  komórek nowotworowych. Cytowana rejestracja dotyczy krajów Unii Europejskiej i oparta jest na analizie *post hoc*. Rejestracja w USA nie wymaga jakiegokolwiek oceny statusu PD-L1 przed rozpo-

częciem leczenia konsolidującego durwalumabem. Czas rozpoczęcia konsolidującego nie powinien przekroczyć 42 dni od zakończenia radiochemioterapii i powinien opierać się na ocenie obiektywnej odpowiedzi na przeprowadzone leczenie z zastosowaniem kryteriów RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1 (CR, PR lub SD). Wskaźnik przeżycia 12-miesięcznego wyniósł 83,1% w grupie otrzymującej durwalumab w porównaniu z 75,3% w grupie placebo. Odsetek przeżycia 24 miesięcy wyniósł 66,3% w grupie z durwalumabem w porównaniu z 55,6% w grupie placebo ( $p = 0,005$ ) [11]. Odsetek przeżyć 48 miesięcy wyniósł 49,6% w grupie z durwalumabem wobec 36,3% w grupie placebo. Zaktualizowana mediana przeżycia całkowitego dla durwalumabu i placebo wyniosła odpowiednio 47,5 miesiąca wobec 29,1 miesiąca. Korzyści dotyczące całkowitego przeżycia podczas stosowania durwalumabu obserwowano we wszystkich grupach, a leczenie prowadzone było tylko przez 12 miesięcy jako element terapii radykalnej (czyli z intencją wyleczenia trwałego) [12].

Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych nastąpiło u 15,4% pacjentów w grupie durwalumabu i 9,8% w grupie placebo. Najczęstsze działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia to zapalenie płuc (u 4,8% w grupie z durwalumabem i 2,6% placebo), popromienne zapalenie płuc (odpowiednio u 1,3 i 1,3%). Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 29,1% pacjentów w grupie durwalumabu i 23,1% placebo, a zgon z powodu zdarzeń niepożądanych wystąpił odpowiednio u 4,4 i 6,4% [11].

W retrospektywnej analizie badania PACIFIC wykazano, że podeszły wiek i planowane podanie średniej dawki powyżej 20 Gy i przy  $V20 \geq 35\%$  w objętości obu płuc, dyskwalifikowało chorych z włączenia do badania, co jest zrozumiałe, gdyż wysokie wartości  $V20$  nieuchronnie wynikają z dużej masy guza [13]. Planując leczenie napromienianiem, należy pamiętać, że przekroczenie 35% objętości płuc dla  $V20$  jest związane z wysokim ryzykiem rozwoju popromiennego zapalenia płuc zarówno w trakcie, jak i bezpośrednio po zakończeniu jednoczesnej chemioradioterapii.

Leczenie konsolidujące durwalumabem, dzięki zmniejszeniu poprawie przeżycia w CS III NDRP, stało się nowym standardem postępowania u chorych bez progresji choroby nowotworowej po zakończonej jednoczesnej chemioradioterapii. Durwalumab jest podawany przez 12 miesięcy w dawce 10 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie lub 1500 mg co 4 tygodnie.

Obecnie prowadzone są badania kliniczne III fazy nad inhibitorami szlaku PD-1 (*programmed death receptor 1*) i PD-L1 w połączeniu zarówno z leczeniem jednoczesnym, sekwencyjnym, jak i uzupełniającym. Także w najbliższych latach można się spodziewać kolejnych przełomów w leczeniu tej grupy chorych.

Przy tego rodzaju terapii trzeba pamiętać o dodatkowej toksyczności wynikającej z zastosowania immunoterapii. Zdarzenia niepożądane mogą wystąpić w każdym okresie leczenia oraz wiele miesięcy po zakończonej terapii.

Wdrożenie nowych standardów bywa trudne w codziennej praktyce klinicznej. Chorzy w CS III NDRP to bardzo heterogenna grupa, większość z nich jest za słaba, mają zbyt wiele obciążeń internistycznych, aby mogli być zakwalifikowani do jednoczesowej RTCT. Przydatna byłaby ogromnie współpraca z pulmonologami, kardiologami, endokrynologami, dietetykami w prowadzeniu chorych poddanych skojarzeniu tych trzech metod leczenia.

## Konflikt interesów

Autorzy zgłaszają brak konfliktu interesów.

## Piśmiennictwo

- Butts C, Socinski MA, Mitchell PL, et al. START trial team. Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer (START): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(1): 59–68, doi: [10.1016/S1470-2045\(13\)70510-2](#), indexed in Pubmed: [24331154](#).
- Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28(13): 2181–2190, doi: [10.1200/JCO.2009.26.2543](#), indexed in Pubmed: [20351327](#).
- Curran WJ, Paulus R, Langer CJ, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103(19): 1452–1460, doi: [10.1093/jnci/djr325](#), indexed in Pubmed: [21903745](#).
- Bayman N, Blackhall F, McCloskey P, et al. How can we optimise concurrent chemoradiotherapy for inoperable stage III non-small cell lung cancer? *Lung Cancer.* 2014; 83(2): 117–125, doi: [10.1016/j.lungcan.2013.11.017](#), indexed in Pubmed: [24373738](#).
- Tsujino K, Kurata T, Yamamoto S, et al. Is consolidation chemotherapy after concurrent chemo-radiotherapy beneficial for patients with locally advanced non-small-cell lung cancer? A pooled analysis of the literature. *J Thorac Oncol.* 2013; 8(9): 1181–1189, doi: [10.1097/JTO.0b013e3182988348](#), indexed in Pubmed: [23883782](#).
- Schumacher A, Riesenbeck D, Brauneis M, et al. German Lung Cancer Cooperative Group. Combined modality treatment for locally advanced non-small cell lung cancer: preoperative chemoradiation does not result in a poorer quality of life. *Lung Cancer.* 2004; 44(1): 89–97, doi: [10.1016/j.lungcan.2003.10.004](#), indexed in Pubmed: [15013587](#).
- Kelly K, Chansky K, Gaspar LE, et al. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023. *J Clin Oncol.* 2008; 26(15): 2450–2456, doi: [10.1200/JCO.2007.14.4824](#), indexed in Pubmed: [18378568](#).
- Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015; 16(2): 187–199, doi: [10.1016/S1470-2045\(14\)71207-0](#), indexed in Pubmed: [25601342](#).
- Giaccone G, Bazhenova LA, Nemunaitis J, et al. A phase III study of belagenpumatucel-L, an allogeneic tumour cell vaccine, as maintenance therapy for non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer.* 2015; 51(16): 2321–2329, doi: [10.1016/j.ejca.2015.07.035](#), indexed in Pubmed: [26283035](#).
- Socinski MA, Özgüroğlu M, Villegas A, et al. PACIFIC Investigators. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377(20): 1919–1929, doi: [10.1056/NEJMoa1709937](#), indexed in Pubmed: [28885881](#).
- Gray JE, Villegas A, Daniel D, et al. PACIFIC Investigators. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med.* 2018; 379(24): 2342–2350, doi: [10.1056/NEJMoa1809697](#), indexed in Pubmed: [30280658](#).
- Faivre-Finn C, Vicente D, Kurata T, et al. Four-year survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC—an update from the PACIFIC Trial. *J Thorac Oncol.* 2021; 16(5): 715–718.
- Hosoya K, Fujimoto D, Kawachi H, et al. Ineligibility for the PACIFIC trial in unresectable stage III non-small cell lung cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019; 84(2): 275–280, doi: [10.1007/s00280-019-03885-4](#), indexed in Pubmed: [31201490](#).

**Maciej Głogowski**

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

# Leczenie chirurgiczne niedrobnokomórkowego raka płuca w skojarzeniu z immunoterapią

Surgery with neoadjuvant and adjuvant immunotherapy in non-small-cell lung cancer

## Adres do korespondencji:

Dr n. med. Maciej Głogowski  
Klinika Nowotworów Płuca i Klatki  
Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii  
im. Marii Skłodowskiej-Curie  
— Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa  
e-mail: maciej.glogowski@pib-nio.pl

## STRESZCZENIE

Leczenie chirurgiczne raka płuca jest nadal terapią z wyboru u chorych z rozpoznaniem wczesnego niedrobnokomórkowego raka płuca. Chemioterapia neoadjuwantowa i adjuwantowa jest stosowana u chorych w II i III stopniu zaawansowania w skojarzeniu z leczeniem chirurgicznym. Rola leczenia immunoterapią w skojarzeniu z leczeniem chirurgicznym jest nadal przedmiotem badań klinicznych. W artykule dokonano krótkiego przeglądu aktualnych badań klinicznych z użyciem immunoterapii z leczeniem chirurgicznym wczesnego niedrobnokomórkowego raka płuca.

**Słowa kluczowe:** wczesny rak płuca, niedrobnokomórkowy rak płuca, immunoterapia

## ABSTRACT

Surgical resection remains still treatment of choice for patients with early-stage non-small-cell lung cancer. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy with surgical resection is applied for patients in stage II or III. The role of immunotherapy in this indication is the subject of ongoing clinical trials. This article briefly review this studies.

**Key words:** early-stage lung cancer, non-smal-cell lung cancer, immunotherapy

Copyright © 2021 Via Medica

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, 5: 291-293

Leczenie chirurgiczne chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) jest terapią z wyboru we wczesnych stopniach zaawansowania klinicznego, choć ryzyko nawrotu nowotworu na poziomie 40–60% w stopniach zaawansowania IIA-IIIa (według 8. edycji klasyfikacji TNM — *tumor, node, metastasis classification*) należy uznać za bardzo wysokie [1]. Uzupełniająca konwencjonalna chemioterapia może poprawić odsetek 5-letnich przeżyć po radykalnym leczeniu chirurgicznym NDRP o około 5% [2–4].

Czas rozpoczęcia leczenia uzupełniającego chemioterapią w ramach kontrolowanych badań klinicznych określany był na 6–8 tydzień od operacji [3, 4], choć zarówno w badaniach populacyjnych, jak i analizach retrospektywnych oceniających wpływ odroczenia chemioterapii nawet do 16 tygodni od operacji nie

stwierdzono zależności między czasem podania leczenia uzupełniającego a odsetkiem przeżyć 5-letnich [5, 6].

Znaczący wpływ na całkowity czas przeżycia chorych z rozsianym NDRP związany z zastosowaniem immunoterapii stał się podstawą badań do stosowania immunoterapii po radykalnym leczeniu chirurgicznym [7, 8]. Obecnie prowadzone są cztery badania III fazy z zastosowaniem immunoterapii po radykalnym leczeniu chirurgicznym NDRP w stopniach zaawansowania IB–IIIa (według 7. edycji klasyfikacji TNM) [7]. We wszystkich tych badaniach chorzy są przydzielani losowo po zakończeniu chemioterapii uzupełniającej. W badaniach stosowany jest pembrolizumab (PEARLS) oraz durwalumab (BR31). W ramieniu kontrolnym chorzy otrzymują placebo. W dwóch kolejnych badaniach stosowany jest niwolumab (ANVIL) oraz atezolizumab

(IMpower010). We wszystkich badaniach punktem końcowym jest czas wolny od choroby (DFS, *disease free survival*). Tylko w badaniu IMpower010 chemioterapia pooperacyjna jest obligatoryjna, a w pozostałych dopuszczona jest randomizacja u chorych, którzy nie otrzymali chemioterapii uzupełniającej. Pod koniec marca 2021 roku ogłoszono w środkach przekazu, że wyniki analizy pośredniej badania IMpower010 wskazujące na znaczący wpływ na DFS w całej populacji badanej, wynikający z zastosowania atezolizumabu będą oficjalnie ogłoszone na kongresie *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) 2021 i przesłane do Agencji Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) i Europejskiej Agencji Leków (EMA, *European Medicines Agency*). We wrześniu 2021 roku opublikowano pełne wyniki badania IMpower010 [9]. Chorzy w stopniu zaawansowania II–IIIa otrzymujący w leczeniu uzupełniającym atezolizumab mieli o 34% niższe ryzyko nawrotu choroby w porównaniu z pacjentami, u których zastosowano BSC (best supportive care) w populacji chorych, u których stwierdzono ekspresję PD-L1 co najmniej 1%. W całej badanej populacji odnotowano również redukcję ryzyka nawrotu choroby na poziomie 21% na korzyść pacjentów otrzymujących atezolizumab. W populacji pacjentów ITT (intent-to-treat) — stopień zaawansowania IB–IIIa — redukcja ryzyka nawrotu wynosiła 19%.

W październiku 2021 roku FDA dopuściła zastosowanie atezolizumabu u chorych po radykalnej resekcji NDRP w II–IIIa stopnia zaawansowania i uzupełniającej chemioterapii oznaczoną ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$ . Po uzyskaniu pełnych wyników wszystkich wymienionych badań nadal pozostanie otwarty problem ustalenia optymalnego czasu rozpoczęcia immunoterapii po leczeniu operacyjnym i chemioterapii uzupełniającej.

Teoretyczne zalety wynikające z zastosowania leczenia neoadjuwantowego przed zabiegiem operacyjnym w NDRP obejmują między innymi: zmniejszenie się guza i przerzutowych węzłów chłonnych śródpiersia (*downstaging*), zwiększenie prawdopodobieństwa radykalnej resekcji, wczesne działanie na populację mikroprzerzutów i komórek nowotworowych krążących oraz możliwość oceny odpowiedzi komórkowej na zastosowane leczenie. Wyniki metaanalizy 15 badań randomizowanych z zastosowaniem chemioterapii neoadjuwantowej wykazały 5-proc. zysk wobec odsetka 5-letnich przeżyć u chorych poddanych chemioterapii przedoperacyjnej w stopniach zaawansowania IB–IIIa wobec grupy kontrolnej poddanej wyłącznie leczeniu operacyjnemu [10], czyli uzyskano wynik porównywalny z chemioterapią pooperacyjną. Dodatkowo w systematycznym przeglądzie retrospektywnym obejmującym 10 000 chorych nie stwierdzono różnic znamiennej statystycznych w przeżyciach między grupami poddanymi chemioterapii przed- i pooperacyjnej [11]. Trzeba dodać, że w badaniu NATCH (*Neoadjuvant/Adjuvant Taxol/Carboplatin Hope*), jedynym jak dotychczas, randomizowanym prospektywnym

badaniu bezpośrednio porównującym chemioterapię przedoperacyjną z pooperacyjną nie odnotowano różnic w odsetku przeżyć zarówno między obiema grupami, jak i między nimi a trzecią grupą poddaną tylko leczeniu chirurgicznemu, choć ponad 75% chorych włączonych do badania było w I stopniu zaawansowania, co mogło według samych autorów mieć wpływ na uzyskane wyniki [12]. Jednocześnie zaobserwowano blisko 30-proc. różnicę na korzyść chemioterapii przedoperacyjnej wobec pooperacyjnej w liczbie chorych otrzymujących wszystkie cykle zaplanowanej chemioterapii. Taka obserwacja wspiera sugestię wielu badaczy twierdzących, że chorzy mogą lepiej tolerować leczenie przed- niż pooperacyjne [7]. Zastosowanie immunoterapii przedoperacyjnej u chorych kwalifikowanych do radykalnej resekcji NDRP może teoretycznie zmienić obecne standardy. W badaniu przeprowadzonym przez Forde i wsp. u 21 chorych w stopniu zaawansowania I–IIIa zastosowano przedoperacyjnie niwolumab w dwóch cyklach z następową operacją. Leczenie było bardzo dobrze tolerowane, odnotowano jedynie 23-proc. odsetek działań niepożądanych (większość w stopniu I i II, a tylko jeden w stopniu III), które pozostały bez wpływu na czas zaplanowanego leczenia chirurgicznego. Resekcję radykalną wykonano u 20 chorych, odnotowując 45-proc. odsetek MPR (*major pathological response*) i 15-proc. odsetek pCR (*pathological completely response*) oraz 40-proc. odsetek *downstaging* u w badaniu histopatologicznym [13]. Także w kolejnych badaniach II fazy z innymi inhibitorami punktów kontrolnych prezentowanymi w streszczeniach konferencyjnych zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z chemioterapią stwierdzono dobrą tolerancję leczenia przy bardzo wysokim odsetku odpowiedzi patologicznych [8, 13, 14]. Część z badań II fazy z zastosowaniem immunoterapii w monoterapii oraz chemioimmunoterapii jest nadal prowadzona, podobnie jak badania III fazy porównujące leczenie przedoperacyjną chemioterapią z chemioimmunoterapią (punkty końcowe DFS i/lub OS) [7, 8]. Podkreślenia wymaga to, że wszystkie prowadzone badania dotyczą NDRP bez względu na stopień zaawansowania resekcijnego raka płuca. Ważną kwestią po potencjalnym zakończeniu sukcesem prowadzonych badań III fazy pozostanie zastosowanie odpowiedniej techniki obrazowania do oceny odpowiedzi na leczenie, lepiej korelującej z uzyskaną patologiczną odpowiedzią niż klasyczne kryteria RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1 [8, 15], a także określenie optymalnego czasu leczenia operacyjnego po zakończeniu przedoperacyjnej immunoterapii lub chemioimmunoterapii w związku z potencjalną toksycznością oraz ustalenie maksymalnego czasu, jaki może upłynąć od zastosowanego leczenia chirurgicznego w związku z planowaną immunoterapią pooperacyjną w przypadku leczenia podtrzymującego (*maintenance*) [8, 15]. Kolejnymi wyzwaniami będą określenie optymalnego czasu trwania

leczenia przed- i pooperacyjnego, ustalenie optymalnych biomarkerów predykcyjnych i prognostycznych i porównanie zależności od stopnia zaawansowania wobec leczenia przedoperacyjnego z pooperacyjnym [8, 15]. Niewątpliwie wkraczamy w erę nie tylko nowych wyzwań, ale i nowych możliwości w zakresie radykalnego leczenia NDRP z udziałem leczenia chirurgicznego.

## Konflikt interesów

Autor zgłasza brak konfliktu interesów.

## Piśmiennictwo

- Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for revisions of the TNM stage groupings in the forthcoming (eight) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2016; 11: 39–51.
- Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. LACE Collaborative Group. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 2008; 26(21): 3552–3559, doi: [10.1200/JCO.2007.13.9030](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.9030), indexed in Pubmed: [18506026](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18506026/).
- Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2006; 7(9): 719–727, doi: [10.1016/S1470-2045\(06\)70804-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70804-X), indexed in Pubmed: [16945766](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16945766/).
- Gauthier I, Ding K, Winton T, et al. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, National Cancer Institute of the United States Intergroup JBR.10 Trial Investigators. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2005; 352(25): 2589–2597, doi: [10.1056/NEJMoa043623](https://doi.org/10.1056/NEJMoa043623), indexed in Pubmed: [15972865](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15972865/).
- Booth C, Shepherd F, Peng Y, et al. Time to adjuvant chemotherapy and survival in non-small cell lung cancer. *Cancer.* 2012; 119(6): 1243–1250, doi: [10.1002/cncr.27823](https://doi.org/10.1002/cncr.27823).
- Salazar MC, Rosen JE, Wang Z, et al. Association of Delayed Adjuvant Chemotherapy With Survival After Lung Cancer Surgery. *JAMA Oncol.* 2017; 3(5): 610–619, doi: [10.1001/jamaoncol.2016.5829](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5829), indexed in Pubmed: [28056112](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28056112/).
- Uprety D, Mandrekar SJ, Wigle D, et al. Neoadjuvant Immunotherapy for NSCLC: Current Concepts and Future Approaches. *J Thorac Oncol.* 2020; 15(8): 1281–1297, doi: [10.1016/j.jtho.2020.05.020](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.05.020), indexed in Pubmed: [32522713](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32522713/).
- Huynh C, Walsh LA, Spicer JD. Surgery after neoadjuvant immunotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2021; 10(1): 563–580, doi: [10.21037/tlcr-20-509](https://doi.org/10.21037/tlcr-20-509), indexed in Pubmed: [33569337](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33569337/).
- Felip E, Altorki N, Zhou C, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *The Lancet.* 2021; 398(10308): 1344–1357, doi: [10.1016/s0140-6736\(21\)02098-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02098-5).
- Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet.* 2014; 383(9928): 1561–1571, doi: [10.1016/s0140-6736\(13\)62159-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)62159-5).
- Lim E, Harris G, Patel A, et al. Preoperative versus postoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: systematic review and indirect comparison meta-analysis of randomised trials. *J Thorac Oncol.* 2009; 4(11): 1380–1388, doi: [10.1097/JTO.0b013e3181b9ecca](https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181b9ecca), indexed in Pubmed: [19861907](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19861907/).
- Felip E, Rosell R, Maestre JA, et al. Spanish Lung Cancer Group. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28(19): 3138–3145, doi: [10.1200/JCO.2009.27.6204](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.6204), indexed in Pubmed: [20516435](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20516435/).
- Cascone T, William W, Weissferdt A, et al. Neoadjuvant nivolumab (N) or nivolumab plus ipilimumab (NI) for resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): Clinical and correlative results from the NEOSTAR study. *J Clin Oncol.* 2019; 37(15\_suppl): 8504–8504, doi: [10.1200/jco.2019.37.15\\_suppl.8504](https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.15_suppl.8504).
- Provencio M, NE IA, et al. Neo-adjuvant chemoimmunotherapy for the treatment of stage IIIA resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): a phase II multicenter exploratory study-final data of patients who underwent surgical assessment. *J Clin Oncol.* 2019; 37(suppl 15): 8509–8509.
- Kang J, Zhang C, Zhong WZ. Neoadjuvant immunotherapy for non-small cell lung cancer: State of the art. *Cancer Commun (Lond).* 2021; 41(4): 287–302, doi: [10.1002/cac2.12153](https://doi.org/10.1002/cac2.12153), indexed in Pubmed: [33689225](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33689225/).

**Dariusz M. Kowalski, Paweł Krawczyk**

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa  
Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

# Chemioimmunoterapia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozsiewu

Chemoimmunotherapy for the treatment of extensive-stage small cell lung cancer

## Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Dariusz M. Kowalski  
Klinika Nowotworów Płuca  
i Klatki Piersiowej  
Narodowy Instytut Onkologii  
— Państwowy Instytut Badawczy  
ul. Roentgena 5  
02-640 Warszawa  
e-mail: [dariusz.kowalski@pib-nio.pl](mailto:dariusz.kowalski@pib-nio.pl)  
tel.: 22 546 27 58

Copyright © 2021 Via Medica

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

## STRESZCZENIE

W artykule przedstawiono aktualny stan wiedzy dotyczący leczenia drobnokomórkowego raka płuca (DRP) w stadium rozsiewu z udziałem chemioterapii i immunoterapii.

**Słowa kluczowe:** drobnokomórkowy rak płuca, chemioterapia, immunoterapia, atezolizumab, durwalumab

## ABSTRACT

Chemo-immunotherapy as first-line treatment for small-cell lung cancer — State of Art.

**Key words:** small-cell lung cancer, chemotherapy, atezolizumab, durvalumab

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, 5: 294–296

## Wprowadzenie

Od kilkudziesięciu lat jedyną metodą leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca (DRP) w stadium rozsiewu (ED, *extensive disease*) była chemioterapia. Nową metodą o potwierdzonej skuteczności w badaniach klinicznych jest skojarzenie immuno- i chemioterapii. Amerykańska Agencja ds. Leków i Żywności (FDA, *Food and Drug Administration*) zarejestrowała w marcu 2019 roku atezolizumab w połączeniu z karboplatiną i etopozydem do leczenia pierwszej linii dorosłych chorych na DRP w stadium ED. W marcu 2020 roku w analogicznym wskazaniu rejestrację uzyskał durwalumab w skojarzeniu z karboplatiną lub cisplatiną i etopozydem.

Atezolizumab i durwalumab są przeciwciałami monoklonalnymi klasy IgG1 skierowanymi przeciw ligandowi dla cząsteczki programowanej śmierci typu 1 (PD-L1, *programmed death ligand 1*).

## Chemioterapia w połączeniu z atezolizumabem

Rejestracja atezolizumabu do leczenia chorych na DRP w stadium ED była możliwa na podstawie wyników wieloośrodkowego i przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby badania III fazy IMpower133, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo atezolizumabu stosowanego w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem wobec chemioterapii i placebo. Kwalifikowani byli dorośli chorzy wcześniej nieleczeni z rozpoznaniem DRP w stadium ED. W badaniu wzięło udział 403 chorych, którzy zostali przydzieleni do leczenia losowo w stosunku 1 : 1. Mediana wieku chorych wynosiła 64 lata. Większość chorych w obu grupach stanowili mężczyźni rasy kaukaskiej i byli palacze tytoniu. Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) stwierdzono u 8% chorych otrzymujących chemioimmunoterapię i 9% chorych poddanych wyłącznie chemioterapii.

Przerzuty w wątrobie stwierdzono odpowiednio u 38% i 36% chorych [1]. W fazie indukcji chorzy otrzymywali atezolizumab w dawce 1200 mg lub placebo we wlewie dożylnym i następnie, kolejno, karboplatinę i etopozyd. Następnie chorzy otrzymywali leczenie podtrzymujące atezolizumabem lub placebo aż do progresji choroby (PD, *progressive disease*) zgodnie z oceną RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1 lub do wystąpienia nietolerowanej toksyczności [1]. Pierwsze wyniki badania IMpower133 opublikowano po medianie obserwacji chorych wynoszącej 13,9 miesiąca. Mediana czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) u chorych leczonych z udziałem atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią wyniosła 12,3 miesiąca wobec 10,3 miesiąca u chorych otrzymujących samodzielną chemioterapię [HR (*hazard ratio*): 0,70; 95% CI (*confidence interval*): 0,54–0,91;  $p = 0,0069$ ]. Leczenie złożone również istotnie zmniejszało ryzyko progresji choroby (HR: 0,77; 95% CI: 0,620,96;  $p = 0,017$ ) z wydłużeniem mediany czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) z 4,3 (chemioterapia) do 5,2 miesiąca (chemioimmunoterapia) [1].

Zaktualizowane wyniki badania IMpower133 zostały przedstawione również na kongresie ESMO (*European Society for Medical Oncology*) we wrześniu 2020 roku. Przy medianie obserwacji wynoszącej 22,9 miesiąca, mediana OS u chorych otrzymujących chemioimmunoterapię utrzymywała się na poziomie 12,3 miesiąca wobec 10,3 miesiąca w grupie otrzymujących samodzielną chemioterapię (HR: 0,76; 95% CI: 0,60–0,95;  $p = 0,0154$ ). Zwracał uwagę wyższy odsetek chorych z przeżyciem jednorocznym, 18-miesięcznym i 2-letnim w grupie chorych otrzymujących chemioimmunoterapię wobec grupy chorych otrzymujących samodzielną chemioterapię. Odsetek przeżyć 12-, 18- i 24-miesięcznych wyniósł odpowiednio: 51,9, 33,5 i 22% (w grupie z wyłączną chemioterapią odpowiednio: 39, 20,4 i 16,8%). Korzyści pod względem OS obserwowano we wszystkich podgrupach chorych, ale były one słabiej wyrażone u pacjentów w wieku poniżej 65 lat (HR: 0,94; 95% CI: 0,68–1,28) oraz u osób z przerzutami w OUN (HR: 0,96; 95% CI: 0,46–2,01). Odsetek chorych z długim czasem przeżycia (ponad 18 miesięcy) był największy w grupach bez przerzutów w OUN (57%) i/lub wątrobie (47%) oraz z bardzo wysokim bTMB (*blood tumor mutation burden*) — 40% [2]. Bezpieczeństwo skojarzenia atezolizumabu i chemioterapii było zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa obu metod leczenia. Działania niepożądane III lub IV stopnia wystąpiły u 67,7% chorych otrzymujących atezolizumab w skojarzeniu z chemioterapią wobec 66,3% u osób otrzymujących samodzielną chemioterapię. Poważne działania niepożądane były związane głównie ze stosowaniem chemioterapii, a poważne działania niepożądane immuno zależne w przebiegu immunoterapii obserwowano rzadko. Jakiegokolwiek działania niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u odpowiednio:

94,9 i 92,3% chorych [3]. Najczęściej pojawiły się one ( $\geq 20\%$ ) u osób otrzymujących atezolizumab w skojarzeniu z chemioterapią i były to: leukopenia (23%), neutropenia (14%), niedokrwistość (14%) i małopłytkowość (10%) [3]. Działania niepożądane związane z nadreaktywnością układu immunologicznego były częstsze u chorych otrzymujących atezolizumab (41,4%) wobec otrzymujących placebo (24,5%). W pierwszej grupie 20,2% chorych wymagało leczenia glikokortykosteroidami wobec 5,6% chorych w grupie z wyłączną chemioterapią. Działania niepożądane, które doprowadziły do przerwania leczenia, wystąpiły u 11,6% chorych otrzymujących atezolizumab i 2,6% chorych przyjmujących placebo. Te związane z nieprawidłowym działaniem układu immunologicznego (irAEs, *immune-related adverse events*) obejmowały wysypkę (18,2 vs. 10,7%), zapalenie wątroby (6,1 vs. 4,6%), niedoczynność tarczycy (12,6 vs. 0,5%), nadczynność tarczycy (5,6 vs. 2,6%), reakcję związaną z wlewem (3,5 vs. 4,6%), zapalenie płuc (2,0 vs. 1,5%), zapalenie okrężnicy (0,5 vs. 0%) i niewydolność kory nadnerczy (0 vs. 1,5%) [1, 3].

### Chemioterapia w połączeniu z durwalumabem

Bezpieczeństwo i skuteczność durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią stosowanego u chorych na DRP w stadium ED oceniono w wielośrodkowym badaniu III fazy — CASPIAN. Badanie przeprowadzono w ponad 200 ośrodkach w 23 krajach, a uczestniczyło w nim 805 chorych przydzielonych losowo do trzech grup otrzymujących chemioterapię i placebo, durwalumab w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatiną oraz durwalumab i tremelimumab (przeciwciało anty-CTLA-4) w skojarzeniu z chemioterapią. Odsetek chorych z przerzutami w OUN wyniósł odpowiednio: 10, 10,4 i 14,2%. Chorzy z przerzutami w wątrobie stanowili odpowiednio: 43,7, 40,3 i 38,7%. Chorzy otrzymywali maksymalnie cztery cykle chemoterapii w skojarzeniu z immunoterapią. W grupie kontrolnej istniała możliwość zastosowania sześciu cykli chemioterapii oraz profilaktycznego napromieniania ośrodkowego układu nerwowego (PCI, *Profilactic Cranial Irradiation*). W badaniu CASPIAN stosowano stałą dawkę durwalumabu (1500 mg) podawaną co 21 dni bezpośrednio przed chemioterapią przez cztery cykle i następnie co 4 tygodnie aż do wystąpienia progresji choroby (PD, *progressive disease*) według kryteriów RECIST 1.1 lub do nieakceptowalnej toksyczności [4]. Zastosowanie chemioterapii w skojarzeniu z durwalumabem zmniejszyło znamienne ryzyko zgonu o 27% wobec samodzielnej chemioterapii (HR: 0,73; 95% CI: 0,59–0,91;  $p = 0,0047$ ). Mediana OS u chorych otrzymujących chemioimmunoterapię wyniosła 13 miesięcy wobec 10,3 miesiąca u chorych poddawanych wyłącznej chemioterapii. Odsetek obiek-

tywnych odpowiedzi był wyższy w grupie chorych otrzymujących durwalumab wobec samodzielnej chemioterapii (68 vs. 58%) [4]. Zaktualizowana analiza badania CASPIAN po okresie obserwacji trwającej ponad dwa lata (mediana 25,1 miesiąca) została opublikowana w „*Lancet Oncology*” w grudniu 2020 roku. Analiza potwierdziła wcześniej uzyskane wyniki. Odsetek obiektywnych odpowiedzi był znacznie wyższy w grupie otrzymującej durwalumab wobec samodzielnej chemioterapii (68 vs. 58%). Zmniejszenie ryzyka zgonu u chorych otrzymujących chemioterapię z durwalumabem wobec samodzielnej chemioterapii nadal wynosiło 25% (HR: 0,75; 95% CI: 0,62–0,91;  $p = 0,0032$ ). Mediana OS w tych grupach wyniosła odpowiednio: 12,9 wobec 10,5 miesiąca. Odsetek chorych z przeżyciem powyżej 18 miesięcy i powyżej dwóch lat wyniósł 32,0 i 22,2% w grupie leczonej w sposób złożony oraz 24,8 i 14,4% u chorych otrzymujących wyłącznie chemioterapię. Odsetek chorych bez progresji choroby po 12 i 24 miesiącach wyniósł odpowiednio: 17,9 i 13,5%. Po 24 miesiącach obserwacji 12% chorych nadal otrzymywało durwalumab w leczeniu podtrzymującym [5]. Wskaźniki toksyczności durwalumabu i chemioterapii były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa obu metod leczenia.

## Podsumowanie

Drobnokomórkowy rak płuca nadal pozostaje chorobą o złym rokowaniu. W ostatnich latach doszło do — pierwszego od kilku dziesięcioleci — postępu w leczeniu. Zastosowanie chemioimmunoterapii znacznie wydłużyło czas życia chorych na DRP w stadium

ED. Zastosowanie leczenia systemowego z udziałem durwalumabu lub atezolizumabu i chemioterapii istotnie zwiększyło odsetek chorych z długim — ponad 18-miesięcznym — przeżyciem. Chemioimmunoterapia stała się standardowym leczeniem w wielu krajach Unii Europejskiej, w tym w Polsce.

## Konflikt interesów

Udział w Komitecie Doradczym (Advisory Board) firm: AstraZeneca, Pfizer, BMS, MSD, TAKEDA, ROCHE, Novartis, Amgen, MERCK.

## Piśmiennictwo

1. Mansfield AS, Kaźarnowicz A, Karaseva N, et al. IMpower133 Study Group. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379(23): 2220–2229, doi: [10.1056/NEJMoa1809064](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809064), indexed in Pubmed: [30280641](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30280641/).
2. Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, et al. CASPIAN investigators. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019; 394(10212): 1929–1939, doi: [10.1016/S0140-6736\(19\)32222-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32222-6), indexed in Pubmed: [31590988](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31590988/).
3. Liu SV, Horn L, Mok T, et al. 1781MO IMpower133: Characterisation of long-term survivors treated first-line with chemotherapy ± atezolizumab in extensive-stage small cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2020; 31: S1032–S1033, doi: [10.1016/j.annonc.2020.08.1543](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.1543).
4. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab ± tremelimumab + platinum-etoposide in first-line extensive-stage SCLC (ES-SCLC): Updated results from the phase III CASPIAN study. *J Clin Oncol*. 2020; 38(15\_suppl): 9002–9002, doi: [10.1200/jco.2020.38.15\\_suppl.9002](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.9002).
5. Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, et al. CASPIAN investigators. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021; 22(1): 51–65, doi: [10.1016/S1470-2045\(20\)30539-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30539-8), indexed in Pubmed: [33285097](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33285097/).

**Paweł Krawczyk**

Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

# Molekularne prognostyczne i predykcyjne czynniki kwalifikacji chorych do immunoterapii

Prognostic and predictive molecular factors in qualification of patients to immunotherapy

## Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk  
Pracownia Immunologii i Genetyki  
Katedry i Kliniki Pneumonologii, Onkologii i Alergologii  
Uniwersytet Medyczny w Lublinie  
ul. Jaczewskiego 8  
20-950 Lublin  
tel. 081 724 42 93  
e-mail: pawel.krawczyk@umlub.pl

## STRESZCZENIE

Immunoterapia niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) jest obecnie szeroko stosowana w Polsce i na świecie. Leczenie za pomocą inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych — najczęściej przeciwciał monoklonalnych anty-PD-1 (*programmed death 1*) lub anty-PD-L1 (*programmed death ligand 1*) — można zaplanować na podstawie badania czynników predykcyjnych. Pembrolizumab w monoterapii pierwszej linii stosuje się u chorych na przerzutowego NDRP po wykluczeniu obecności w komórkach nowotworowych mutacji w genie *EGFR* (*epidermal growth factor receptor*) i rearanżacji genów *ALK* (*anaplastic lymphoma kinase*) i *ROS1* oraz po potwierdzeniu obecności ponad 50% komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w guzie. Chemoimmunoterapię z udziałem pembrolizumabu można wykorzystać w leczeniu takich chorych, ale w przypadku wykrycia ekspresji PD-L1 na mniej niż 50% komórek nowotworowych. Planowanie leczenia drugiej linii za pomocą atezolizumabu lub niwolumabu (leczenie dostępne w Polsce) nie wymaga oceny ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych. Ponieważ ekspresja PD-L1 nie jest idealnym markerem predykcyjnym dla immunoterapii, trwają poszukiwania innych czynników związanych z wyższą efektywnością tej metody leczenia. Wśród nich można wymienić wysokie obciążenie mutacyjne nowotworów (TMB, *tumor mutation burden*), obecność niestabilności mikrosatelitarnej (MSI, *microsatellite instability*), immunoprofil odpowiadający tzw. „guzom gorącym”, obecność mutacji genetycznych, np. w genie *KRAS* (*Kristen rat sarcoma viral oncogene homolog*) i wiele innych.

**Słowa kluczowe:** niedrobnokomórkowy raka płuca, inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych, czynniki predykcyjne, ligand dla cząsteczki programowej śmierci typu 1

## ABSTRACT

Immunotherapy for non-small cell lung cancer (NSCLC) is now widely used in Poland and in the world. Treatment with immune checkpoint inhibitors — most often anti-PD-1 (programmed death 1) or anti-PD-L1 (programmed death ligand 1) (monoclonal antibodies) — may be planned based on predictive markers examination. Pembrolizumab monotherapy in first-line treatment is used in patients with metastatic NSCLC without *EGFR* (epidermal growth factor receptor) mutations and rearrangements of *ALK* (anaplastic lymphoma kinase) and *ROS1* genes, and with the presence of more than 50% of tumor cells expressing PD-L1 molecule. Chemoimmunotherapy with pembrolizumab can be used in the treatment of such patients, but when PD-L1 expression is detected in less than 50% of tumor cells. Qualification of NSCLC patients to second-line treatment with atezolizumab or nivolumab (treatment available in Poland) does not require the assessment of PD-L1 expression on tumor cells. PD-L1 expression is not an ideal predictive marker for immunotherapy. Therefore, research on other predictive factors related to the higher effectiveness of immunotherapy are ongoing. These positive predictive markers could include the high tumor mutation burden (TMB), the presence of microsatellite instability (MSI), an immunoprofile corresponding to "hot tumors", the presence of different genetic mutations (e.g. in the *KRAS* gene) and much more.

**Key words:** non-small cell lung cancer, immune checkpoints inhibitors, predictive factors, programmed death ligand 1

## Diagnostyka czynników predykcyjnych w ramach Programu Lekowego Leczenia Niedrobnokomórkowego Raka Płuca

Kwalifikacja do immunoterapii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w myśl programu lekowego B.6 opiera się między innymi na oznaczaniu molekularnych i immunologicznych czynników predykcyjnych. W pierwszej linii leczenia od 1 stycznia 2021 roku refundacją została objęta terapia skojarzona z udziałem chemioterapii dwulekowej opartej na związkach platyny w połączeniu z pembrolizumabem u chorych na przerzutowego NDRP. Podtrzymano refundację pembrolizumabu w monoterapii w pierwszej linii leczenia u chorych na zaawansowanego NDRP. Obie te metody leczenia mogą być zastosowane na podstawie wyników badań immunohistochemicznych i molekularnych. W pierwszej kolejności obowiązuje u chorych z rozpoznaniem NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy konieczność wykluczenia obecności mutacji w genie *EGFR* (*epidermal growth factor receptor*) oraz rearanżacji genów *ALK* (*anaplastic lymphoma kinase*) i *ROS1*. Według programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) status mutacji w genie *EGFR* należy zbadać za pomocą „zwalidowanego testu”. W polskich warunkach nieprawidłowości te bada się najczęściej za pomocą techniki *real-time PCR* (*polymerase chain reaction*). Do badania rearanżacji genu *ALK* można wykorzystywać techniki immunohistochemiczne (IHC), fluorescencyjną hybrydyzację *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridisation*) oraz sekwencjonowanie nowej generacji (NGS, *next generation sequencing*). W praktyce najprostszą, najszybszą i najtańszą metodą jest technika IHC, a tylko wyniki niemiarodajne uzyskane tą metodą muszą być poddane weryfikacji techniką FISH. Rearanżację genu *ROS1* można zbadać techniką FISH lub NGS, przy czym ta pierwsza metoda jest w Polsce w powszechnym użyciu. W przypadku stwierdzenia nieprawidłowości w wymienionych genach należy chorych leczyć odpowiednimi lekami ukierunkowanymi molekularnie i nie powinno się w tej populacji chorych stosować immunoterapii [1].

Wybór metody immunoterapii w pierwszej linii leczenia zależy od statusu ekspresji liganda cząsteczki programowanej śmierci 1 (PD-L1, *programmed death ligand 1*) na komórkach nowotworowych. Monoterapię pembrolizumabem należy stosować u chorych z ekspresją PD-L1 na  $\geq 50\%$  komórek nowotworowych. Tego typu ekspresję stwierdza się u około 25% chorych na zaawansowanego NDRP. Natomiast u chorych, u których ekspresja PD-L1 występuje na mniej niż 50% komórek nowotworowych, powinno rozważyć się zastosowanie skojarzenia chemioterapii i pembrolizumabu. Terapię skojarzoną można też stosować u chorych bez ekspresji PD-L1 (0% komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1). Istotne jest, żeby na wyniku badania

immunohistochemicznego wpisywać precyzyjnie odsetek komórek z ekspresją PD-L1, a nie tylko konkluzję: wynik pozytywny lub negatywny (stwierdzenie ekspresji PD-L1 na 1% komórek nowotworowych można uznać za wynik pozytywny) [1–4].

W drugiej linii leczenia, jeśli w pierwszej zastosowano chemioterapię, nadal można stosować u chorych na miejscowo zaawansowanego lub zaawansowanego NDRP immunoterapię atezolizumabem lub niwolumabem. Nie jest w tym przypadku wymagana ocena statusu ekspresji PD-L1, ale należy wykluczyć obecność mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżację genu *ALK*. Niemniej jednak nieprzeprowadzenie diagnostyki tych nieprawidłowości genetycznych przed planowaniem pierwszej linii terapii należy uznać za nieprawidłowe postępowanie diagnostyczne. Planowanie terapii konsolidującej durwalumabem po zakończeniu jednoczesnej chemioradioterapii u chorych na miejscowo zaawansowanego NDRP nie wymaga badania czynników predykcyjnych [1, 5–9].

## Inne czynniki predykcyjne i prognostyczne dla immunoterapii

Ocena ekspresji PD-L1 jest wymagana w kwalifikacji do innych metod immunoterapii, które w Polsce nie są refundowane, ale są zarejestrowane w Unii Europejskiej i/lub w USA. Chorzy z ekspresją PD-L1 na  $\geq 1\%$  komórek nowotworowych mogą otrzymać immunoterapię skojarzoną z niwolumabem i ipilimumabem w pierwszej linii leczenia lub pembrolizumab w monoterapii w pierwszej i drugiej linii leczenia. Natomiast kwalifikacja do terapii atezolizumabem w pierwszej linii leczenia wymaga stwierdzenia ekspresji PD-L1 na  $\geq 50\%$  komórek nowotworowych. Zastosowanie terapii skojarzonej z udziałem niwolumabu, ipilimumabu i chemioterapii lub atezolizumabu, bewacyzumabu i chemioterapii w pierwszej linii leczenia może być zastosowane w populacji chorych ze statusem PD-L1  $< 50\%$  [10]. W badaniach klinicznych z atezolizumabem wykorzystywano jako marker predykcyjny ocenę ekspresji PD-L1 na komórkach immunologicznych naciekających tkankę nowotworową. Oceniano nie odsetek komórek immunologicznych, ale pole powierzchni guza nacieczone tymi komórkami. Marker ten w kombinacji z oceną ekspresji PD-L1 na powierzchni komórek nowotworowych nie znalazł zastosowania w rutynowej diagnostyce w kwalifikacji do immunoterapii [7].

Ocena ekspresji PD-L1 nie jest idealnym markerem predykcyjnym w kwalifikacji do immunoterapii. Odpowiedź na immunoterapię obserwowana jest zarówno u chorych z ekspresją tego markera na komórkach nowotworowych, jak i jej pozbawionych. Z kolei nawet u chorych z wysoką ekspresją PD-L1 stwierdza się pierwotną oporność na immunoterapię. Dlatego poszu-

kiwane są inne markery predykcyjne w kwalifikacji do immunoterapii u chorych na NDRP.

Markerem, który znalazł zastosowanie w praktyce klinicznej, jest oznaczanie obciążenia guza mutacjami somatycznymi (TMB, *tumor mutation burden*) w kwalifikacji do terapii pembrolizumabem. Chorzy na guzy lite z wysokim TMB ( $\geq 10$  mutacji na milion par zasad) mogą otrzymać takie leczenie w USA. Wysokie TMB wiąże się z powstawaniem dużej liczby nieprawidłowych białek, w tym neoantygenów (antygenów swoistych dla nowotworów). Wysokie TMB koreluje zazwyczaj z wieloletnim paleniem tytoniu i długotrwałym, agresywnym oddziaływaniem karcynogenów. Tego rodzaju guzy nowotworowe są wysoce immunogenne, a komórki nowotworowe łatwiej identyfikowane przez układ immunologiczny i usuwane przez limfocyty T cytotoksyczne. Immunoterapia wzmacnia tę aktywność niezależnie od ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych [11].

W badaniach klinicznych jako czynnik prognostyczny i predykcyjny immunoterapii wykonywano także immunoprofilowanie guzów nowotworowych. W badaniu POPLAR, w którym stosowano atezolizumab w drugiej linii leczenia, oceniano ekspresję genów odpowiedzialnych za produkcję czynników prozapalnych, w tym przede wszystkim białek związanych z produkcją interferonów. Ustalono, że zdolność do wysokiej produkcji czynników wzmacniających odpowiedź komórkową z udziałem limfocytów T pomocniczych typu 1 (Th1) i limfocytów T cytotoksycznych (CTLs, *cytotoxic T cells*), zwłaszcza komórek pamięci o fenotypie EOMES+ (*eomesodermin*), CD69+, CD45RO+, jest korzystnym czynnikiem predykcyjnym immunoterapii. Ponadto w grupie chorych odpowiadających na takie leczenie obserwowano na limfocytach niską ekspresję innych ujemnych punktów kontroli układu immunologicznego, w tym przede wszystkim TIGIT (*T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains*), ICOS (*inducible T-cell costimulator*) i LAG3 (*lymphocyte-activation gene 3*). Znaczenie może mieć także udział różnych subpopulacji limfocytów T w naciekach tkanki nowotworowej: limfocytów T regulatorowych, CTLs o fenotypie komórek funkcjonalnie wyczerpanych (niekorzystne rokowniczo), końcowo zróżnicowanych CTLs o fenotypie aktywowanym (korzystne rokowniczo), CTLs na wczesnym etapie różnicowania oraz opornych na apoptozę, wędrujących CTLs, a także limfocytów Th1, Th2 i Th17. Obecność innych komórek immunologicznych o właściwościach immunosupresyjnych (mieloidalne komórki dendrytyczne, makrofagi M2) może obniżać skuteczność immunoterapii [12].

Poziom TMB oraz immunoprofil guzów nowotworowych przekładają się na ich immunofenotyp, który może być oceniany techniką IHC. Guzy tak zwane gorące, wysoce immunogenne, z wysokim TMB charakteryzują się intensywnymi naciekami ze strony komórek układu

immunologicznego i wiążą się z możliwością uzyskania odpowiedzi na immunoterapię. Guzy, które wytwarzają dużą ilość czynników immunosupresyjnych (np. indolodioxygenazę czy arginazę) z niskim TMB, charakteryzuje wykluczenie immunologiczne (nacieki z limfocytów na obwodzie guza) lub tak zwana pustynia immunologiczna (brak nacieków z komórek immunologicznych). Guzy „zimne”, mało immunogenne są najczęściej związane z brakiem odpowiedzi na immunoterapię. Zjawiska te mają wpływ na występowanie pierwotnej oporności na immunoterapię, ale także na ryzyko pojawienia się hiper- lub pseudoprogresji. W związku z tym mogą mieć duże znaczenie prognostyczne. Żadne z wymienionych badań nie weszło jednak do standardów diagnostyki NDRP w kwalifikacji do immunoterapii lub monitorowania skuteczności leczenia [12].

### Metody badania czynników predykcyjnych dla immunoterapii

Metoda IHC jest powszechnie wykorzystywana do diagnostyki ekspresji PD-L1 u chorych na NDRP. Najczęściej wykorzystywane są dwa kłony przeciwciał monoklonalnych anti-PD-L1: 22C3 (wykorzystywany w badaniach klinicznych z pembrolizumabem) oraz SP263. Oba przeciwciała są stosowane z dedykowanymi do nich odczynnikami, a barwienie IHC przeprowadzane jest w automatycznych barwiarkach Autostainer lub Benchmark. Taki sposób przeprowadzenia reakcji IHC zapewnia wysoką wiarygodność oznaczeń, a odczynniki posiadają certyfikat CE-IVD (do diagnostyki *in vitro*). W wielu laboratoriach wykorzystywany jest koncentrat przeciwciała 22C3 i odczynniki dobierane z innych zestawów. Taka metoda nie posiada certyfikatu CE-IVD. Odpowiednio wybarwione preparaty (barwienie hematoksyliną i eozyną, kontrola negatywna, właściwe barwienie IHC), zawierające odpowiednią liczbę komórek nowotworowych, są oceniane w mikroskopie świetlnym przez doświadczonego patomorfologa [12].

Jak wspomniano na wstępie, w celu kwalifikacji do immunoterapii wymagane jest wykluczenie obecności mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji genów *ALK* i *ROS1*. Obecność tych nieprawidłowości genetycznych po pierwsze kwalifikuje do skutecznego leczenia ukierunkowanego molekularnie, a po drugie niemal zawsze wiąże się z niską skutecznością immunoterapii. Wynika to z faktu, że pojedyncze mutacje kierujące występują najczęściej u osób niepalących i wiążą się z niskim TMB. Jednak pojedyncze mutacje i rearanżacje występują także w innych genach, takich jak *MET*, *NTRK 1-3*, *RET*. Te nieprawidłowości genetyczne także kwalifikują do terapii ukierunkowanych zarejestrowanych w Unii Europejskiej (UE), ale nierefundowanych

jeszcze w Polsce. Dlatego przyszłość diagnostyki molekularnej u chorych na NDRP leży w zastosowaniu technologii NGS. Coraz powszechniej wykorzystuje się krótkie panele genetyczne do badania od kilkunastu do kilkudziesięciu genów (sekwencjonowanie typu *hot-spot*). Do najczęściej używanych należy Archer (badanie mRNA) i Avenio (badanie DNA) przeznaczone dla platform Illumina (np. miniSeq i miSeq) oraz OncoMine kierowany do platformy Ion Torrent (np. S5). Dzięki tej metodzie można w DNA (*deoxyribonucleic acid*) lub RNA (*ribonucleic acid*) komórek nowotworowych wykryć najczęstsze nieprawidłowości kwalifikujące do terapii ukierunkowanych molekularnie. Ponadto dzięki niektórym panelom NGS wykrywa się mutacje w genach *KRAS* oraz *STK11/LKB1*. Według ostatnich danych obecność mutacji w genie *KRAS*, która występuje najczęściej u chorych na raka gruczołowego, może być korzystnym czynnikiem predykcyjnym dla immunoterapii. Natomiast współistnienie mutacji *KRAS* i *STK11/LKB1* jest niekorzystnym czynnikiem predykcyjnym dla tej metody leczenia [13]. W celu zbadania TMB oraz niestabilności mikrosatelitarnej (MSI, *microsatellite instability*) konieczne jest wykorzystanie dłuższych paneli genetycznych obejmujących kilkaset genów (CGP, *comprehensive genomic profiling*). Najczęściej wykorzystywany do tego celu jest komercyjny test FoundationOne CDx wykonywany na platformach Illumina (nextSeq i wyższych). Za jego pomocą można jednocześnie zbadać nieprawidłowości genetyczne w ponad 320 genach, TMB i MSI zarówno w materiale tkankowym w blozku parafinowym, jak i we krwi obwodowej (płynna biopsja) [11].

## Konflikt interesów

Komitety doradcze i wykłady sponsorowane dla firm farmaceutycznych: Roche, Astra Zenecka, MSD, BMS, Boehringer-Ingelheim.

## Piśmiennictwo

1. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-onkologiczne>.
2. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375(19): 1823–1833, doi: [10.1056/NEJMoa1606774](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774), indexed in Pubmed: [27718847](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27718847/).
3. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378(22): 2078–2092, doi: [10.1056/NEJMoa1801005](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005), indexed in Pubmed: [29658856](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29658856/).
4. Mazieres J, Kowalski D, Luft A, et al. KEYNOTE-407 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379(21): 2040–2051, doi: [10.1056/NEJMoa1810865](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810865), indexed in Pubmed: [30280635](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30280635/).
5. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373(2): 123–135, doi: [10.1056/NEJMoa1504627](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504627), indexed in Pubmed: [26028407](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26028407/).
6. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373(17): 1627–1639, doi: [10.1056/NEJMoa1507643](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507643), indexed in Pubmed: [26412456](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26412456/).
7. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. OAK Study Group. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017; 389(10066): 255–265, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)32517-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32517-X), indexed in Pubmed: [27979383](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27979383/).
8. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 387(10027): 1540–1550, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)01281-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01281-7), indexed in Pubmed: [26712084](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26712084/).
9. Gray JE, Villegas A, Daniel D, et al. PACIFIC Investigators. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 2018; 379(24): 2342–2350, doi: [10.1056/NEJMoa1809697](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809697), indexed in Pubmed: [30280658](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30280658/).
10. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. ESMO Guidelines Committee, ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018; 29 Suppl 4(Suppl 4): iv192–iv237, doi: [10.1093/annonc/mdy275](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy275), indexed in Pubmed: [32169226](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32169226/).
11. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol*. 2020; 21(10): 1353–1365, doi: [10.1016/s1470-2045\(20\)30445-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30445-9).
12. Immunoterapia raka płuca – współczesne spojrzenia. In: Wojaś-Krawczyk K. ed. W gabinecie lekarza specjalisty. Wydanie 1. PZWL Wydawnictwo Lekarskie Sp. z o.o., Warszawa 2011.
13. Skoulidis F, Goldberg ME, Greenawalt DM, et al. Mutations and PD-1 Inhibitor Resistance in -Mutant Lung Adenocarcinoma. *Cancer Discov*. 2018; 8(7): 822–835, doi: [10.1158/2159-8290.CD-18-0099](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-0099), indexed in Pubmed: [29773717](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29773717/).

**Magdalena Knetki-Wróblewska**

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

# Kliniczne prognostyczne i predykcyjne czynniki kwalifikacji do immunoterapii

Clinical prognostic and predictive factors for immunotherapy

## Adres do korespondencji:

Dr n. med. Magdalena Knetki-Wróblewska  
 Klinika Nowotworów Płuca i Klatki  
 Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii  
 im. Marii Skłodowskiej-Curie  
 — Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa  
 e-mail:  
 magdalena.knetki-wroblewska@pih-nio.pl

## STRESZCZENIE

Kwalifikacja chorych do immunoterapii opiera się na wskazaniach rejestracyjnych leków z uwzględnieniem zapisów programów lekowych. Obserwacje z codziennej praktyki pozwalają wskazać dodatkowe czynniki rokownicze i predykcyjne w odniesieniu do immunoterapii. Najbardziej istotnymi elementami negatywnie wpływającymi na skuteczność immunoterapii są: gorszy stan sprawności, lokalizacja zmian wtórnych w wątrobie i mózgowiu, znaczne zaawansowanie zmian, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych i brak korzyści klinicznej z wcześniej prowadzonego leczenia systemowego. Ponadto obserwuje się brak skuteczności immunoterapii wśród chorych z zaburzeniami molekularnymi (w szczególności w genach *EGFR*, *ALK*).

**Słowa kluczowe:** immunoterapia, czynniki prognostyczne, czynniki predykcyjne, niedrobnokomórkowy rak płuca

## ABSTRACT

The qualification of patients for immunotherapy is based on drug registration indications with drug programs taken into account. Observations from daily practice indicate additional prognostic and predictive factors in relation to immunotherapy. Poor performance status, localization of metastases in the liver and brain, significant size of lesions, abnormalities in laboratory tests, and no clinical benefit from previous systemic treatment are the most significant factors which negatively affect the effectiveness of immunotherapy. In addition, immunotherapy is not effective in patients with molecular disorders (in particular — in the *EGFR*, *ALK* genes).

**Key words:** immunotherapy, prognostic factors, predictive factors, non-small cell lung cancer

Copyright © 2021 Via Medica

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, 5: 301–306

## Wstęp

Inhibitory immunologicznych punktów kontroli (immunoterapia) od kilku lat stanowią jedną z możliwych opcji terapeutycznych u chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Obecnie w Polsce możliwe jest stosowanie immunoterapii u chorych z zaawansowanym NDRP w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią (u chorych niepoddawanych wcześniej leczeniu systemowemu) oraz w leczeniu konsolidującym po jednoczesnej chemioradioterapii chorych w stadium miejscowego zaawansowania.

Wskazania rejestracyjne dla immunoterapii oparte są na wynikach badań z losowym doбором chorych i do-

tyczą całych analizowanych w tych badaniach populacji. Kryteria kwalifikacji do badań klinicznych są jednak względnie restrykcyjne. Zwykle możliwe jest leczenie pacjentów w bardzo dobrym stopniu sprawności — według skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 0 lub 1, chorych bez istotnych chorób współistniejących, z prawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych i pełną wydolnością narządów wewnętrznych. W praktyce klinicznej natomiast populacja chorych z rozpoznaniem zaawansowanego NDRP jest zróżnicowana. Gorszy stan sprawności (ECOG 2–3), obecność przerzutów do mózgu i wątroby, a także szybki postęp choroby to najczęstsze wyzwania. W związku z tym wartościowa jest analiza wyników chorych leczonych w praktyce kli-

nicznej. Tego typu obserwacje mogą wskazać dodatkowe czynniki rokownicze i predykcyjne w odniesieniu do immunoterapii oraz udokumentować wartość leczenia w realnej populacji chorych z NDRP.

W niniejszym opracowaniu omówiono wybrane czynniki prognostyczne i predykcyjne, które mogą być istotne przy kwalifikacji chorych do leczenia w codziennej praktyce.

## Stan sprawności

Stan sprawności chorego stanowi kluczowy element brany pod uwagę przy kwalifikacji chorych do immunoterapii. O ile w badaniach klinicznych możliwe jest leczenie jedynie chorych w bardzo dobrym stanie sprawności (ECOG 0–1), programy rozszerzonego dostępu do leków (EAP, *Expanded Access Program*) i praktyka kliniczna umożliwiają kwalifikację również osoby w średnim stanie sprawności. Opublikowano wiele prac dokumentujących wartość rokowniczą stanu sprawności chorych, u których stosowano immunoterapię — odsetek pacjentów, u których stan sprawności oceniono na średni —  $\geq 2$  według skali ECOG — sięgał nawet 40% chorych [1–8]. Wybrane dane przedstawiono w tabeli 1.

W części doniesień wykazano, że gorszy stan sprawności jest niezależnym negatywnym czynnikiem rokowniczym — przykładowo w analizie 229 chorych leczonych w portugalskim EAP dla niwolumabu stan sprawności wskazano jako jedyny niezależny czynnik prognostyczny ( $p < 0,0006$ ) [6]. W analizie jednoczynnikowej ryzyko zgonu było znacznie niższe u pacjentów w stanie sprawności ECOG 0–1 niż u pacjentów z ECOG 2 (HR (*hazard ratio*): 3,8; 95% CI (*confidence interval*): 2,3–6,07;  $p < 0,0001$ ) [6]. Interesujących danych dostarczyła analiza fazy III/IV TAIL oceniająca wartość atezolizumabu w realnej populacji chorych, do badania włączono grupę 619 chorych leczonych wcześniej systemowo (jedną lub dwie linie leczenia) [7]. W średnim stanie sprawności (ECOG 2) było 10% chorych. Mediana czasu przeżycia

całkowitego (OS, *overall survival*) w całej analizowanej populacji wyniosła 11,1 miesiąca (w badaniu rejestracyjnym atezolizumabu — OAK — 13,6 miesiąca), a w przypadku chorych w gorszym stanie sprawności zaledwie 3,5 miesiąca. W omawianej grupie chorych (ECOG 2) niższy był również odsetek obiektywnych odpowiedzi (3,5 wobec 11% dla całej populacji) i mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (mPFS, *progression-free survival*) — odpowiednio 1,7 miesiąca i 2,7 miesiąca [7]. Udokumentowano, że w przypadku chorych w gorszym stanie sprawności częściej stwierdzano obecność zmian przerzutowych w wątrobie oraz układzie kostnym, a także częściej występowały działania niepożądane związane z immunoterapią III–IV stopnia oraz poważne działania niepożądane (14,5 vs. 7,8%) [7].

Stan sprawności ma również istotne znaczenie rokownicze u chorych z wysoką ekspresją liganda cząsteczki programowanej śmierci 1 (PD-L1, *programmed death ligand 1*), u których w pierwszej linii leczenia stosowany jest pembrolizumab [8]. Analizie poddano grupę 386 pacjentów w dobrym stanie ogólnym (ECOG 0–1) i grupę 158 chorych w gorszym stanie sprawności. Mediana PFS wyniosła odpowiednio — 6,9 oraz 2,3 miesiąca, a odsetek chorych pozostających bez progresji po roku — 36,4% oraz 16,2%. Uzyskane wyniki były zbliżone do tych udokumentowanych w badaniu rejestracyjnym KEYNOTE-024, jednak tylko w odniesieniu do chorych w dobrym stanie sprawności [8].

## Przerzuty do wątroby

Umiejscowienie zmian przerzutowych od lat stanowi uznany czynnik rokowniczy u chorych leczonych przeciwnowotworowo [9]. Obecność zmian wtórnych w wątrobie czy mózgowiu negatywnie wpływa na wyniki leczenia, niezależnie od podejmowanej metody terapeutycznej. Opublikowano kilka doniesień dokumentujących wartość immunoterapii u chorych z przerzutami do wątroby.

Tabela 1. Wartość rokownicza stanu sprawności u chorych poddanych immunoterapii

|                       | Odsetek chorych ECOG $\geq 2$ | OS (miesiące) |               |
|-----------------------|-------------------------------|---------------|---------------|
|                       |                               | ECOG 0–1      | ECOG $\geq 2$ |
| Manrique i wsp. [1]   | 10                            | 11,79         | 3,4           |
| Juergens i wsp. [2]   | 8,9                           | 12,91         | 6,77          |
| Almazan i wsp. [3]    | 13,6                          | 12,8          | 2,9           |
| Schouten i wsp. [4]   | 16,1                          | 12,5          | 4,5           |
| Dudnik i wsp. [5]     | 46                            | 9,5           | 3,5           |
| Figueiredo i wsp. [6] | 23                            | NR            | 3,6           |
| Ardizzoni i wsp. [7]  | 10                            | 11,1          | 3,5           |
| Velcheti i wsp. [8]   | 29                            | 6,9*          | 2,3*          |

\* mPFS (*progression-free survival*) — mediana czasu przeżycia wolnego od progresji; ECOG — *Eastern Cooperative Oncology Group*; OS (*overall survival*) — czas przeżycia całkowitego

Zbiorcza analiza badań CheckMate 017 i CheckMate 057 z aktualizacją wyników z  $\geq 3$ -letniej obserwacji obejmowała analizę podgrup pacjentów z przerzutami do wątroby (23% chorych) [10]. Zastosowanie niwolumabu pozwoliło na uzyskanie korzyści w odniesieniu do OS (HR: 0,68; 95% CI: 0,50–0,91). Wyniki leczenia były jednak gorsze niż w ogólnej populacji chorych — mediana OS dla chorych z przerzutami do wątroby oraz ogólnej populacji wyniosła odpowiednio — dla niwolumabu i docetakselu 6,8 miesiąca i 5,9 miesiąca oraz 11,1 i 8,1 miesiąca (HR: 0,70; 95% CI: 0,61–0,81) [10]. Nie porównano bezpośrednio chorych z przerzutami do wątroby i bez zmian w omawianej lokalizacji. W analizie grupy 1588 chorych leczonych niwolumabem w ramach EAP obecność zmian przerzutowych w wątrobie stanowiła — obok gorszego stanu sprawności — niezależny negatywny czynnik rokowniczy (OR, *odds ratio*), iloraz szans: 0,47 (0,35–0,61);  $p < 0,0001$ ) [11].

W retrospektywnej analizie 215 chorych na NDRP, u których stosowano niwolumab, atezolizumab lub pembrolizumab (19,1% — przerzuty do wątroby) wykazano wyższe ryzyko zgonu u chorych z przerzutami do wątroby (HR: 2,04; 95% CI: 1,33–3,13) [12]. Zidentyfikowano również dodatkowe negatywne czynniki prognostyczne dla tej subpopulacji chorych na NDRP: niski poziom albumin, zły stan sprawności, oraz liczba przerzutów do wątroby ( $\geq 5$ ). Analizie poddano również wartość rokowniczą zmian przerzutowych w wątrobie u chorych leczonych chemioimmunoterapią w badaniu KEYNOTE-189, które było przeznaczone dla chorych z rozpoznaniem raka niepłaskonabłonkowego płuca [13]. W grupie 410 chorych, u których stosowano chemioterapię opartą na pochodnych platyny i pembrolizumab, u 16% chorych stwierdzono obecność zmian wtórnych w wątrobie (23% w grupie 206 chorych przydzielonych do chemioterapii i placebo). Zaobserwowano korzyść kliniczną z zastosowania chemioimmunoterapii również u osób z obecnymi zmianami wtórnymi w wątrobie (HR dla OS: 0,62; 95% CI: 0,39–0,98). Mediana OS była jednak wyższa u chorych bez zmian przerzutowych w tej lokalizacji — w przypadku chemioimmunoterapii wyniosła 23,7 miesiąca (wobec 13,2 miesiąca dla chemioterapii), podczas gdy u chorych z przerzutami w wątrobie — 12,6 miesięcy (wobec 6,6 dla chemioterapii) [13].

### Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego

Okolo 10% chorych z NDRP ma przerzuty do mózgu w momencie rozpoznania, a 25–40% rozwinięte przerzuty do mózgu podczas choroby. W przypadku chorych z zaburzeniami molekularnymi częstość występowania przerzutów do mózgu jest większa. W praktyce klinicznej immunoterapia jest stosowana

u pacjentów po miejscowym leczeniu przerzutów do mózgu, u których nie stwierdza się istotnych klinicznie objawów wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego. Aktywność wobec zmian przerzutowych w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) potencjalnie jest związana nie tyle ze zdolnością leków do przełamania bariery krew–mózg, ile z aktywnością limfocytów T w środowisku guza przerzutowego. Wykazano korelację między wyższą liczbą limfocytów naciekających guz CD3+ (TILs, *tumor infiltrating lymphocytes*) a czasem przeżycia całkowitego [14].

Retrospektywne analizy wskazują na pewną aktywność immunoterapii w tym obszarze. W jednej z prezentowanych publikacji podsumowującej wartość niwolumabu u chorych z rakiem niepłaskonabłonkowym płuca zmiany wtórne w OUN stwierdzono u 26% [15]. Kontrolę choroby udokumentowano u 39% chorych, a odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, *objective response rate*) wyniósł 17%. Mediana OS w tej subpopulacji wyniosła 8,6 miesiąca (95% CI: 6,4–10,8) w porównaniu z 11,3 miesiąca (95% CI: 10,2–12,4) dla całej kohorty [15]. W innej z opisanych grup (188 chorych) u 22% chorych potwierdzono zmiany wtórne w OUN. Mediana OS tych chorych wyniosła 5,09 miesiąca w porównaniu z 14,8 miesiąca u pacjentów bez przerzutów (95% CI: 11,5–17,3) [1]. W cytowanym już badaniu TAIL chorzy z przerzutami do OUN, u których stosowano atezolizumab odnosili istotnie mniejszą korzyść kliniczną, aniżeli cała analizowana populacja — mediany OS wyniosły odpowiednio — 5,1 oraz 11,1 miesiąca [7]. Opublikowano łączną analizę wyników leczenia chorych z NDRP i przerzutami do OUN, u których stosowano pembrolizumab w badaniach klinicznych KEYNOTE-001, -010, -024 i -042 [16]. Spośród 3170 chorych w 293 przypadkach stwierdzono zmiany wtórne w OUN — wcześniej poddane leczeniu miejscowemu i stabilne klinicznie. Wykazano przewagę pembrolizumabu nad chemioterapią wśród chorych z obecnymi zmianami przerzutowymi w OUN, mOS wyniosły odpowiednio 13,4 i 10,3 miesiąca (HR: 0,83). Jednocześnie wśród chorych bez zmian przerzutowych uzyskano nieco lepsze wyniki leczenia — odpowiednio 14,8 i 11,3 miesiąca (HR: 0,78) [16]. W jednej z największych przeanalizowanych grup chorych leczonych niwolumabem w codziennej praktyce — 1588 pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym płuca — przerzuty stwierdzono u 409 chorych [17]. W analizie wieloczynnikowej obecność zmian przerzutowych w OUN stanowiła niezależny negatywny czynnik rokowniczy (HR: 1,51; 95% CI: 1,06–2,13,  $p = 0,02$ ) [17]. Przeanalizowano również wartość chemioimmunoterapii u chorych z przerzutami do OUN. Uaktualnione wyniki badania KEYNOTE-189 potwierdziły przewagę pembrolizumabu skojarzonego z chemioterapią nad chemioterapią u chorych z zaawansowanym rakiem

gruczołowym płuca w całej analizowanej populacji. W grupie chorych z przerzutami do OUN leczenie skojarzone pozwoliło na uzyskanie mOS wynoszącej 19,2 miesiąca (7,5 miesiąca w ramieniu z chemioterapią, HR: 0,41) [13].

Obecnie uważa się, że chorzy kwalifikowani do immunoterapii, u których stwierdza się obecność zmian przerzutowych w OUN, powinni być w pierwszym etapie poddani leczeniu miejscowemu.

## Chorzy z zaburzeniami molekularnymi

Chorzy z NDRP i zaburzeniami molekularnymi stanowią heterogenną grupę pacjentów, najczęściej obecne są u nich mutacje aktywujące w genie *EGFR* i rearanżacje w genie *ALK*, rzadziej zaś zaburzenia związane z genami *RET*, *NTRK*, *MET*, *HER2*. Najwięcej danych dotyczących skuteczności immunoterapii dotyczy chorych z mutacją aktywującą w genie *EGFR*. U 15% pacjentów w badaniu CheckMate 057 potwierdzono obecność tego zaburzenia. Nie wykazano przewagi niwolumabu nad docetakselem w tej podgrupie chorych (HR: 1,18; 0,69–2,0) [18]. W innej analizie — obejmującej grupę 25 chorych z mutacją *EGFR* — OS wynosił 3,38 miesiąca, a u 229 chorych bez tego zaburzenia molekularnego — 13,37 miesiąca (HR: 2,32; 1,37–3,93;  $p = 0,002$ ) [2]. Analiza wieloczynnikowa 613 pacjentów — z których 15% miało mutację *EGFR* — wykazała negatywną wartość prognostyczną mutacji *EGFR* lub translokacji *ALK* w odniesieniu do PFS (HR: 1,45; 1,12–1,86) [19]. W formie doniesienia zjazdowego zaprezentowano wyniki badania drugiej fazy dokumentującego wartość niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem u chorych z mutacją aktywującą w genie *EGFR* po niepowodzeniu leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) [20]. Rekrutację do badania wstrzymano przedwcześnie po włączeniu 31 chorych z uwagi na brak skuteczności leczenia (mPFS

— 1,3 miesiąca dla niwolumabu, 1 chory — ORR) [20]. Uznaje się, że u chorych z mutacjami w genie *EGFR* i rearanżacjami w genie *ALK* immunoterapia (monoterapia) nie powinna być stosowana.

Interesujących danych dostarczają wyniki projektu IMMUNOTARGET [21]. Przedstawiono wyniki immunoterapii 551 chorych. W tej grupie zmiany molekularne obejmowały mutacje w genie *KRAS* (271 chorych), *EGFR* (125 chorych), *BRAF* (43 chorych), *MET* (36 chorych), *HER2* (29 chorych), *ALK* (23 chorych), *RET* (16 chorych) i *ROS1* (7 chorych). Zastosowanie immunoterapii pozwoliło u części chorych na otrzymanie krótkotrwałej korzyści klinicznej, najlepsze wyniki uzyskali chorzy z zaburzeniami w genie *KRAS* (ORR — 26%). W całej analizowanej populacji mediana PFS wyniosła 2,8 miesiąca, a mediana OS — 13,3 miesiąca. Dane podsumowujące wyniki leczenia determinowane typem zaburzenia molekularnego podsumowano w tabeli 2 [21].

Podsumowując, u chorych z zaburzeniami molekularnymi leczeniem z wyboru są leki ukierunkowane molekularnie. Wydaje się, że wartość immunoterapii lub chemioimmunoterapii powinna być oceniana w ramach badań klinicznych.

## Wrażliwość na poprzednio stosowaną chemioterapię

Dane z praktyki klinicznej wskazują, że jednym z czynników predykcyjnych dla immunoterapii może być czas, jaki upłynął od zakończenia chemioterapii pierwszej linii, a także status odpowiedzi na leczenie. Opublikowano wyniki analizy 248 chorych i spośród 189 pacjentów, którzy mieli udokumentowaną odpowiedź na wcześniejszą terapię dubletami platyny, 38,6% zareagowało progresją jako najlepszą odpowiedzią na leczenie [4]. Całkowity czas przeżycia wynosił 13,1 miesiąca u pacjentów wrażliwych na chemioterapię i tylko 5,0 miesięcy

Tabela 2. Wartość immunoterapii u chorych z zaburzeniami molekularnymi (na podstawie [21])

| Gen         | ORR | PD jako najlepsza odpowiedź | mPFS | 12 miesięcy PFS |
|-------------|-----|-----------------------------|------|-----------------|
| <i>KRAS</i> | 26% | 51%                         | 3,2  | 25,6            |
| <i>EGFR</i> | 12% | 67%                         | 2,1  | 6,4             |
| <i>BRAF</i> | 24% | 46%                         | 3,1  | 18,0            |
| <i>HER2</i> | 7%  | 67%                         | 2,5  | 13,6            |
| <i>MET</i>  | 16% | 50%                         | 3,4  | 23,4            |
| <i>ALK</i>  | 0%  | 68%                         | 2,5  | 5,9             |
| <i>ROS1</i> | 17% | 83%                         | —    | —               |
| <i>RET</i>  | 6%  | 75%                         | 2,1  | 7,0             |

mPFS (*progression-free survival*) — mediana czasu przeżycia wolnego od progresji; ORR (*objective response rate*) — odsetek obiektywnych odpowiedzi; PD (*progressive disease*) — progresja choroby

(HR: 1,7; 95% CI: 1,108–2,642;  $p = 0,015$ ) u chorych z PD w trakcie chemioterapii. W analizie grupy 221 pacjentów wykazano, że czas do progresji może mieć również znaczenie prognostyczne [3]. Czas przeżycia całkowitego był istotnie dłuższy u pacjentów, którzy rozpoczęli chemioterapię w okresie przekraczającym 6 miesięcy (78,7% pacjentów) — 11,8 vs. 3,7 miesiąca (HR: 0,39; 95% CI: 0,26–0,6,  $p < 0,0001$ ) [3]. Przeprowadzono dodatkową analizę chorych leczonych w ramach badania OAK, której celem była próba identyfikacji czynników ryzyka wystąpienia szybkiego niepowodzenia leczenia atezolizumabem (10% chorych) [22]. Wykazano, że progresja choroby w ciągu 6 miesięcy po chemioterapii — obok stanu sprawności (ECOG: 1 wobec 0) oraz mnogich ( $\geq 3$ ) zmian przerzutowych stanowiły istotne negatywne czynniki rokownicze. W grupie chorych, u których stwierdzono progresję choroby (PD, *progressive disease*) lub zostali utraceni z obserwacji w pierwszych 12 tygodniach, nie wykazano przewagi atezolizumabu nad docetakselem (HR: 0,89; 95% CI: 0,41–1,92) [22].

### Inne czynniki rokownicze

Dodatkowe znaczenie mogą mieć indeksy prognostyczne oparte na wynikach badań laboratoryjnych, takich jak stężenie albumin, aktywność dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH, lactate dehydrogenase), liczba neutrofili i limfocytów. Przykładem takiego indeksu rokowniczego może być (LIPI, *lung immune prognostic index*) opartego na wyjściowych wartościach dNLR (*derived neutrophil-to-lymphocyte ratio*, stosunek neutrofili do limfocytów) i LDH [23, 24]. Wysoka wartość LIPI została wskazana jako niezależny negatywny czynnik prognostyczny (HR: 3,67; 95% CI: 1,96–6,86;  $p < 0,0001$ ) [23]. W analizie obejmującej grupę 466 chorych udokumentowano znaczące różnice w OS w zależności od grupy prognostycznej według LIPI — mediany dla złej, pośredniej i dobrej grupy prognostycznej — wyniosły odpowiednio 3, 10 i 34 miesiące [24].

Wydaje się, że wartość rokowniczą w odniesieniu do immunoterapii ma również stopień zaawansowania choroby wyrażony sumą wymiarów zmian nowotworowych. W jednej z publikacji udokumentowano, że w przypadku chorych, u których wymiar zmian w momencie kwalifikacji do leczenia przekraczał 101 mm, istotnie rosło ryzyko progresji jako najlepszej odpowiedzi na leczenie oraz zgonu [25]. W innej analizie — obejmującej 284 chorych — punktem odcięcia był wymiar 50 mm, a mediana OS wyniosła odpowiednio 9,5 oraz 20,0 miesięcy. Większe zaawansowanie choroby stanowiło — obok stanu chorych i lokalizacji zmian przerzutowych w kościach — niezależny czynnik rokowniczy (HR: 1,51; 95% CI: 1,02–2,22;  $p = 0,038$ ) [26].

### Podsumowanie

Kwalifikacja chorych do immunoterapii opiera się na wskazaniach rejestracyjnych leków z uwzględnieniem zapisów programów lekowych. Wyniki leczenia uzyskiwane w praktyce klinicznej mogą jednak odbiegać od wyników dokumentowanych w badaniach klinicznych. Populacja chorych w rzeczywistości jest bardziej heterogenna. Najważniejszym czynnikiem rokowniczym jest stan sprawności chorych. Znaczenie ma również lokalizacja i wymiar zmian wtórnych, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych czy korzyść uzyskana z wcześniej prowadzonego leczenia systemowego. W przypadku chorych z udokumentowanymi zaburzeniami molekularnymi immunoterapia charakteryzuje się niższą skutecznością.

### Konflikt interesów

Autorka zgłasza brak konfliktu interesów.

### Piśmiennictwo

- Manrique MA, Martínez JM, González JG, et al. Real world data of nivolumab for previously treated non-small cell lung cancer patients: a Galician lung cancer group clinical experience. *Transl Lung Cancer Res.* 2018; 7(3): 404–415, doi: [10.21037/tlcr.2018.04.03](https://doi.org/10.21037/tlcr.2018.04.03).
- Juergens RA, Mariano C, Jolivet J, et al. Real-world benefit of nivolumab in a Canadian non-small-cell lung cancer cohort. *Curr Oncol.* 2018; 25(6): 384–392, doi: [10.3747/co.25.4287](https://doi.org/10.3747/co.25.4287), indexed in Pubmed: [30607113](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30607113/).
- Almazan M, Perez J, Pozo J, et al. A multicentre observational study of the effectiveness, safety and economic impact of nivolumab on non-small-cell lung cancer. *International Journal of Clinical Pharmacy.* 2019; 41: 272–279.
- Schouten RD, Muller M, de Gooijer CJ, et al. Real life experience with nivolumab for the treatment of non-small cell lung carcinoma: Data from the expanded access program and routine clinical care in a tertiary cancer centre-The Netherlands Cancer Institute. *Lung Cancer.* 2018; 126: 210–216, doi: [10.1016/j.lungcan.2017.11.012](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.11.012), indexed in Pubmed: [29179916](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29179916/).
- Dudnik E, Moskovitz M, Daher S, et al. Effectiveness and safety of nivolumab in advanced non-small cell lung cancer. *Lung cancer.* 2018; 126: 217–223.
- Figueiredo A, Almeida MA, Almodovar MT, et al. Real-world data from the Portuguese Nivolumab Expanded Access Program (EAP) in previously treated Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Pulmonology.* 2020; 26(1): 10–17, doi: [10.1016/j.pulmoe.2019.06.001](https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2019.06.001), indexed in Pubmed: [31630986](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31630986/).
- Ardizzoni A, Azevedo S, Rubio-Viqueira B, et al. Primary results from TAIL: a global single-arm safety study of atezolizumab monotherapy in a diverse population of patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer. *J Immunother Cancer.* 2021; 9(3), doi: [10.1136/jitc-2020-001865](https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001865), indexed in Pubmed: [33737339](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33737339/).
- Velcheti V, Chandwani S, Chen X, et al. First-line pembrolizumab monotherapy for metastatic PD-L1-positive NSCLC: real-world analysis of time on treatment. *Immunotherapy.* 2019; 11(10): 889–901, doi: [10.2217/imt-2019-0061](https://doi.org/10.2217/imt-2019-0061), indexed in Pubmed: [31181973](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31181973/).
- O'Connell JP, Kris MG, Gralla RJ, et al. Frequency and prognostic importance of pretreatment clinical characteristics in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with combination chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1986; 4(11): 1604–1614, doi: [10.1200/jco.1986.4.11.1604](https://doi.org/10.1200/jco.1986.4.11.1604).
- Vokes EE, Ready N, Felip E, et al. Nivolumab versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 017 and CheckMate 057): 3-year update and outcomes in patients with liver metastases. *Ann Oncol.* 2018; 29(4): 959–965, doi: [10.1093/annonc/mdy041](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy041), indexed in Pubmed: [29408986](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29408986/).

11. Grossi F, Genova C, Crinò L, et al. Real-life results from the overall population and key subgroups within the Italian cohort of nivolumab expanded access program in non-squamous non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer*. 2019; 123: 72–80, doi: [10.1016/j.ejca.2019.09.011](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.09.011), indexed in Pubmed: [31671314](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31671314/).
12. Kitadai R, Okuma Y, Hakozaki T, et al. The efficacy of immune checkpoint inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer with liver metastases. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020; 146(3): 777–785, doi: [10.1007/s00432-019-03104-w](https://doi.org/10.1007/s00432-019-03104-w), indexed in Pubmed: [31828427](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31828427/).
13. Rodríguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair MJ, et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2020; 38(14): 1505–1517, doi: [10.1200/JCO.19.03136](https://doi.org/10.1200/JCO.19.03136), indexed in Pubmed: [32150489](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150489/).
14. Wang S, Hu C, Xie F, et al. Use of Programmed Death Receptor-1 and/or Programmed Death Ligand 1 Inhibitors for the Treatment of Brain Metastasis of Lung Cancer. *Onco Targets Ther*. 2020; 13: 667–683, doi: [10.2147/OTT.S235714](https://doi.org/10.2147/OTT.S235714), indexed in Pubmed: [32158220](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32158220/).
15. Crinò L, Bronte G, Bidoli P, et al. Nivolumab and brain metastases in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2019; 129: 35–40, doi: [10.1016/j.lungcan.2018.12.025](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.12.025).
16. Mansfield AS, Herbst RS, Castro G, et al. Outcomes with pembrolizumab (pembro) monotherapy in patients (pts) with PD-L1-positive NSCLC with brain metastases: Pooled analysis of KEYNOTE-001, -010, -024, and -042. *Ann Oncol*. 2019; 30: v604–v606, doi: [10.1093/annonc/mdz260.004](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz260.004).
17. Garassino MC, Gelibter AJ, Grossi F, et al. Italian Nivolumab Expanded Access Program in Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer Patients: Results in Never-Smokers and EGFR-Mutant Patients. *J Thorac Oncol*. 2018; 13(8): 1146–1155, doi: [10.1016/j.jtho.2018.04.025](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.04.025), indexed in Pubmed: [29730379](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29730379/).
18. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373(17): 1627–1639, doi: [10.1056/NEJMoa1507643](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507643), indexed in Pubmed: [26412456](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26412456/).
19. Fujimoto D, Yoshioka H, Kataoka Y, et al. Efficacy and safety of nivolumab in previously treated patients with non-small cell lung cancer: A multicenter retrospective cohort study. *Lung Cancer*. 2018; 119: 14–20, doi: [10.1016/j.lungcan.2018.02.017](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.02.017), indexed in Pubmed: [29656747](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29656747/).
20. Lai G, Alvarez J, Yeo J, et al. Randomised Phase 2 Study of Nivolumab (N) Versus Nivolumab and Ipilimumab (NI) Combination in EGFR Mutant NSCLC OA01.06 WCLC2020.
21. Mazieres J, Dilon A, Lusque A, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol*. 2019; 30(8): 1321–1328, doi: [10.1093/annonc/mdz167](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz167), indexed in Pubmed: [31125062](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31125062/).
22. Gandara D, Reck M, Moro-Sibilot D, et al. Fast progression in non-small cell lung cancer: results from the randomized phase III OAK study evaluating second-line atezolizumab versus docetaxel. *J Immunother Cancer*. 2021; 9(3), doi: [10.1136/jitc-2020-001882](https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001882), indexed in Pubmed: [33737340](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33737340/).
23. Ruiz-Bañobre J, Areses-Manrique MC, Mosquera-Martínez J, et al. Evaluation of the lung immune prognostic index in advanced non-small cell lung cancer patients under nivolumab monotherapy. *Transl Lung Cancer Res*. 2019; 8(6): 1078–1085, doi: [10.21037/tlcr.2019.11.07](https://doi.org/10.21037/tlcr.2019.11.07), indexed in Pubmed: [32010585](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32010585/).
24. Mezquita L, Auclin E, Ferrara R, et al. Association of the Lung Immune Prognostic Index With Immune Checkpoint Inhibitor Outcomes in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2018; 4(3): 351–357, doi: [10.1001/jamaoncol.2017.4771](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.4771), indexed in Pubmed: [29327044](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29327044/).
25. Katsurada M, Nagano T, Tachihara M, et al. Baseline Tumor Size as a Predictive and Prognostic Factor of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res*. 2019; 39(2): 815–825, doi: [10.21873/anticancer.13180](https://doi.org/10.21873/anticancer.13180), indexed in Pubmed: [30711962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30711962/).
26. Hakozaki T, Hosomi Y, Kitadai R, et al. Efficacy of immune checkpoint inhibitor monotherapy for patients with massive non-small-cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020; 146(11): 2957–2966, doi: [10.1007/s00432-020-03271-1](https://doi.org/10.1007/s00432-020-03271-1), indexed in Pubmed: [32462297](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32462297/).

**Marta Olszyna-Serementa, Piotr Jaśkiewicz**

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

# Radiochemioterapia w skojarzeniu z immunoterapią — opis przypadku chorego z niedrobnokomórkowym rakiem płuca

Non-small-cell lung cancer concomitant radiochemotherapy with immunotherapy as consolidation treatment — a case report

## Adres do korespondencji:

Dr n. med. Marta Olszyna-Serementa  
Klinika Nowotworów Płuca  
i Klatki Piersiowej,  
Narodowy Instytut Onkologii  
— Państwowy Instytut Badawczy  
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa  
e-mail: marta.olszyna-serementa@pi-b-nio.pl

## STRESZCZENIE

Opis przypadku 75-letniej chorej z rozpoznaniem płaskonabłonkowym rakiem płuca, z wznową po 6 latach od radykalnego leczenia operacyjnego. Chora w III stopniu zaawansowania klinicznego została zakwalifikowana do skojarzonego leczenia jednoczasową chemioradioterapią z konsolidującą immunoterapią. Chora otrzymała zaplanowaną dawkę radioterapii i zaplanowane dawki należne chemioterapii. W trakcie leczenia wystąpił odczyn popromienny 2. stopnia ze strony przełyku, wymagający leczenia z koniecznością hospitalizacji i podawaniem płynów dożylnie. W ocenie tomografią komputerową po zakończonej chemioradioterapii uzyskano regresję w ramach stabilizacji według kryteriów RECIST 1.1. Chora planowo rozpoczęła konsolidującą immunoterapię.

**Słowa kluczowe:** niedrobnokomórkowy rak płuca, chemioterapia, radioterapia, immunoterapia

## ABSTRACT

A 75-year-old woman with squamous cell lung cancer, recurring 6 years after radical surgery. The patient in clinical stage III was qualified for combined treatment with concurrent chemoradiotherapy with consolidating immunotherapy. The patient received the planned dose of radiotherapy and the planned doses of chemotherapy. Grade 2 radiation esophagitis occurred during treatment, requiring treatment with hospitalization and intravenous fluids administration. In the evaluation of CT scans after completion of chemoradiotherapy, regression was achieved within the stabilization according to the RECIST 1.1 criteria. The patient started consolidating immunotherapy as planned.

**Key words:** non-small-cell lung cancer, chemotherapy, radiotherapy, immunotherapy

Copyright © 2021 Via Medica

ISSN 2450-1646

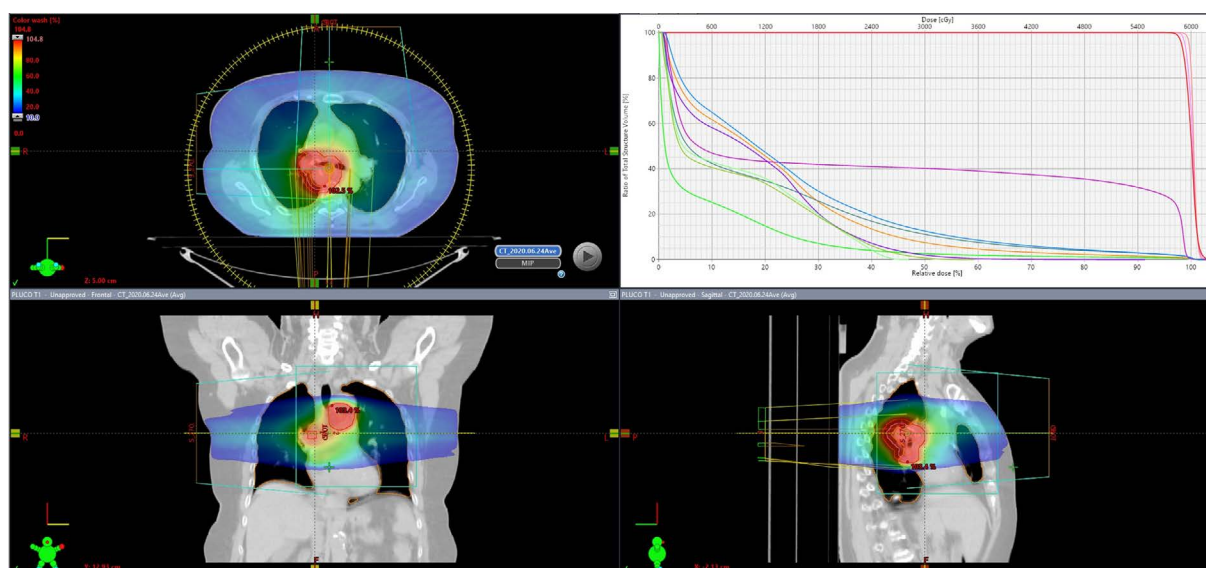
e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, 5: 307–310

Chora, lat 75, zgłosiła się w czerwcu 2020 roku do poradni onkologicznej z powodu guza płuca prawego. Zmiana została wykryta przypadkowo w 2019 roku przy kwalifikacji do leczenia operacyjnego zmian zwyrodnieniowych w kręgosłupie lędźwiowym. Wykonano badania obrazowe, w pierwszej kolejności radiogram klatki piersiowej, który wykazał zmianę ogniskową w płucu prawym. Chora przeżyła przed 6 laty lobektomię górną prawostronną. Zaawansowanie pooperacyjne było na-

stępujące: rak gruczołowy G3 pT2a N1 M0 R0 L1 V1 CS IIB. Nie otrzymała wówczas systemowego leczenia uzupełniającego. Obecnie chora zgłasza dodatkowo nadciśnienie tętnicze, jest otyła oraz to, że była nałogową palaczką od 30. do 73. roku życia. Nie potwierdzono kontaktu chorej z azbestem, a wywiad rodzinny nie był obciążony pod kątem chorób nowotworowych.

Z uwagi na zaawansowanie określone na podstawie dostarczonej przez chorą tomografii komputerowej jako



**Rycina 1.** Rozkład dawek promieniowania w radioterapii z zastosowaniem modulacji intensywności dawki, histogramy DVH (*dose-volume histogram*) opisujące zależność między dawką otrzymaną przez daną strukturę a jej objętością

III stopień zaawansowania klinicznego, potwierdzonego histopatologicznie gruczolowego raka płuca, chora została wstępnie zakwalifikowana do próby radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii (RTCT).

W kwalifikacji uczestniczył zespół wielodyscyplinarnej, w składzie: onkolog kliniczny, radioterapeuta i torakochirurg. Za dyskwalifikację od leczenia operacyjnego przemawiała przebyta ipsilateralna lobektomia, zajęcie węzłów chłonnych grupy 4L, wiek chorej i umiejscowienie zmiany w płucu prawym, predysponujące do konieczności wykonania pneumonektomii. Wartości spirometryczne nie stanowiły przeciwwskazania do ponownej lobektomii.

W dniu 22.06.2020 roku wykonano chorej badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET-CT, *positron emission tomography*) w ramach planowania radykalnej radioterapii. Uwidoczniono aktywny metabolicznie węzeł chłonny przytchawiczy dolny lewy  $17 \times 14$  mm SUVmax lbm — 4,7 oraz węzły przytchawicze dolne prawe z nieznacznie podwyższonym wychwytem  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoksyglukozy (FDG), najpewniej odczynowe —  $13 \times 7$  mm SUVmax lbm — 1,1 i  $15 \times 11$  mm SUVmax lbm — 1,3. Za oskrzelem głównym prawym, przy klip-sach pooperacyjnych zobrazowano aktywną metabolicznie masę tkankową około  $27 \times 24$  mm (wymiar cc ok. 31 mm) SUVmax lbm — 6,5. W badaniu PET-CT nie wykazano innych odległych zmian patologicznych oraz nie stwierdzono zmian w okolicach nadobojczykowych obustronnie. Chora dostarczyła wynik biopsji gruboigłowej wykonanej na drodze bronchofiberoskopii z ultrasonografią wewnątrzoskrzelową (EBUS, *endo-bronchial ultrasound*).

W dniu 30.06.2020 roku pacjentka rozpoczęła pierwszy kurs chemioterapii według schematu karboplatyna/winorelbina). Leczenie systemowe zaplanowano co 21 dni. Z pierwszym dniem chemioterapii rozpoczęto radioterapię radykalną w ramach jednoczasowej RTCT na obszar guza płuca prawego i węzłów chłonnych śródpiersia w dawce frakcyjnej 200 cGy do dawki całkowitej 6000 cGy, w warunkach fotonów X6MeV, techniką 4D-IGRT (ryc. 1). Obecnie standardem napromieniania radykalnego chorych na raka płuca jest radioterapia planowana oparta na PET-CT i tomografii komputerowej 4D, czyli z zastosowaniem systemu detekcji ruchów oddechowych pacjenta. Dodatkowo możliwość planowania RT techniką obrotową z wykorzystaniem modulacji intensywności mocy dawki (IMRT, *intensity modulated radiation therapy*) sprawia, że główne zastosowanie ma terapia łukowa, VMAT (*volumetric modulated arc therapy*) w radioterapii 4D [1]. W planowaniu RT zastosowano dwa pełne łuki, które różniły się ustawieniem kąta kolimatora, dzięki czemu uzyskano precyzyjne modelowanie rozkładu dawki promieniowania, z wysokim jej gradientem poza obszarem guza i węzłów chłonnych z marginesem 5 mm. Osiągnięto zalecane ograniczenia dawki w narządach krytycznych przy prawidłowym objęciu dawką terapeutyczną zmian chorobowych. Wartość V20 (objętość otrzymująca dawkę 20 Gy) dla sumy płuc wynosiła 20% (maksymalnie 35%), a średnia dawka na sumę płuc — 12,59 Gy (maksymalnie 20 Gy).

Realizacja planu wykonanego techniką IMRT była poprzedzona weryfikacją dozymetryczną zaplanowanego rozkładu dawki promieniowania [2]. Po ułożeniu chorej w pozycji terapeutycznej wykonywana była weryfikacja

obrazowa (IGRT, *image-guided radiotherapy*). Takie postępowanie pozwala na precyzyjną ocenę położenia obszaru napromienianego. Użycie do weryfikacji CBCT (*cone beam computer tomography*) polega na wykonaniu tomografii komputerowej po ułożeniu pacjenta na stole terapeutycznym, przy użyciu stożkowej wiązki promieniowania ortowoltowego, dzięki której uzyskuje się obraz przy mniejszej ekspozycji niż ta stosowana w diagnostycznej tomografii komputerowej.

Wczesna tolerancja leczenia u chorej była dobra, gdy zgłosiła się ona na podanie drugiego cyklu chemioterapii. W badaniu morfologii krwi nie stwierdzono leukopenii, ani neutropenii. Drugi cykl chemioterapii podano w zaplanowanym terminie w określonych należnych dawkach. Po drugim kursie chemioterapii zaczął narastać odczyn popromienny ze strony przełyku i ogólne osłabienie, nie obserwowano innych powikłań. Od 2 do 6.08.2020 roku zdecydowano się na hospitalizację chorej z powodu popromiennego zapalenia przełyku G2 oraz osłabienia G2. Włączono paracetamol  $3 \times 500$  mg *p.o.*, transdermalny fentanyl 12 mcgg, nawodnienie *i.v.*, leczenie żywieniowe z zastosowaniem wysokoenergetycznych preparatów odżywczych, nie stosowano antybiotykoterapii. Po 3 dniach przerwy wznowiono radioterapię w dniu 6.08.2020 roku. Do końca radioterapii nie obserwowano innych istotnych klinicznie zdarzeń i następowała stopniowa poprawa stanu ogólnego.

Po zakończonej RTCT wykonano 26.08.2020 roku kontrolną tomografię komputerową (TK), której wynik wykazał odpowiedź na leczenie spełniającą kryteria stabilizacji choroby. Od 17.09.2020 roku rozpoczęto leczenie konsolidujące durwalumabem w dawce 10 mg/kg masy ciała (dawka 860 mg) *i.v.* co 2 tygodnie.

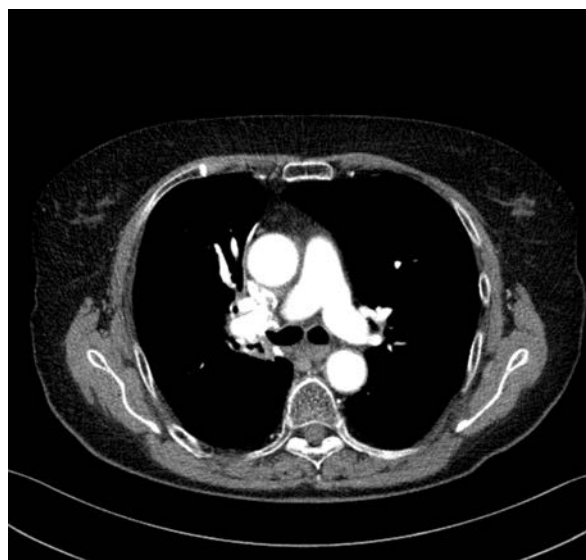
Obecnie chora kontynuuje immunoterapię konsolidującą. W wykonanych obrazowych badaniach kontrolnych nie stwierdza się cech wznowy ani rozsiewu choroby. Wyniki kontrolne badań morfologii i biochemii krwi są prawidłowe. Obrazy z tomografii komputerowej po zakończonej radiochemioterapii i po dziewięciu podaniach durwalumabu przedstawiono na rycinach 2 i 3.

## Podsumowanie

Wyniki badania PACIFIC udowodniły jednoznacznie, że najlepszym postępowaniem terapeutycznym w nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym NDRP jest jednoczasowa RTCT oraz immunoterapia konsolidująca. Niestety, toksyczność jednoczasowej RTCT świadczy o tym, że nie wszyscy chorzy mogą być tak intensywnie leczeni. Od stycznia 2021 roku durwalumab jest dostępny w Polsce w ramach programu lekowego. Wskazania do stosowania leku obejmują chorych na nieoperacyjnego NDRP w III stopniu zaawansowania, z regresją lub stabilizacją choroby po jednoczasowej chemioradioterapii stwierdzoną w badaniach obrazo-



Rycina 2. Przekrój poprzeczny tomografii komputerowej wykonanej po zakończeniu radiochemioterapii (RTCT)



Rycina 3. Przekrój poprzeczny tomografii komputerowej wykonanej po dziewięciu cyklach durwalumabu

wych (TK klatki piersiowej i nadbrzusza z kontrastem *i.v.*), wykonanych do sześciu tygodni (optymalnie do dwóch tygodni) od zakończenia RTCT. Dodatkowo chorzy muszą pozostawać w stanie sprawności ECOG 0–1, mieć prawidłową czynność nerek, wątroby i układu krwiotwórczego, a wszystkie działania niepożądane RTCT muszą się zmniejszyć przynajmniej do stopnia pierwszego. Chorzy z poważnymi chorobami autoimmunologicznymi i/lub przyjmujący glikokortykosteroidy w dawce ekwiwalentnej dla  $> 10$  mg prednizonu/dobę nie mogą być zakwalifikowani do immunoterapii.

Leczenie konsolidujące jest prowadzone maksymalnie przez 12 miesięcy lub do progresji choroby czy nieakceptowalnej toksyczności. W trakcie leczenia zalecane jest rutynowe wykonywanie badań laboratoryjnych, EKG, z obiektywną oceną odpowiedzi na leczenie co 3 miesiące [3].

### Konflikt interesów

Autorzy zgłaszają brak konfliktu interesów.

### Piśmiennictwo

1. Ong CL, Verbakel WF, Cuijpers JP, et al. Stereotactic radiotherapy for peripheral lung tumors: a comparison of volumetric modulated arc therapy with 3 other delivery techniques. *Radiother Oncol.* 2010; 97(3): 437–442, doi: [10.1016/j.radonc.2010.09.027](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.09.027), indexed in Pubmed: [21074878](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21074878/).
2. Robertson JM, Ten Haken RK, Hazuka MB, et al. Dose escalation for non-small cell lung cancer using conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 37(5): 1079–1085, doi: [10.1016/s0360-3016\(96\)00593-7](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(96)00593-7), indexed in Pubmed: [9169816](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9169816/).
3. Socinski MA, Özgüroğlu M, Villegas A, et al. PACIFIC Investigators. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377(20): 1919–1929, doi: [10.1056/NEJMoa1709937](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709937), indexed in Pubmed: [28885881](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28885881/).

**Sylwia Tabor**

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

# Immunoterapia w pierwszej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca

First line immunotherapy for non-small cell lung cancer — case report

## Adres do korespondencji:

Lek. Sylwia Tabor  
Klinika Nowotworów Płuca  
i Klatki Piersiowej  
Narodowy Instytut Onkologii — Państwowy  
Instytut Badawczy  
im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie  
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa  
e-mail: sylwia.tabor@pib-nio.pl

## STRESZCZENIE

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) stanowi heterogenną grupę nowotworów o odmiennych cechach klinicznych i molekularnych. Rozwój w zakresie nowych metod leczenia doprowadził do istotnego wydłużenia czasu przeżycia chorych z tym rozpoznaniem. W poniższej pracy opisano przypadek chorej z rozpoznaniem rozlanego NDRP, u której leczenie pembrolizumabem przyniosło istotną korzyść kliniczną.

**Słowa kluczowe:** niedrobnokomórkowy rak płuca, immunoterapia, pembrolizumab

## ABSTRACT:

Non-small cell lung cancer (NSCLC) is a heterogeneous group of neoplasms which are characterized by its different molecular profile and clinical outcome. The development of new treatment methods has led to improvement of survival rates in population with such diagnosis. The following paper describes a case of a patient diagnosed with metastatic NSCLC in which the use of pembrolizumab resulted in a significant clinical benefit.

**Key words:** non-small cell lung cancer, immunotherapy, pembrolizumab

Copyright © 2021 Via Medica  
ISSN 2450-1646  
e-ISSN 2450-6567

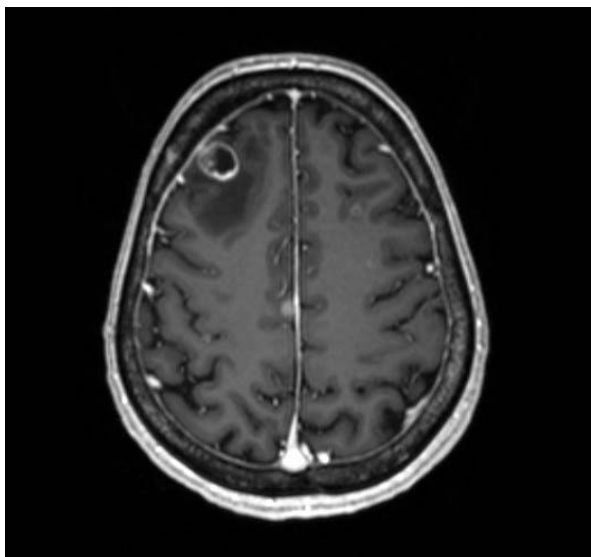
Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, 5: 311–313

52-letnia kobieta, bez chorób przewlekłych w wywiadzie, z długą historią palenia tytoniu (20 paczkolet) została przyjęta do Oddziału Neurochirurgii Szpitala Wojewódzkiego w marcu 2018 roku z powodu znacznej utraty masy ciała oraz objawów wzmożonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego narastających od kilku tygodni poprzedzających hospitalizację. W badaniu neurologicznym stwierdzono cechy ataksji mózdkowej. W wykonanym rezonansie magnetycznym (MR) ośrodkowego układu nerwowego (OUN) uwidocznił się lity obszar guzowaty o wymiarach 38 × 33 × 21 mm zlokalizowany w lewej półkuli mózgu otoczony strefą obrzęku i powodujący ucisk komory czwartej. Chorą zakwalifikowano do operacji i następnie przeprowadzono usunięcie guza mózgu na drodze kraniotomii podpotylicznej z przejściem nad zatoką poprzeczną. W okresie pooperacyjnym uzyskano ustąpienie objawów nadciśnienia wewnątrzczaszkowego i zmniejszenie ataksji mózdkowej. Obserwowano osłabienie odwodzenia lewej kończyny górnej w stawie barkowym wymaga-

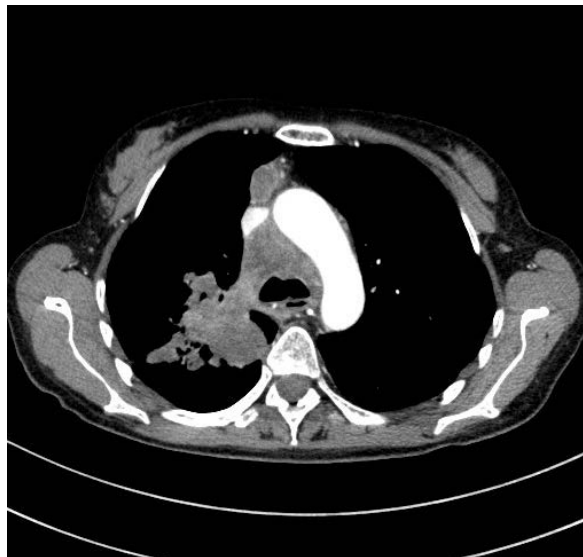
jące usprawniania w ramach opieki rehabilitacyjnej. Na podstawie analizy pobranego w trakcie operacji materiału histopatologicznego ustalono rozpoznanie niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) typu NOS (*not otherwise specified*) o prawdopodobnym punkcie wyjścia z płuca. Chorej zalecono konsultację w ośrodku onkologicznym, której nie podjęła. W lipcu 2018 roku ponownie hospitalizowana w Oddziale Neurologii z wywiadem silnych zawrotów głowy. Na podstawie wyniku rezonansu magnetycznego OUN stwierdzono wznowę pod postacią zmiany miękotkankowej o wymiarach 23 × 20 × 14 mm w centralnej części łoża z nieznaczny modelowaniem komory czwartej. Chorą zakwalifikowano do zabiegu operacyjnego i przekazano do Oddziału Neurochirurgii, gdzie w sierpniu 2018 roku wykonano kraniotomię podpotyliczną z usunięciem guza lewej półkuli mózgu. Okres pooperacyjny powikłany był wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego przez ranę wymagającym założenia drenażu lędźwiowego. Chorą następnie skierowano do ambulatorium Narodowego Instytutu Onko-

logii — Państwowego Instytutu Badawczego (NIO-PIB) w Warszawie, gdzie zgłosiła się we wrześniu 2018 roku w celu podjęcia dalszych decyzji terapeutycznych. W trakcie wizyty nie zgłaszała dolegliwości, w badaniu przedmiotowym nie stwierdzono istotnych klinicznie odchyleń oraz nieprawidłowości w podstawowym badaniu neurologicznym. Chora negowała objawy wzmożonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego. W kontrolnym badaniu MR OUN opisano wznówę pod postacią ulegającej obrzękowi wzmocnieniu kontrastowemu zmiany ogniskowej o średnicy około 16 mm z towarzyszącym obrzękiem zlokalizowanej w prawym płacie czołowym oraz drugiej mniejszej zmiany o średnicy 8 mm w płacie czołowym lewym (ryc. 1). Uwidoczniono również zmieniony sygnał w lewej zatoce esowatej oraz początkowym odcinku żyły szyjnej, z ubytkiem wypełnienia po podaniu środka kontrastowego, sugerujący zakrzepicę zatoki żyłnej. Rozpoznanie zweryfikowano za pomocą badania tomografii komputerowej naczyń krwionośnych (angio-TK). W tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej i jamy brzusznej opisano rozległą, polycykliczną zmianę guzową o wymiarach 82 × 54 mm otoczoną obszarem zmian niedodmowych, naciekającą opłucną ścienną i umiejscowioną w segmencie drugim płuca prawego (ryc. 2). Dodatkowo uwidoczniono powiększone węzły chłonne śródpiersia (do 32 mm w krótszym wymiarze), liczne zmiany guzkowe o typie przerzutów w obydwu płucach, wątrobie, trzustce i kręgosłupie piersiowym. Z uwagi na cechy zakrzepicy zatoki żyłnej esowatej zdecydowano o pilnej hospitalizacji w Klinice Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej NIO-PIB. Chorą konsultowano neurologicznie i neurochirurgicznie. Zważywszy na dobry stan

ogólny, nieobecność objawów neurologicznych oraz niski poziom D-dimeru w badaniach laboratoryjnych, nie wydano wskazań do trombolizy, lecz zalecono włączenie heparyny drobnocząsteczkowej w dawce leczniczej. Po 10 dniach terapii z uwagi na utrzymujący się dobry stan ogólny i neurologiczny chorą zakwalifikowano do paliatywnej radioterapii na obszar OUN (WBRT, *whole brain radiotherapy*). Napromienianie rozpoczęto na początku października 2018 roku w osłonie leczenia przeciwozłazkowego i podano łącznie 2000 cGy w 5 frakcjach po 400 cGy. W trakcie hospitalizacji zlecono wykonanie dodatkowych badań molekularnych i immunohistochemicznych (IHC) materiału histopatologicznego pochodzącego z guza mózgu, nie stwierdzając obecności mutacji genu receptora naskórkowego czynnika wzrostu (*EGFR*, *epidermal growth factor receptor*) oraz ekspresji kinazy chłoniaka anaplastycznego (*ALK*, *anaplastic lymphoma kinase*). Ze względu na negatywne wyniki obydwu badań zlecono IHC test predykcyjny z przeciwciałem 22C3 pharmDx. W otrzymanych wynikach uzyskano ekspresję ligand receptora programowanej śmierci 1 (PD-L1, *programmed death ligand 1*) w komórkach rak, wynoszącą 100%. W kontrolnym MR OUN wykonanym w listopadzie 2018 roku nie stwierdzono cech wznowy. Chora pozostawała w dobrym stanie ogólnym według skali ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) — pierwszy stopień. Negowała objawy neurologiczne, nie wymagała podawania steroidów doustnych. Z objawów towarzyszących chorobie nowotworowej zgłaszała niepokój, bezsenność, osłabienie i brak apetytu. Decyzją wielospecjalistycznego konsylium chorą zakwalifikowano do leczenia pembrolizumabem



Rycina 1. Rezonans magnetyczny ośrodkowego układu nerwowego wykonany we wrześniu 2018 roku



Rycina 2. Tomografia komputerowa klatki piersiowej wykonana we wrześniu 2018 roku

w ramach pierwszej linii leczenia systemowego NDRP w IV stopniu zaawansowania. W listopadzie 2018 roku rozpoczęto leczenie pembrolizumabem w dawce 200 mg podawanej we wlewie dożylnym w odstępach 3-tygodniowych. Po trzeciej dawce leku chora zgłosiła istotną poprawę w zakresie sprawności ogólnej, mniejsze osłabienie oraz okresowe dolegliwości bólowe odcinka piersiowego kręgosłupa, które negowała przed rozpoczęciem leczenia. W związku z powyższym i biorąc pod uwagę obecność przerzutów kostnych w kręgosłupie piersiowym chora w styczniu 2019 roku otrzymała paliatywną radioterapię na obszar kręgosłupa Th1-2 oraz Th7 z marginesami dawką frakcyjną 400 cGy do dawki całkowitej 2000 cGy. W lutym 2019 roku chora zgłosiła ustąpienie dolegliwości bólowych i kontynuowała leczenie pembrolizumabem. W kontrolnym badaniu TK klatki piersiowej i jamy brzusznej wykonanym po trzecim miesiącu leczenia stwierdzono odpowiedź częściową (PR, *partial response*) według kryteriów RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1 w obrębie wszystkich zmian mierzalnych oraz uwapnienie zmian przerzutowych w kościach. Wymiar policyklicznej zmiany guzowej w segmencie drugim płuca prawego wyniósł 44 × 30 mm (ryc. 3). W obrazie kontrolnym TK OUN nie stwierdzono cech wznowy. W piątym miesiącu leczenia obserwowano wystąpienie plamisto-grudkowej wysypki na skórze ramion i dłoni pierwszego stopnia według klasyfikacji CTCAE (*Common Toxicity Criteria for Adverse Events*) z towarzyszącym świądem. Włączono leczenie miejscowe, uzyskując całkowite ustąpienie objawów po miesiącu stosowania leku. W związku z pogarszającymi się zaburzeniami adaptacyjnymi i bezsennością konsultowana psychiatrycznie, dołączono dodatkowe dawki hydroksyzyny. Badanie TK klatki piersiowej wykonane po szóstym



Rycina 3. Tomografia komputerowa klatki piersiowej wykonana po trzecim miesiącu leczenia pembrolizumabem

miesiącu leczenia wykazało pogłębiającą się częściową odpowiedź wszystkich zmian ocenianych. Chora kontynuuje leczenie pembrolizumabem, pozostając w dobrym stanie ogólnym, bez cech wznowy w OUN, z utrzymującą się odpowiedzią PR w klatce piersiowej i jamie brzusznej. Od marca 2020 roku lek podawany jest w dawce 400 mg we wlewie dożylnym w odstępach 6-tygodniowych. W styczniu 2021 roku chora przeszła bezobjawową infekcję SARS-CoV-2.

### Konflikt interesów

Autorka zgłasza brak konfliktu interesów.

## Kinga Winiarczyk

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

# Immunoterapia w drugiej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca

Second line immunocompetent drugs treatment of non-small cell lung cancer — case report

### Adres do korespondencji:

Lek. Kinga Winiarczyk

Narodowy Instytut Onkologii — Państwowy

Instytut Badawczy

im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

e-mail: kinga.winiarczyk@pih-nio.pl

### STRESZCZENIE

Rak płuca jest główną przyczyną zgonów z powodu nowotworów w Polsce i na świecie. Immunoterapia stała się przełomem znacząco poprawiając rokowanie chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. W niniejszym opracowaniu przedstawiono przypadek chorego z rozpoznaniem rakiem płaskonabłonkowym płuca w IV stopniu zaawansowania leczonym niwolumabem w drugiej linii leczenia.

**Słowa kluczowe:** niedrobnokomórkowy rak płuca, druga linia leczenia, immunoterapia

### ABSTRACT

Lung cancer is the leading cause of cancer deaths in Poland and in the world. Immunotherapy has become a breakthrough, significantly improving the prognosis of patients with advanced non-small cell lung cancer. This publication presents a case of a patient diagnosed with stage IV squamous cell carcinoma treated with nivolumab in the second line of treatment.

**Key words:** non-small cell lung cancer, second line treatment, immunotherapy

Copyright © 2021 Via Medica

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, 5: 314–316

## Wstęp

Rak płuca jest główną przyczyną zgonów z powodu nowotworów w Polsce i na świecie. W 50–60% przypadków choroba jest rozpoznawana w IV stopniu klinicznego zaawansowania, a 5-letnie przeżycie w tej grupie chorych wynosi około 6%. Immunoterapia z zastosowaniem inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych, którymi są inhibitory receptora programowanej śmierci typu 1 (PD-1, *programmed death 1*) oraz jego liganda (PD-L1, *programmed death ligand 1*), stała się przełomem, ponieważ znacząco poprawiła rokowanie u chorych z zaawansowanym rakiem niedrobnokomórkowym płuca (NDRP) w porównaniu ze standardową chemioterapią przy jednocześnie mniejszej toksyczności.

## Opis przypadku

58-letni chory zgłosił się do Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowego Instytutu Badawczego w lipcu 2019 roku z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego płuca lewego w stopniu zaawansowania klinicznego T4N1M0. Chory w wywiadzie potwierdził 40 paczkolet, przebyty udar niedokrwienny mózgu w 2014 roku oraz przebytą plastykę zastawki aortalnej w 2015 roku i że od tego momentu przewlekłe przyjmuje leczenie przeciwwkrzepliwie. Diagnostyka prowadzona była z powodu utraty masy ciała około 16 kg w ciągu 3 miesięcy. W wykonanym w maju 2019 roku badaniu tomografii komputerowej opisano centralnie przy oskrzeli górnopłatowym lewym guz wielkości 28 × 28 mm, który dolnym biegunem sięga oskrzela

głównego lewego przyśrodkowo i ściśle przylega do naczyń płucnych, tworząc konglomerat z powiększonymi węzłami węzły lewej. Na podstawie wycinków pobranych w trakcie bronchofiberoskopii rozpoznano raka płaskonabłonkowego. Chory był konsultowany torakochirurgicznie, jednak z uwagi na nacieki dużych naczyń oraz przebyty zabieg kardiochirurgiczny został zdyskwalifikowany od leczenia operacyjnego. Po konsultacji w zespole wielodyscyplinarnym w Klinice Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej Narodowego Instytutu Onkologii — Państwowego Instytutu Badawczego (NIO-PIB) został zakwalifikowany do leczenia skojarzonego chemioradioterapią. Z uwagi na opisywany w badaniu tomografii komputerowej obszar niedodmy uniemożliwiający precyzyjne zaplanowanie obszaru radioterapii zdecydowano o zastosowaniu leczenia sekwencyjnego. W momencie kwalifikacji do leczenia chory był w stanie sprawności ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 1. W okresie od 1 do 29 sierpnia 2019 roku otrzymał dwa cykle chemioterapii w schemacie cisplatyna 75 mg/m<sup>2</sup> w pierwszym dniu w skojarzeniu z winorelbina 30 mg/m<sup>2</sup> w pierwszym i ósmym dniu. Po dwóch kursach chemioterapii chorego ponownie skierowano na konsultację radioterapeutyczną. W wykonanym w trakcie planowania do radioterapii badaniu tomografii komputerowej wysunięto podejrzenie progresji choroby w postaci zmiany przerzutowej w drugim płucu. Po przeanalizowaniu obrazu radiologicznego w zespole radiologów NIO-PIB potwierdzono progresję choroby. Chory ponownie był omawiany na posiedzeniu wielodyscyplinarnym, gdzie 16 września 2019 roku został zakwalifikowany do immunoterapii w drugiej linii leczenia. W trakcie kwalifikacji do leczenia chory pozostawał w dobrym stanie sprawności ECOG 1, nie prezentował objawów toksyczności stosowanego wcześniej leczenia. W dniu 26 września 2019 roku chory otrzymał pierwszy wlew niwolumabu w dawce 240 mg w dawkowaniu co 14 dni. W pierwszej ocenie radiologicznej wykonanej w grudniu 2019 roku uzyskano odpowiedź spełniającą kryteria odpowiedzi częściowej (PR, *partial response*) według kryteriów RECIST 1.1 (ryc. 1). Chory kontynuował leczenie, pozostając w dobrym stanie sprawności, nie zgłaszał żadnych dolegliwości. W sierpniu 2020 roku w badaniach laboratoryjnych zaobserwowano cechy niedoczynności tarczycy — TSH wynosiło 85,59 uIU/ml, fT3 < 0,72 pg/ml, fT4 < 0,04 ng/dl. Ponadto chory zaczął zgłaszać nasilone zmęczenie, wzmogoną senność, uczucie zimna oraz okresowe zaparcia. Z uwagi na zgłaszane dolegliwości w korelacji z wynikami badań laboratoryjnych zalecono przyjmowanie lewotyroksyny w dawce 50 mcg raz dziennie. Uzyskano poprawę parametrów laboratoryjnych (TSH — 40,95 uIU/ml, fT3 — 1,59 pg/ml, fT4 — 0,82 ng/dl) oraz ustąpienie większości objawów. Chory kontynuował leczenie niwolumabem oraz regularnie przyjmował lewotyroksynę. W styczniu 2021 roku ponownie zaobserwowano wzrost stężenia TSH do wartości

89,01 uIU/ml, fT3 — 0,38 pg/ml, fT4 — 0,04 ng/dl, zalecono więc wówczas zwiększenie dawki lewotyroksyny do 75 mcg raz na dobę, uzyskując stopniową poprawę w zakresie badań laboratoryjnych. W regularnie wykonywanych badaniach obrazowych zgodnie z zaleceniami programu lekowego utrzymywała się częściowa regresja zmian. W badaniu TK z marca 2021 roku opisano wzrost zmian docelowych (targetowych) spełniający kryteria progresji choroby według RECIST 1.1. Zakończono leczenie niwolumabem. Z uwagi na dobry stan sprawności chory został zakwalifikowany do chemioterapii drugiej linii — docetaksel w monoterapii 75 mg/m<sup>2</sup>. W dniu 18 marca 2021 roku chory otrzymał pierwszy cykl. Obecnie kontynuuje leczenie, pozostając w dobrym stanie sprawności. W kwietniu zaplanowana jest ocena odpowiedzi na terapię.

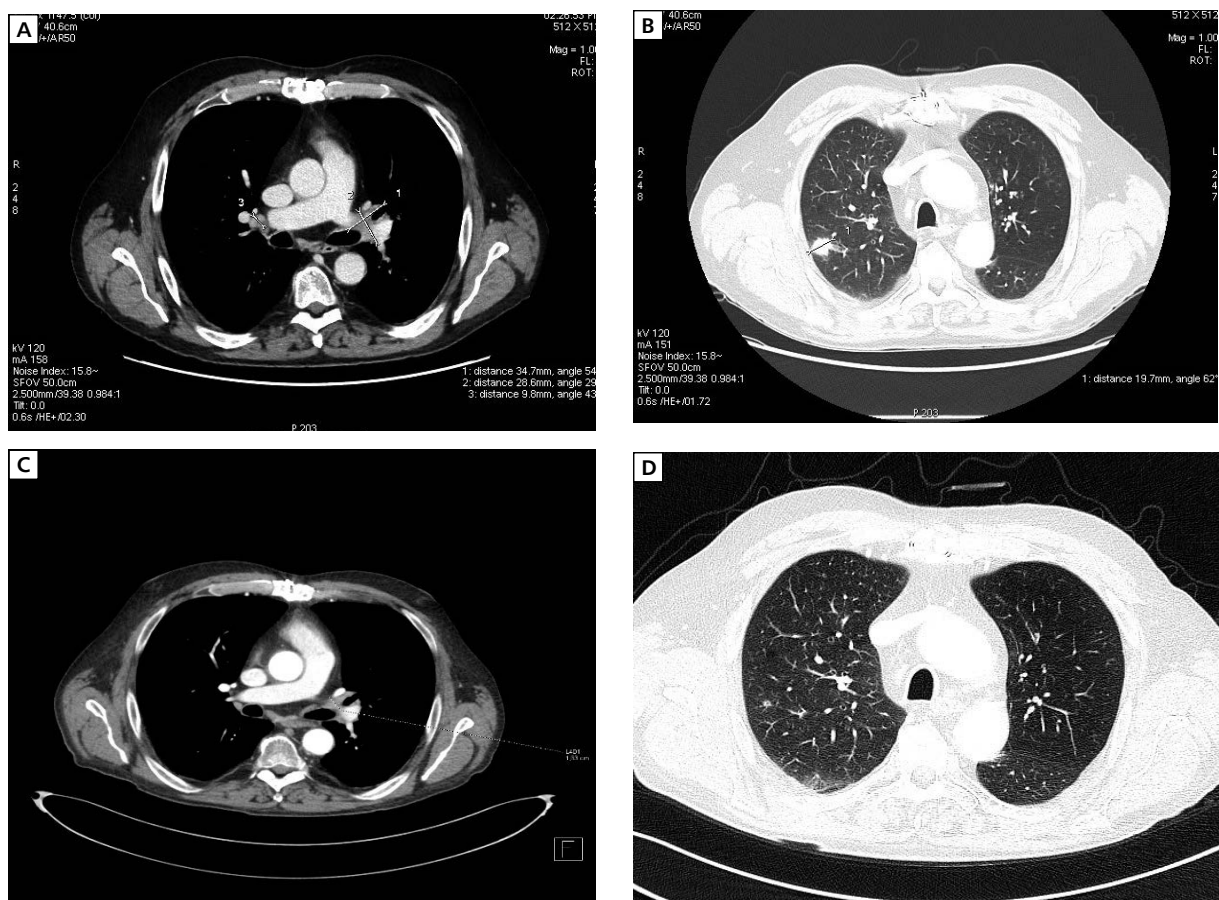
## Podsumowanie

W drugiej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca niezależnie od ekspresji PD-L1 wykazano skuteczność niwolumabu i atezolizumabu. Wyniki badań I i II fazy wykazały aktywność niwolumabu u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z medianą czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) w badaniu I fazy — 14,9 miesiąca i odsetkiem obiektywnych odpowiedzi 17% [1]. W badaniu II fazy odsetek odpowiedzi wyniósł 15,5%, a mediana OS — 8,2 miesiąca [2]. Wyniki tych badań stały się podstawą do przeprowadzenia badań III fazy z losowym doбором chorych — CheckMate 017 i CheckMate 057. W badaniu CheckMate 017 brało udział 227 chorych na płaskonabłonkowego raka płuca po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia [3]. Chorzy byli losowo przydzielani do ramienia z niwolumabem 3 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie lub do ramienia z docetakselem 75 mg/m<sup>2</sup> co 21 dni. Leczenie kontynuowano do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie całkowite. Mediana OS w grupie niwolumabu wynosiła 9,2 miesiąca wobec 6 miesięcy w grupie chemioterapii. Ryzyko zgonu było o 41% niższe w grupie przyjmującej niwolumab w stosunku do grupy kontrolnej. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) wyniosła 3,5 wobec 2,8 miesiąca.

Opisany przypadek chorego potwierdził skuteczność leczenia niwolumabem w drugiej linii leczenia. Czas do progresji choroby u prezentowanego chorego wyniósł 18 miesięcy. Działania niepożądane związane z leczeniem nie były nasilone, akceptowalne i leczone adekwatnie do ich nasilenia.

## Konflikt interesów

Autorka zgłasza brak konfliktu interesów.



Rycina 1. Odpowiedź na leczenie niwolumabem po 3 miesiącach leczenia

## Piśmiennictwo

1. Gettinger S, Horn L, Gandhi L, et al. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2015; 33(18): 2004–2012, doi: [10.1200/jco.2014.58.3708](https://doi.org/10.1200/jco.2014.58.3708).
2. Rizvi NA, Mazières J, Planchard D, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16(3): 257–265, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)70054-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70054-9), indexed in Pubmed: [25704439](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25704439/).

# **Czerniak i nowotwory skóry**

## 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 podstawnkomórkowego 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).

**Monika Dudzisz-Śledź, Piotr Rutkowski**

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

# Immunoterapia w leczeniu chorych na niebarwnikowe nowotwory skóry

Immunotherapy in the treatment of patients with non-melanoma skin cancer

## Adres do korespondencji:

Dr n. med. Monika Dudzisz-Śledź  
Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich,  
Kości i Czerniaków  
Narodowy Instytut Onkologii  
im. Marii Skłodowskiej-Curie  
— Państwowy Instytut Badawczy  
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa  
e-mail: Monika.Dudzisz-Sledz@pih-nio.pl

## STRESZCZENIE

Raki skóry to najczęstsze nowotwory złośliwe. Ryzyko zachorowania wzrasta wraz z wiekiem i w ciągu całego życia jest duże. Postaci zaawansowane miejscowo, niekwalifikujące się do zabiegowego leczenia miejscowego i radioterapii, stwierdzane są stosunkowo rzadko, ale w związku z ich częstą lokalizacją w odsłoniętych okolicach ciała (w szczególności na twarzy) oraz u często obciążonych schorzeniami współistniejącymi osób w starszym wieku, ich leczenie stanowi szczególne wyzwanie. Jeszcze niedawno brak było skutecznych metod leczenia systemowego tych nowotworów, w przypadku braku możliwości leczenia miejscowego. Od niecałych 10 lat w leczeniu raka podstawnomórkowego dostępne są leki ukierunkowane molekularnie — inhibitory szlaku Hedgehog. Od tego czasu przeprowadzono liczne badania kliniczne, które udowodniły skuteczność immunoterapii w leczeniu niebarwnikowych nowotworów skóry, w tym raka podstawnomórkowego, raka kolczystokomórkowego oraz raka z komórek Merkla. W poniższej pracy przedstawiono wyniki najważniejszych badań klinicznych z zastosowaniem immunoterapii w niebarwnikowych nowotworach złośliwych skóry, zarejestrowane wskazania i aktualne możliwości refundacyjne w Polsce a także perspektywy immunoterapii w tych wskazaniach.

**Słowa kluczowe:** rak podstawnomórkowy, rak kolczystokomórkowy, rak z komórek Merkla, wismodegib, cemiplimab, awelumab, pembrolizumab, BCC, CSCC, MCC, inhibitor PD-L1, inhibitor PD-1

## ABSTRACT

Skin cancers are the most common malignant neoplasms. The risk of developing the disease increases with age and is high throughout life. Locally advanced cancers not eligible for surgical local treatment and radiation therapy are found relatively rarely, but due to their frequent location in exposed areas of the body, in particular on the face, and in elderly people who are often burdened with comorbidities, their treatment is a particular challenge. Until recently, there were no effective systemic therapy for patients not eligible for local treatment. Molecularly targeted therapy with hedgehog pathway inhibitors have been available for the treatment of basal cell carcinoma for less than 10 years. Since then, numerous clinical trials have proven the effectiveness of immunotherapy in the treatment of non-melanoma skin cancers, including basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma and Merkel cell carcinoma. The following paper presents the results of the most important clinical trials with the use of immunotherapy in non-melanoma skin cancers, registered indications and current reimbursement possibilities in Poland, as well as the perspectives of immunotherapy in these indications.

**Key words:** basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, Merkel cell carcinoma, wismodegib, cemiplimab, awelumab, pembrolizumab, BCC, CSCC, MCC, PD-L1 inhibitor, PD-1 inhibitor

## Wstęp

Raki skóry to najczęściej występujące nowotwory złośliwe skóry i nowotwory złośliwe u człowieka. Stanowią one — odpowiednio — około 97% nowotworów skóry i 75% wszystkich rozpoznawanych nowotworów złośliwych. Ryzyko zachorowania na niebarwnikowe nowotwory skóry u osób rasy kaukaskiej w ciągu całego życia wynosi ponad 20% i wzrasta wraz z wiekiem. Najczęściej rozpoznawanym złośliwym nowotworem skóry jest rak podstawnokomórkowy (BCC, *basal cell carcinoma*; 80%), następnie rak kolczystokomórkowy, czyli płaskonabłonkowy rak skóry (CSCC, *cutaneous squamous cell cancer*; około 20%). Raki BCC i CSCC zazwyczaj rosną powoli. Nowotwory te rzadko dają przerzuty odległe. Częstość występowania innych niebarwnikowych nowotworów złośliwych skóry jest mała. Należy do nich rak z komórek Merkla (MCC, *Merkel cell carcinoma*), który jest nowotworem o agresywnym przebiegu i dużej skłonności do nawrotów po leczeniu radykalnym. Sporadycznie niebarwnikowe nowotwory skóry ulegają samoistnej regresji. Złośliwe nowotwory skóry stosunkowo często rozwijają się u osób z obniżoną odpornością oraz poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu. Standardem postępowania w niebarwnikowych nowotworach skóry jest leczenie chirurgiczne. W przypadku resekcji radykalnych wskaźnik wyleczeń sięga 99%, a wskaźnik nawrotów po wycięciu BCC wynosi około 20%. Nowotwory skóry charakteryzują się bardzo wysokim obciążeniem mutacyjnym (TMB, *tumor mutational burden*), co wskazuje na ich potencjalną wrażliwość na immunoterapię. Zaobserwowano, że skupiska komórek BCC i CSCC często otoczone są różnego stopnia naciekiem komórek jednojądrzastych, co może wskazywać na ich dużą immunogenność i potencjalną podatność na leczenie immunologiczne [1–6]. W leczeniu tych chorób znalazły już zastosowanie inhibitory punktów kontrolnych. Aktualnie w Europie leki z tej grupy zarejestrowane są do leczenia CSCC (cemiplimab) oraz MCC (awelumab), w Stanach Zjednoczonych dodatkową rejestrację do leczenia chorych na MCC i CSCC ma pembrolizumab. Do stosowania w BCC cemiplimab został zarejestrowany w lutym 2021 roku w Stanach Zjednoczonych i w lipcu 2021 roku w Europie. Obecnie prowadzone są liczne badania kliniczne poświęcone ocenie skuteczności immunoterapii w leczeniu chorych na niebarwnikowe złośliwe nowotwory skóry.

## Rak podstawnokomórkowy skóry

Leczenie systemowe BCC opiera się na inhibitorach szlaku Hedgehog (np. wismodegib), co wiąże się z zaburzeniami molekularnymi występującymi w tym szlaku u około 90% chorych na BCC. Niestety w trakcie tej terapii obserwuje się oporność zarówno pierwotną, jak i wtórną.

Biorąc pod uwagę potencjalną dużą immunogenność tego nowotworu, podejmowano próby stosowania inhibitorów punktów kontrolnych w jego leczeniu i opisano przypadki skutecznego leczenia BCC lekami z tej grupy [7–12]. Przeprowadzono badania kliniczne, które potwierdziły skuteczność takiej terapii.

W badaniu II fazy oceniano skuteczność i tolerancję leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego BCC (laBCC, *locally advanced BCC*) i chorych na BCC z przerzutami (mBCC, *metastatic BCC*) cemiplimabem w monoterapii. Cemiplimab (REGN2810) to ludzkie przeciwciało monoklonalne klasy IgG4 o wysokim powinowactwie, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci (PD-1, *programmed death receptor 1*) i blokuje jego oddziaływanie z ligandami PD-L1 i PD-L2. Lek ten nie indukuje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciała (ADCC, *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*) ani cytotoksyczności zależnej od dopełniacza (CDC, *complement-dependent cytotoxicity*) [13, 14]. W badaniu uczestniczyli chorzy wcześniej leczeni inhibitorami Hedgehog (Hh), chorzy nietolerujący tych leków oraz pacjenci, u których w ciągu 9 miesięcy terapii nie uzyskano lepszej odpowiedzi niż stabilizacja choroby (SD, *stable disease*) (n = 112) (NCT03132636) [15–18]. Chorzy otrzymywali cemiplimab w dawce 350 mg co 3 tygodnie do 93 tygodni, momentu wystąpienia progresji choroby lub toksyczności niemożliwej do zaakceptowania. U pacjentów z chorobą z przerzutami bez widocznych zmian klinicznych odpowiedź na leczenie oceniano na podstawie kryteriów RECIST 1.1 (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*), u chorych z widocznymi zmianami skórnymi odpowiedź oceniano zaś jako złożony punkt końcowy oparty na radiologicznej ocenie zmian (kryteria RECIST 1.1) oraz ocenie za pomocą fotografii cyfrowej [kryteria Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*)]. W badaniu uczestniczyło 28 chorych na mBCC (25%) oraz 84 chorych na laBCC (75%). W grupie chorych na laBCC mediana okresu obserwacji wyniosła 15 miesięcy, odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, *objective response rate*) wyniósł 29% (n = 24), u 5 chorych stwierdzono odpowiedź całkowitą (CR, *complete response*) (6%), a u 19 odpowiedź częściową (PR, *partial response*) (23%) [17, 18]. W grupie chorych na mBCC ORR wyniósł 21% (n = 6), u żadnego z chorych nie stwierdzono CR, natomiast u 6 uczestników badania (21%) stwierdzono PR. W obu grupach nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi (DOR, *duration of response*). Odpowiedzi na leczenie obserwowano niezależnie od wartości TMB [16, 18]. W grupie chorych na laBCC zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (TEAE, *treatment emergent adverse events*) w stopniu G3-G4 wystąpiły u 48% chorych (40 z 84). Do najczęstszych należały nadciśnienie (n = 4) i zapalenie jelit (n = 4). Ciężkie zdarzenia niepożądane zareportowano u 35% chorych (29 z 84). Nie stwierdzono zgonów związanych z leczeniem [17]. W grupie

chorych na mBCC najczęściej raportowanymi TEAE były zmęczenie (u 50% chorych), biegunka (38%) oraz zaparcia (25%) i świąd (25%). TEAE prowadzące do zgonu wystąpiły u 1 chorego, u którego zgon spowodowany był zapaleniem płuc wywołanym przez gronkowce [16]. Jakość życia chorych na laCSCC w tym badaniu utrzymywała się na stałym poziomie lub uległa poprawie w trakcie leczenia cemiplimabem [19].

Wyniki tego badania wskazują na istotną aktywność immunoterapii w leczeniu chorych na zaawansowanego BCC, nawet po progresji podczas stosowania inhibitorów Hh. Immunoterapia cemiplimabem będzie prawdopodobnie w najbliższej przyszłości stanowić kolejną opcję terapeutyczną dla tych pacjentów. Lek został zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych w lutym 2021 roku do leczenia chorych na BCC w stadium zaawansowanym miejscowo i z przerzutami, wcześniej leczonych inhibitorami Hh oraz tych, u których leczenie inhibitorami Hh nie okazało się odpowiednie [18]. W lipcu 2021 roku Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) dopuściła cemiplimab do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych na laBCC lub mBCC, u których stwierdzono progresję choroby lub którzy wykazują nietolerancję inhibitora szlaku Hh [14].

## Rak kolczystokomórkowy skóry

W CSCC niekwalifikującym się do radioterapii i leczenia chirurgicznego zastosowanie znalazł cemiplimab, który na wczesnym etapie był badany w otwartym, wieloośrodkowym badaniu I fazy (NCT02383212), z fazą eskalacji dawki oraz fazą ekspansji, u chorych na zaawansowane nowotwory lite. Profil tolerancji cemiplimabu w tym badaniu był zbliżony do profilu tolerancji innych leków z grupy anty-PD-1 [20, 21]. Nie osiągnięto maksymalnej tolerowanej dawki (MTD, *maximum tolerated dose*) i nie stwierdzono przypadków toksyczności ograniczającej dawkę (DLT, *dose limiting toxicity*). TEAE wszystkich stopni nasilenia według CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) wystąpiły u prawie wszystkich uczestników badania (96,7%). Najczęściej były to zmęczenie, nudności i wymioty, przy czym u 50% chorych miały one nasilenie w stopniu co najmniej G3, a u 25% były to ciężkie TEAE. Do zaburzeń laboratoryjnych obserwowanych w trakcie leczenia w stopniu co najmniej G3 należały: limfopenia, niedokrwistość, hiperbilirubinemia, podwyższona aktywność transaminazy asparaginianowej, podwyższona aktywność transaminazy alaninowej, hiponatremia, podwyższona aktywność fosfatazy zasadowej, hiperglikemia. Z powodu TEAE leczenie zakończyło 2 uczestników badania. Zdarzenia niepożądane związane z mechanizmem immunologicznym (irAE, *immune related adverse event*)

zostały zareportowane u 32 pacjentów. Najczęściej obserwowanymi irAE były artralgia, osutka plamisto-grudkowa oraz niedoczynność tarczycy. Obecność przeciwciał przeciwko cemiplimabowi (ADA, *anti-drug antibodies*) stwierdzono u 1 spośród 49 chorych, u których wykonano ich oznaczenie [21]. Odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 15% u wszystkich chorych oraz 22,2% u chorych otrzymujących cemiplimab w monoterapii i 20,8% w grupie leczonej cemiplimabem w skojarzeniu z radioterapią. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby nowotworowej (PFS, *progression free survival*) wyniosła 3,6 miesiąca, a mediana czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) — 23,5 miesiąca. W uczestniczącej w tym badaniu grupie chorych na zaawansowanego CSCC (n = 26) ORR wyniósł 50% a wskaźnik kontroli choroby (DCR, *disease control rate*) — 73% [22]. U jednego z tych chorych, z nawrotowym CSCC policzka, po wcześniejszych licznych operacjach, kilku liniach leczenia systemowego i radioterapii, uzyskano długotrwałą odpowiedź na leczenie [23].

Również w badaniu II fazy (NCT02760498) wykazano aktywność cemiplimabu w miejscowo zaawansowanym CSCC (laCSCC, *locally advanced CSCC*) i CSCC z przerzutami (mCSCC, *metastatic CSCC*). W badaniu tym uczestniczyło 78 chorych dorosłych w dobrym stanie sprawności [ECOG PS (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*) 0–1], z medianą wieku 71 lat. Chorzy byli przydzielani do jednej z trzech grup. Do grupy pierwszej włączano chorych na mCSCC, którzy otrzymywali cemiplimab w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie. W drugiej grupie chorzy na laCSCC otrzymywali cemiplimab w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie. Do trzeciej grupy włączano chorych na mCSCC leczonych cemiplimabem w dawce 350 mg co 3 tygodnie. Lek podawano we wlewie dożylnym trwającym 30 minut. Leczenie prowadzono do 96 tygodni, z oceną skuteczności co 8 tygodni. Pierwszorzędnym punktem końcowym był ORR [24, 25].

W 2018 roku opublikowano zbiorczą analizę wyników leczenia chorych na laCSCC i mCSCC, którzy uczestniczyli w fazie ekspansji w badaniu I fazy (n = 26) oraz chorych na mCSCC, którzy uczestniczyli w badaniu II fazy (n = 59) (NCT02383212, NCT02760498). Skuteczność cemiplimabu wśród chorych na laCSCC i mCSCC była zbliżona. W grupie chorych na mCSCC w badaniu II fazy (n = 85) wskaźnik odpowiedzi wyniósł 47%, natomiast wśród chorych na CSCC w badaniu I fazy — 50% [22].

W grupie chorych na mCSCC otrzymujących cemiplimab w dawce 3 mg/kg mc. (n = 59) po dłuższym okresie obserwacji z medianą 16,5 miesiąca ORR na podstawie oceny centralnej wyniósł 49,2%. U 10 chorych uzyskano CR, a u 19 kolejnych — PR. Mediana PFS wyniosła 18,4 miesiąca, nie osiągnięto mediany OS ani mediany DOR [24].

W analizie wyników leczenia cemiplimabem w dawce 3 mg/kg mc. chorych na laCSCC ( $n = 78$ ) z medianą czasu obserwacji 9,3 miesiąca ORR wyniósł 44%. U 10 pacjentów uzyskano CR, a u 24 — PR. Nie osiągnięto median PFS i OS [26].

W kolejnej analizie wyników badania II fazy, w której uwzględniono chorych na mCSCC leczonych cemiplimabem w dawce 3 mg/kg mc. oraz chorych leczonych cemiplimabem w stałej dawce 350 mg, ORR wyniósł 45,2% w ocenie centralnej oraz 50,4% w ocenie badaczy [27].

W 2020 roku opublikowano zaktualizowaną analizę wyników leczenia cemiplimabem wszystkich chorych na zaawansowanego CSCC uczestniczących w badaniu II fazy ( $n = 193$ ). W grupie chorych wcześniej nieleczonych systemowo ( $n = 128$ ) ORR na podstawie oceny przeprowadzonej przez badaczy wyniósł 57,8%. W grupie chorych, którzy przed włączeniem do badania otrzymali leczenie przeciwnowotworowe ( $n = 65$ ), ORR wyniósł 47,7%. Nie osiągnięto mediany OS. Wskaźnik przeżyć po 24 miesiącach wyniósł 73,3% [28]. Wyniki ORR w poszczególnych grupach uczestniczących w badaniu podsumowano w tabeli 1 [29].

Eksploratywna analiza jakości życia chorych uczestniczących w badaniu I fazy (NCT02760498) wykazała, że w trakcie leczenia jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (HRQL, *health-related quality of life*) u większości chorych ulegała poprawie lub utrzymywała się na stabilnym poziomie. Do 5. cyklu leczenia obserwowano istotną poprawę w zakresie bólu oraz stabilizację lub trend w kierunku poprawy w zakresie: ogólnego stanu zdrowia, funkcjonowania fizycznego, pełnienia ról społecznych, funkcjonowania emocjonalnego, funkcjonowania społecznego, zmęczenia i bezsenności, duszności, nudności i wymiotów, biegunki, zaparcia, utraty apetytu [28].

Skuteczność cemiplimabu w leczeniu CSCC została potwierdzona w praktyce klinicznej. W 2020 roku opublikowano wyniki analizy retrospektywnej, w której uwzględniono 247 chorych na laCSCC/mCSCC z 45 ośrodków we Francji. U większości badanych choroba była w stadium zaawansowania regionalnego lub miejscowego (73%). Mediana okresu obserwacji wyniosła 12 miesięcy.

Wśród 188 chorych, którzy otrzymali więcej niż jedną dawkę cemiplimabu, wskaźnik odpowiedzi wyniósł 50% (95% CI 43–57). Odpowiedź całkowitą uzyskano u 40 chorych, a częściową — u 54 osób. Wskaźnik długotrwałej kontroli choroby wyniósł 60%. Mediana PFS wyniosła 11 miesięcy, natomiast median OS i DOR nie osiągnięto. Aż 26% uczestników badania stanowiły osoby z obniżoną odpornością [30].

W badaniu II fazy (NCT02760498) działania niepożądane oceniono u wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę cemiplimabu. W pierwszej analizie wyników badania II fazy, obejmującej chorych na mCSCC, u 100% chorych obserwowano AE, przy czym u 42% były one w stopniu co najmniej G3. Do najczęstszych AE należały: biegunka (27% chorych), zmęczenie (24%), nudności (17%), zaparcia (15%) oraz osutka (15%). Ciężkie zdarzenia niepożądane stwierdzono u 21 osób, przy czym u 17 były one w stopniu nasilenia co najmniej G3. Zdarzenia niepożądane były powodem zakończenia leczenia u 4 chorych, natomiast AE związane ze zgonem — u 3 [22].

Wyniki tolerancji terapii w grupie chorych na laCSCC ( $n = 78$ ) leczonych cemiplimabem w dawce 3 mg/kg mc. potwierdziły dotychczas poznany profil tolerancji tego leku. U 99% chorych stwierdzono TEAE w stopniu G1–G2, u 42% w stopniu G3, u 5% w stopniu G4, a u 3% w stopniu G5. Do najczęściej występujących należały: zmęczenie, biegunka, świąd, kaszel, ból brzucha, osutka, wymioty. U 44% chorych zareportowano TEAE w stopniu G3–G4, przy czym najczęstszymi były nadciśnienie tętnicze i zapalenie płuc. Z powodu AE związanych z leczeniem terapię zakończyło 6 osób. Ciężkie TEAE zgłoszono u 23 chorych, u 7 spośród nich uznano ich związek z badanym lekiem. Najczęstszym ciężkim TEAE było zapalenie płuc ( $n = 3$ ). Zdarzenia niepożądane związane z mechanizmem immunologicznym w stopniu co najmniej G3 wystąpiły u 8 chorych (10%). W trakcie leczenia zmarło 2 chorych, przy czym jeden zgon spowodowany był infekcyjnym zapaleniem płuc, które uznano za niezwiązane ze stosowanym leczeniem, drugi zaś nastąpił 10 dni po rozpoznaniu aspiracyjnego zapalenia płuc i został oceniony jako związany z badanym lekiem [26].

**Tabela 1. Wyniki skuteczności cemiplimabu w badaniu II fazy w poszczególnych grupach chorych na płaskonabłonkowego raka skóry [29]**

| Grupa chorych                                                           | Mediana okresu obserwacji (miesiące) | ORR (wg oceny badaczy)   |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------|
| Wszyscy chorzy ( $n = 193$ )                                            | 15,7 (0,6–36,1)                      | 54,4% (95% CI 47,1–61,6) |
| Chorzy na mCSCC otrzymujący cemiplimab w dawce 3 mg/kg mc. ( $n = 59$ ) | 18,5 (1,1–36,1)                      | 50,8% (95% CI 37,5–64,1) |
| Chorzy na laCSCC leczeni cemiplimabem w dawce 3 mg/kg mc. ( $n = 78$ )  | 15,5 (0,8–35,0)                      | 56,4% (95% CI 44,7–67,6) |
| Chorzy na mCSCC otrzymujący cemiplimab w dawce 350 mg ( $n = 56$ )      | 17,3 (0,6–26,3)                      | 55,4% (95% CI 41,5–68,7) |

$n$  — liczba chorych; CI (*confidence interval*) — przedział ufności, ORR (*objective response rate*) — odsetek obiektywnych odpowiedzi, mCSCC — rak płaskonabłonkowy skóry z przerzutami; laCSCC — miejscowo zaawansowany rak płaskonabłonkowy skóry

Wyniki bezpieczeństwa leczenia po dłuższej obserwacji (mediana 15,7 miesiąca) dla wszystkich uczestników badania II fazy były ogólnie spójne z wcześniej opublikowanymi. Łącznie u 192 (99,5%) chorych odnotowano co najmniej jedno TEAE. Najczęściej zgłaszanymi TEAE były zmęczenie (34,7% chorych), biegunka (27,5%) oraz nudności (23,8%). U 48,7% uczestników badania zareportowano TEAE w stopniu co najmniej G3. Najczęściej obserwowanymi TEAE w stopniu co najmniej G3 były nadciśnienie tętnicze (4,7%), niedokrwistość (4,1%) i zapalenie tkanki podskórnej (4,1%). Dziewiętnastu chorych zakończyło leczenie z powodu jego toksyczności. U 33 uczestników badania zaobserwowano związane z leczeniem AE w stopniu co najmniej G3 (17,1%). Najczęściej były to: zapalenie płuc (5 chorych), autoimmunologiczne zapalenie wątroby (3 chorych), biegunka (2 chorych), niedokrwistość (2 chorych), zapalenie jelita grubego (2 chorych). Nie stwierdzono nowych AE prowadzących do zgonu w porównaniu z danymi wcześniej opublikowanymi [29].

Cemiplimab wydaje się bezpieczny i skuteczny u chorych na zaawansowanego CSCC z obniżoną odpornością oraz w trakcie leczenia immunosupresyjnego, co wykazano w analizie przeprowadzonej na podstawie badania C.A.S.E. (NCT03836105) [31]. Ma to szczególne znaczenie w związku z faktem, że pacjenci z obniżoną odpornością oraz otrzymujący leki immunosupresyjne cechują się istotnie zwiększonym ryzykiem wystąpienia złośliwych nowotworów skóry. Do badania włączono 121 chorych na zaawansowanego CSCC, spośród których 26 osób miało upośledzoną odporność lub otrzymywało leczenie immunosupresyjne (6 osób po przeszczepieniu narządów, 11 osób z chorobami autoimmunologicznymi, 9 chorych na nowotwory hematologiczne). Mediana czasu leczenia cemiplimabem u tych chorych wyniosła 14 miesięcy. Spośród 19 chorych z tej grupy ORR określony na podstawie oceny przeprowadzonej przez badaczy wyniósł 47%, przy czym u 1 osoby uzyskano CR, a u 8 — PR. U 1 z chorych zaobserwowano SAE związane z leczeniem, polegające na odrzuceniu przeszczepu. Jeden chory zakończył terapię z powodu niezwiązanego z leczeniem wzrostu aktywności transaminazy alaninowej. Zdarzenia niepożądane związane z mechanizmem immunologicznym wystąpiły u 23% chorych. Nie raportowano zgonów związanych z leczeniem.

U chorych na laCSCC i mCSCC oceniano również skuteczność innych inhibitorów punktów kontrolnych, tj. pembrolizumabu i niwolumabu, zarówno w małych grupach chorych, jak i w badaniach klinicznych [32–37]. Na podstawie wyników badania II fazy KEYNOTE-629 (NCT03284424) pembrolizumab został w czerwcu 2020 roku zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych do leczenia chorych na nawrotowego CSCC lub przerzutowego CSCC, którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii. Zaktualizowane wyniki badania,

opublikowane w 2021 roku, potwierdziły skuteczność pembrolizumabu w tym wskazaniu [38]. Do badania włączono 159 chorych na laSCC (n = 54) i nawrotowego/przerzutowego CSCC (n = 104), którzy otrzymywali lek w dawce 200 mg co 3 tygodnie do maksymalnie 35 podań lub spełnienia kryteriów wyłączenia zgodnych z protokołem badania. 22,2% chorych na laCSCC oraz 86,7% chorych na nawrotowego/przerzutowego CSCC było wcześniej leczonych systemowo. ORR i DCR wyniosły — odpowiednio — 50,0% i 64,8% w grupie chorych na laCSCC oraz 35,2% i 52,4% w grupie chorych na nawrotowego/przerzutowego CSCC. Odpowiedzi całkowite stwierdzono u 9 chorych na laCSCC i 11 chorych na nawrotowego/przerzutowego CSCC. W grupie chorych na laCSCC nie osiągnięto median PFS i OS, w grupie chorych na nawrotowego/przerzutowego CSCC wyniosły one — odpowiednio — 5,7 miesiąca i 23,8 miesiąca. W obu grupach nie osiągnięto mediany DOR. Związane z leczeniem AE w stopniu G3–G5 zaobserwowano u 11,9% chorych, natomiast irAE w stopniu G3–G5 — u 8,2% chorych [39]. Zbliżone wyniki uzyskano we francuskim badaniu II fazy CARSKIN, w którym chorzy na nieresekcyjnego CSCC otrzymywali pembrolizumab w ramach leczenia pierwszej linii (NCT02883556) [40].

## Rak z komórek Merkla

W leczeniu MCC badano skuteczność inhibitorów anty-PD-L1 (awelumab) i anty-PD-1 (pembrolizumab, niwolumab).

Skuteczność awelumabu (inhibitor anty-PD-L1) w leczeniu MCC przerzutowego (mMCC, *metastatic* MCC) wykazano w jednoramiennym badaniu klinicznym II fazy Javelin Merkel 200 (NCT02155647). Awelumab (MSB0010718C) jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1 skierowanym przeciwko PD-L1. Awelumab wiąże się z PD-L1 i blokuje interakcję między PD-L1 a PD-1 i receptorami B7.1. Pobudza także lizę pierwotnych komórek guza z udziałem komórek NK (*natural killers*) w mechanizmie ADCC [41]. Chorzy na mMCC uczestniczący w badaniu Javelin Merkel 200 otrzymywali lek w dawce 10 mg/kg dożylnie co 2 tygodnie do momentu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. Byli to pacjenci dorośli, w dobrym stanie sprawności (ECOG 0–1), z rozpoznaniem MCC potwierdzonym badaniem histopatologicznym. W badaniu uczestniczyli zarówno chorzy, u których doszło do niepowodzenia wcześniejszego leczenia systemowego (część A badania), jak i pacjenci wcześniej nieleczeni z powodu choroby w stadium z przerzutami (część B badania). Pierwszorzędowym punktem końcowym był ORR określany w niezależnej ocenie dokonywanej na podstawie kryteriów RECIST 1.1. W grupie chorych po niepowodzeniu leczenia systemowego (część A badania)

ORR wyniósł 31,8%, stwierdzono 8 CR (9%) i 20 PR (23%). Dodatkowo u 9 chorych (10%) obserwowano SD. Odpowiedzi na leczenie były trwałe i utrzymywały się u 23 (82%) chorych. Długość trwania odpowiedzi u 92% chorych wyniosła co najmniej 6 miesięcy. Mediana PFS wyniosła 2,7 miesiąca, krzywa PFS osiągnęła *plateau*. Mediana OS wyniosła 11,3 miesiąca, a odsetek przeżyć po 6 miesiącach wyniósł 69%. Odpowiedź na leczenie była częstsza u chorych, którzy otrzymali tylko jedną linię wcześniejszego leczenia. Obiektywne odpowiedzi uzyskano u 34,5% chorych ze stwierdzoną ekspresją PD-L1, u 18,8% chorych bez ekspresji PD-L1, u 26,1% z obecnością wirusa polioma (MCPyV, *Merkel cell polyomavirus*) oraz u 35,5% chorych bez obecności tego wirusa. Leczenie było ogólnie dobrze tolerowane. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 70% chorych, przy czym AE związane z leczeniem w stopniu nasilenia G3 stwierdzono u 4 chorych. Były to limfopenia, wzrost aktywności kinazy kreatynowej, wzrost stężenia cholesterolu we krwi. Nie obserwowano AE związanych z leczeniem w stopniu G4 ani nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem. U 5 chorych zaraportowano SAE, takie jak: zapalenie jelit, reakcja na wlew, wzrost aktywności aminotransferaz, zapalenie błony maziowej, śródmiąższowe zapalenie nerek [42]. Kolejne, zaktualizowane wyniki z części A badania z medianą obserwacji 18 i 24 miesięcy potwierdziły skuteczność awelumabu w leczeniu chorych na mMCC (n = 88). Mediana czasu leczenia wyniosła 3,9 miesiąca (zakres 0,5–36,3 miesiąca). Mediana OS wyniosła 12,6 miesiąca, a wskaźniki przeżycia roku i 2 lat — odpowiednio — 50% i 36%. ORR wyniósł 33,0%, przy czym u 11,4% chorych stwierdzono CR. Pozostające na zbliżonym poziomie wartości wskaźnika PFS po roku, 1,5 roku i 2 latach obserwacji (odpowiednio — 29%, 29% i 26%) wskazują na utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie. Skuteczność leczenia była niezależna od statusu ekspresji PD-L1 i obecności MCPyV. Również profil tolerancji leku był zgodny z wcześniej obserwowanym. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stwierdzono u 76,1% chorych, przy czym AE w stopniu co najmniej G3 występowały u 11,4% uczestników badania. Zdarzenia niepożądane związane z mechanizmem immunologicznym odnotowano u 20 chorych (22,7%). Nie zaraportowano zgonów związanych z leczeniem [43, 44]. Opublikowana w 2020 roku analiza z okresem obserwacji 40,8 miesiąca również potwierdziła wcześniej uzyskane wyniki: ORR wyniósł 33,0%, CR stwierdzono u 11,4% chorych (n = 10). Mediana DOR wyniosła 40,5 miesiąca. Mediana OS wyniosła 12,6 miesiąca, a wskaźnik OS po 42 miesiącach wyniósł 31%. Analiza ta potwierdziła profil tolerancji leku, nie zaraportowano nowych, nieoczekiwanych AE, nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem [45]. Kolejna aktualizacja wyników po ponad 5-letnim

okresie obserwacji (mediana 65,1 miesiąca) potwierdziła utrzymującą się skuteczność leczenia. Wskaźniki przeżyć po 48 i 60 miesiącach wyniosły — odpowiednio — 30% i 26% [46].

W badaniu II fazy Javelin Merkel 200 wykazano również skuteczność awelumabu w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego MCC (część B badania). Pierwsze wyniki opublikowane dla tej grupy chorych w 2018 roku wskazywały na stosunkowo wysokie wskaźniki przeżyć rocznych i 5-letnich (odpowiednio — 66% i 23%) oraz średnią długość czasu przeżycia wynoszącą 49,9 miesiąca [47]. Po okresie obserwacji wynoszącym co najmniej 3 miesiące (n = 16) ORR wyniósł 62,5%, przy czym stwierdzono 3 CR i 7 PR [48]. Kolejna aktualizacja wyników części B badania Javelin Merkel 200 (n = 18) wykazała, że 77,8% odpowiedzi na leczenie utrzymywało się w momencie przeprowadzania analizy. U 83% chorych DOR przekroczył 6 miesięcy [49].

W 2019 roku zaprezentowano wyniki ponad 15-miesięcznej obserwacji chorych leczonych awelumabem w badaniu Javelin Merkel 200 w ramach pierwszej linii (część B) (n = 116). Mediana obserwacji wyniosła 21,1 miesiąca, a mediana czasu leczenia — 5,5 miesiąca. ORR wyniósł 39,7%, przy czym u 19 chorych uzyskano CR, a u 27 — PR. U 35 chorych odpowiedź na leczenie utrzymywała się przez co najmniej 6 miesięcy. U chorych z ekspresją PD-L1 i chorych bez ekspresji PD-L1 wskaźniki ORR wyniosły — odpowiednio — 61,9% i 33,3%. Mediana DOR w całej grupie chorych uczestniczących w badaniu wyniosła 18,2 miesiąca, mediana OS — 20,3 miesiąca, a wskaźniki 6- i 12-miesięcznych PFS wyniosły — odpowiednio — 41% i 31% [50]. Dotąd nie ustalono jednoznacznych czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie awelumabem chorych na MCC. Pierwsza analiza bezpieczeństwa awelumabu z części B badania, opublikowana w 2017 roku, obejmowała wyniki bezpieczeństwa u 29 chorych. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w stopniu co najmniej G3 stwierdzono u 5 chorych. Były one powodem zakończenia leczenia u tych pacjentów [48]. W kolejnej opublikowanej analizie opisano osiem związanych z leczeniem AE w stopniu co najmniej G3 [49]. Zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia w grupie chorych uczestniczących w części B badania Javelin Merkel 200 wystąpiły u 81% chorych, w tym w stopniu co najmniej G3 u 18,1%. Nie stwierdzono zgonów związanych z leczeniem [50].

Skuteczność awelumabu w leczeniu chorych na MCC w codziennej praktyce klinicznej oceniano w programie rozszerzonego dostępu. W ramach tego programu leczenia byli chorzy po niepowodzeniu wcześniejszych terapii oraz chorzy wcześniej nieleczeni systemowo, jak również pacjenci niekwalifikujący się do chemioterapii ani do udziału w badaniach klinicznych. W programie mogli uczestniczyć chorzy w stanie sprawności ECOG 0–2,

chorzy z zaburzeniami odporności, a także pacjenci ze stabilnymi po leczeniu przerzutami w mózgowiu. Leczenie otrzymało 494 chorych. Dozwolona była kontynuacja terapii po progresji radiologicznej w przypadku braku istotnego pogorszenia stanu pacjenta oraz na podstawie decyzji badacza. Mediana czasu leczenia wyniosła 7,9 miesiąca, ORR — 46,7%, przy czym u 22,9% chorych uzyskano CR, a u 23,8% — PR [51].

Immunoterapia pozwala uzyskać wysokie wskaźniki odpowiedzi na leczenie u chorych na MCC. Niewiele wiadomo natomiast na temat optymalnego czasu trwania terapii, utrzymywania się odpowiedzi po jej zakończeniu oraz ponownych odpowiedzi w przypadku powrotu do leczenia po jego przerwaniu. Dotychczas opublikowane dane mogą wskazywać, że stosowanie inhibitorów punktów kontrolnych w MCC powinno być kontynuowane nawet po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie. Wyniki uzyskane u 40 chorych na mMCC, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę immunoterapii, a następnie leczenie zostało u nich przerwane na okres co najmniej 12 tygodni, bez progresji choroby, wskazują, że w przypadku MCC odpowiedzi po przerwaniu leczenia nie utrzymują się długotrwale. W badaniu tym analizowano wyniki leczenia 40 chorych na MCC otrzymujących immunoterapię, z medianą leczenia 13,5 miesiąca i medianą czasu do uzyskania najlepszej odpowiedzi 4,5 miesiąca oraz medianą leczenia po uzyskaniu najlepszej odpowiedzi wynoszącą 8 miesięcy. Spośród 40 chorych 25 osób przerwało leczenie z powodu uzyskania CR lub PR (62%), 9 — z powodu toksyczności (23%), a 6 (15%) — z innych powodów. W momencie przerwania leczenia u 30 chorych stwierdzono CR, u 8 — PR, a u 2 — SD. Po przerwaniu leczenia i obserwacji z medianą 12 miesięcy u 35% chorych doszło do PD [progresji choroby; progressive disease], mediana czasu do wystąpienia PD wyniosła 5,5 miesiąca. U 4 chorych wystąpiły przerzuty w mózgowiu. Chorzy, u których przy zakończeniu terapii stwierdzono CR, cechowali się mniejszym ryzykiem progresji choroby, jednak również w tej grupie było ono istotne. Znaczenie miał też czas trwania leczenia przed jego

przerwaniem; chorzy, u których wystąpiła PD, otrzymali mniej cykli immunoterapii przed przerwaniem leczenia. Czynniki, które nie wiązały się z ryzykiem PD w tej analizie, były wyjściowa charakterystyka choroby, czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie oraz czas leczenia po uzyskaniu najlepszej odpowiedzi. U 8 chorych spośród tych, u których wystąpiła PD, powrócono do immunoterapii. Wskaźnik odpowiedzi po powrocie do leczenia wyniósł 75%, a mediana czasu do uzyskania najlepszej odpowiedzi — 3 miesiące [52].

W badaniu klinicznym II fazy wykazano skuteczność pembrolizumabu w leczeniu chorych na MCC w stopniu IIIB–IV, u których wcześniej nie stosowano leczenia systemowego [53]. Do tego wieloośrodkowego badania (Cancer Immunotherapy Trials Network-09/KEYNOTE-017) włączono 50 chorych na zaawansowanego MCC. Uczestnicy otrzymywali pembrolizumab w dawce 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie do 2 lat. Skuteczność leczenia oceniano na podstawie kryteriów RECIST 1.1. Mediana obserwacji wyniosła 14,9 miesiąca. ORR wyniósł 56% (CR — 24%, PR — 32%), ORR u chorych z obecnością MCPyV wyniósł 59%, a u chorych, u których nie stwierdzono tego wirusa — 53%. Mediana PFS wyniosła 16,8 miesiąca, a mediana OS nie została osiągnięta. Obecność MCPyV nie korelowała z ORR, PFS i OS. Stwierdzono trend w kierunku lepszych wyników w zakresie PFS i OS u chorych z ekspresją PD-L1. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w stopniu co najmniej G3 stwierdzono u 28% chorych. U 14% chorych AE były powodem zakończenia terapii. Stwierdzono jeden zgon związany z leczeniem [54].

Opublikowano także wstępne wyniki badania I/II fazy z zastosowaniem niwolumabu u chorych na MCC (n = 22). Po 26-tygodniowej obserwacji ORR wyniósł 68% i był nieco większy u chorych, którzy wcześniej nie byli leczeni systemowo [55].

Podsumowanie wyników badań klinicznych z zastosowaniem inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego w leczeniu chorych na zaawansowanego MCC przedstawiono w tabeli 2.

**Tabela 2. Podsumowanie wyników badań klinicznych z zastosowaniem inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego w leczeniu chorych na zaawansowanego raka z komórek Merkla**

| Lek (badanie)                                       | Linia leczenia | Liczba chorych | ORR   | Mediana PFS    | Mediana OS     |
|-----------------------------------------------------|----------------|----------------|-------|----------------|----------------|
| Pembrolizumab (NCT02267603)                         | I              | 50             | 56%   | 16,8 mies.     | Nie osiągnięto |
| Awelumab (NCT02155647) JAVE-LIN Merkel 200, część B | I              | 116            | 39,7% | 4,1 mies.      | 20,3 mies.     |
| Awelumab (NCT02155647) JAVE-LIN Merkel 200, część A | Co najmniej II | 88             | 33%   | 2,7 mies.      | 12,6 mies.     |
| Niwolumab (NCT02488759)                             | I              | 14             | 71%   | Nie osiągnięto | Nie osiągnięto |
| CheckMate 358                                       | II             | 8              | 63%   |                |                |

ORR (*objective response rate*) — odsetek obiektywnych odpowiedzi; OS (*overall survival*) — czas przeżycia całkowitego; PFS (*progression-free survival*) — czas przeżycia wolnego od progresji

Obecnie immunoterapia anty-PD-1/anty-PD-L1, zgodnie z zaleceniami polskimi i międzynarodowymi, stanowi standard leczenia systemowego chorych na nieresekcyjnego/przerzutowego MCC [3, 5]. Zarówno w badaniu z awelumabem, jak i w badaniach z niwolumabem i pembolizumabem obserwowano tendencję w kierunku większego odsetka odpowiedzi na leczenie u chorych, którzy otrzymali mniej linii leczenia systemowego przed zastosowaniem immunoterapii. Immunoterapia w MCC powinna być stosowana z wyboru w pierwszej linii terapii. W odróżnieniu od immunoterapii chorych na inne nowotwory wydaje się, że w przypadku chorych na MCC terapia ta nie powinna być przerywana pomimo uzyskania odpowiedzi na leczenie.

### Zarejestrowane wskazania i refundacja w Polsce

W marcu 2017 roku amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) zatwierdziła awelumab do leczenia dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych z mMCC, niezależnie od wcześniejszej terapii. We wrześniu 2017 roku EMA zatwierdziła awelumab jako monoterapię do leczenia dorosłych chorych z mMCC. Zalecana dawka awelumabu w monoterapii wynosi 800 mg w 60-minutowym wlewie dożylnym co 2 tygodnie. Leczenie należy kontynuować zgodnie z zalecanym schematem aż do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Przed pierwszymi czterema podaniami leku należy zastosować premedykację lekiem przeciwhistaminowym i paracetamolem. Jeśli po pierwszych czterech wlewach nie wystąpi reakcja na wlew, premedykacja przed podaniem kolejnych dawek należy do decyzji lekarza. Nie zaleca się zwiększania ani zmniejszania dawki. Ze względu na indywidualne bezpieczeństwo i tolerancję wymagane może być opóźnienie dawkowania lub przerwanie podawania leku. Szczegółowe informacje na temat postępowania w przypadku wystąpienia irAE, w tym reakcji związanych z infuzją, opisano w charakterystyce produktu leczniczego. Nie ma konieczności dostosowywania dawki u chorych w starszym wieku, w przypadku pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek oraz u chorych z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Bezpieczeństwo i skuteczność awelumabu u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat nie zostały określone.

Aktualnie w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia awelumab jest refundowany w leczeniu MCC w pierwszej i kolejnych liniach leczenia. W ramach programu dopuszczalne jest kontynuowanie leczenia po progresji choroby u chorych, u których wystąpi radiologiczna progresja choroby niezwiązana z ciężkim pogorszeniem stanu klinicznego, definiowa-

nym jako wystąpienie nowych objawów lub nasilenie obecnie występujących, u których nie obserwuje się zmiany w stopniu sprawności przez okres dłuższy niż 2 tygodnie i u których nie ma konieczności zastosowania leczenia ratującego życie.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi polskimi i światowymi, w związku z większą skutecznością immunoterapii w MCC w pierwszej linii leczenia, terapię tę należy zastosować w chorobie z przerzutami w pierwszej linii. Jedynie w przypadku przeciwwskazań do immunoterapii należy zastosować chemioterapię. U chorych, u których wystąpi progresja w trakcie leczenia awelumabem, należy rozważyć zastosowanie chemioterapii. Kolejną opcją dla chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem z komórek Merkla pozostają badania kliniczne.

Cemiplimab w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych na mCSCC lub laCSCC, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii oraz w leczeniu dorosłych chorych na laBCC lub mBCC, u których stwierdzono progresję choroby lub którzy wykazują nietolerancję na inhibitor szlaku Hh [14]. Lek został zatwierdzony w Stanach Zjednoczonych we wrześniu 2018 roku i w Europie w lipcu 2019 roku do leczenia chorych na CSCC oraz w lutym 2021 roku w Stanach Zjednoczonych i w lipcu 2021 roku w Europie do stosowania w BCC. Zalecana dawka to 350 mg co 3 tygodnie w 30-minutowym wlewie dożylnym. Leczenie można kontynuować do momentu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Premedykacja nie jest wymagana. Nie zaleca się redukcji dawki. Ze względu na indywidualne bezpieczeństwo i tolerancję wymagane może być opóźnienie lub przerwanie podawania leku. Szczegółowe zalecenia dotyczące opóźnienia lub przerwania podawania leku zawarte są w charakterystyce produktu leczniczego. Nie zaleca się dostosowywania dawki w przypadku osób w starszym wieku, chorych z zaburzeniami czynności nerek i pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Cemiplimab nie był badany u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie oceniano jego bezpieczeństwa i skuteczności u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat [14].

Cemiplimab w leczeniu chorych na CSCC i BCC może być obecnie stosowany w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Cemiplimab jest rekomendowaną opcją leczenia u chorych na laCSCC w przypadku braku możliwości zastosowania radioterapii i/lub leczenia chirurgicznego oraz u chorych na mCSCC [3].

### Perspektywy immunoterapii w niebarwnikowych nowotworach skóry

Nowotwory skóry to nowotwory o bardzo TMB, co wskazuje na ich potencjalną wrażliwość na immunote-

rapię. Skuteczność immunoterapii w leczeniu tych nowotworów została już wykazana i poszukiwane są nowe opcje jej wykorzystania w ramach badań klinicznych. Perspektywy dotyczą badania nowych cząsteczek oraz badania inhibitorów punktów kontrolnych w leczeniu okołoperacyjnym lub w skojarzeniu z innymi lekami.

W BCC badano i nadal się bada skuteczność i tolerancję inhibitorów punktów kontrolnych. Oprócz skuteczności cemiplimabu, który został zarejestrowany do leczenia BCC, wykazano skuteczność innych inhibitorów punktów kontrolnych. Pembrolizumab był badany w leczeniu chorych na BCC w małym badaniu, w którym uczestniczyło 16 chorych na zaawansowanego BCC [56]. Dziewięcioro chorych otrzymywało pembrolizumab w monoterapii (200 mg co 3 tygodnie), a 7 chorych było leczonych pembrolizumabem (200 mg co 3 tygodnie) z wismodegibem (150 mg dziennie). W całej grupie chorych ORR wyniósł 38%. Po 18 tygodniach terapii ORR wyniósł w grupie otrzymującej monoterapię 44%, a w grupie leczonej dwoma lekami — 29%. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wyniosła 10,4 tygodnia, mediana czasu utrzymywania się odpowiedzi — 67,3 tygodnia.

W MCC wstępne wyniki badań z zastosowaniem immunoterapii w leczeniu przedoperacyjnym są obiecujące i chociaż leczenie neoadiuwantowe nie jest jeszcze standardem postępowania, być może w nieodległej przyszłości zostanie wprowadzone do praktyki klinicznej. Obecnie leczenie to nie powinno być stosowane poza badaniami klinicznymi. Aktywność niwolumabu oceniano w leczeniu przedoperacyjnym w badaniu fazy I/II CheckMate 358 (NCT02488759). Do badania włączono 39 chorych na MCC w stadiach zaawansowania IA–IV. Chorzy otrzymywali niwolumab w dawce 240 mg w 1. i 15. dniu, a następnie byli operowani w dniu 29. Leczenie operacyjne przeprowadzono u 36 uczestników badania, trzech nie zostało poddanych operacji z powodu zdarzeń niepożądanych lub progresji choroby. U 17 chorych osiągnięto całkowitą odpowiedź patologiczną na leczenie przedoperacyjne, u 18 chorych uzyskano co najmniej 30-procentowe zmniejszenie wielkości guza w ocenie radiologicznej. U chorych, u których uzyskano CR, nie obserwowano nawrotu choroby. Po okresie obserwacji z medianą 20,3 miesiąca nie osiągnięto mediany czasu przeżycia wolnego od nawrotu (RFS, *recurrence-free survival*) ani mediany OS [57, 58]. Obecnie badane są możliwości wykorzystania immunoterapii uzupełniającej u chorych po leczeniu operacyjnym, i to zarówno w stadiach I–II, jak i u chorych po resekcji przerzutów do węzłów chłonnych (stadium III). Przykładem takiego badania jest badanie III fazy STAMP (NCT03712605), poświęcone ocenie skuteczności pembrolizumabu w zakresie OS, RFS i przeżycia wolnego od przerzutów odległych (DMFS, *distant metastasis-free survival*) oraz bezpieczeństwa u chorych po radykalnej

resekcji MCC w stadiach I–IIIB w porównaniu z postępowaniem standardowym. Chorzy mogą otrzymać radioterapię w ciągu 14 dni od dnia 1. cyklu 1. W badaniu oceniany będzie również wpływ radioterapii na wyniki leczenia (OS, RFS, DMFS) [59]. Trwa też kontrolowane placebo badanie II fazy z zastosowaniem awelumabu przez 6 miesięcy (I-MAT; NCT04291885) u chorych po leczeniu MCC w stadiach I–III (leczenie chirurgiczne i/lub radioterapia) [60]. Pierwszorzędnym punktem końcowym jest RFS, natomiast drugorzędnymi punktami końcowymi są: OS, przeżycie związane z chorobą (DSS, *disease-specific survival*), przeżycie wolne od nawrotów loko-regionalnych (LRRFS, *loco-regional failure free survival*), DMFS, ocena bezpieczeństwa i jakości życia. W kolejnym badaniu III fazy ADAM (NCT03271372) ocenia się skuteczność awelumabu w odniesieniu do placebo u chorych po leczeniu operacyjnym i/lub radioterapii z powodu MCC w stadium III, czyli z przerzutami do węzłów chłonnych. Pierwszorzędnym punktem końcowym tego badania jest DFS, natomiast drugorzędnymi punktami końcowymi są: DSS, DMFS, OS i bezpieczeństwo [61]. Prowadzone jest także randomizowane badanie III fazy ADMEC-O (NCT02196961) oceniające skuteczność niwolumabu w dawce 480 mg co 4 tygodnie stosowanego do 12 miesięcy u chorych na MCC (wszystkie stopnie zaawansowania) w leczeniu uzupełniającym. Pierwszorzędnym punktem końcowym jest RFS [62].

W leczeniu zaawansowanego MCC bada się również nowe inhibitory punktów kontrolnych. Przykładem może być badanie POD1UM-201 z zastosowaniem retifanlimabu, inhibitora PD-1 [63]. Na podstawie wstępnej analizy wyników leczenia 27 chorych wskaźnik ORR został określony na 56%. Kolejną opcją wydaje się kojarzenie immunoterapii z innymi cząsteczkami, w szczególności u chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami punktów kontrolnych w monoterapii. Przykładem jest badanie II fazy Merklin 2 (NCT04393753), w którym chorzy na zaawansowanego MCC/mMCC po niepowodzeniu immunoterapii otrzymują awelumab w skojarzeniu z doustnie podawanym domatinostatem (inhibitor deacetylazy histonów) [64]. Schemat tego badania opiera się na danych przedklinicznych, na podstawie których wiadomo, że inhibitory deacetylazy histonowej mogą pozwolić przełamać oporność na inhibitory punktów kontrolnych [65].

Zachęcające są wyniki badania fazy Ib/II (NCT03684785) z zastosowaniem inhibitora receptora *toll-like 9* (cavrotolimod), stosowanego miejscowo w skojarzeniu z pembrolizumabem lub cemiplimabem w leczeniu chorych na MCC, CSCC i inne nowotwory lite, po niepowodzeniu immunoterapii. Do fazy Ib włączono łącznie 20 chorych, w tym 10 — na czerniaka, 5 — na MCC, 2 — na CSCC, 2 — na raka płaskonabłonkowego głowy i szyi, 1 — na mięsaka gładkokomórkowego. U 85% chorych przed włączeniem do badania stwier-

dzono progresję choroby w trakcie leczenia anty-PD-1. ORR wyniósł 21%. Odpowiedzi zaobserwowano u chorych na czerniaki, MCC i CSCC [66]. Faza II tego badania nadal trwa. Na podstawie wyników fazy Ib FDA przyznało w Stanach Zjednoczonych status szybkiej ścieżki rekrutacji do leczenia chorych na niebarwnikowe nowotwory złośliwe skóry: w skojarzeniu z inhibitorem anty-PD-1 w opornym na wcześniejsze leczenie anty-PD-1 laMCC i mMCC oraz w skojarzeniu z inhibitorem anty-PD-1/anty-PD-L1 w opornym na wcześniejsze leczenie anty-PD-1/anty-PD-L1 laCSCC i mCSCC.

Kolejne badania poświęcone są ocenie skuteczności terapii skojarzonych z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych i wirusów onkolitycznych w CSCC. Przykładem mogą być badania CERPASS oraz IGNYTE [67, 68]. W obu badaniach porównuje się skuteczność terapii anty-PD-1 i terapii anty-PD-1 skojarzonej z RP1, będącym genetycznie zmodyfikowanym wirusem opryszczki zwykłej typu 1 (HSV-1, *herpes simplex virus, type 1*) podawanym do nowotworu. Badanie II fazy CERPASS (NCT04050436) jest prowadzone u chorych na zaawansowanego CSCC. RP1 stosuje się w skojarzeniu z cemiplimabem. W badaniu fazy I/II IGNYTE (NCT03767348) RP1 jest stosowany w skojarzeniu z niwolumabem u chorych na różne nowotwory, w tym na nowotwory niebarwnikowe skóry. Innym przykładem badania poświęconego ocenie terapii skojarzonej jest badanie fazy I/II z zastosowaniem pegylowanej formy interleukiny 2 (IL-2) SAR444245 (THOR-707) w skojarzeniu z cemiplimabem (NCT04913220) u chorych na zaawansowane nowotwory skóry (kohorta A: chorzy na czerniaka w stadium nieoperacyjnym niekwalifikującym się do leczenia miejscowego lub z przerzutami, kohorta B: chorzy na CSCC w stadium nieoperacyjnym niekwalifikującym się do radioterapii bądź leczenia chirurgicznego lub z przerzutami) [69].

Cemiplimab jest również obecnie badany w leczeniu okołoperacyjnym u chorych na CSCC z grupy dużego ryzyka nawrotu (NCT04428671) w badaniu I fazy [70]. Lek podawany jest trzykrotnie przed operacją, a następnie w ciągu 2–6 tygodni od zakończenia radioterapii lub operacji, jeśli radioterapia nie była stosowana, do 18 podań, momentu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania jest wskaźnik odpowiedzi patologicznych, drugorzędowymi punktami końcowymi są: czas do wznowy miejscowej, czas do wznowy odległej, czas przeżycia wolnego od wznowy oraz OS.

## Konflikt interesów

MD-Ś: honoraria za wykłady od firm Pierre Fabre, Merck KGaA, Sanofi Aventis, Novartis i BMS, za

udział w spotkaniach doradczych od firm Merck KGaA i Novartis oraz finansowanie udziału w konferencjach od firmy Novartis.

PR: honoraria za wykłady: firmy Novartis, Pfizer, MSD, Roche, BMS, Pierre Fabre, GSK, Amgen

## Piśmiennictwo

1. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol*. 2012; 166(5): 1069–1080, doi: [10.1111/j.1365-2133.2012.10830.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.10830.x), indexed in Pubmed: [22251204](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22251204/).
2. Rogers HW, Weinstock MA, Feldman SR, et al. Incidence Estimate of Nonmelanoma Skin Cancer (Keratinocyte Carcinomas) in the U.S. Population, 2012. *JAMA Dermatol*. 2015; 151(10): 1081–1086, doi: [10.1001/jamadermatol.2015.1187](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.1187), indexed in Pubmed: [25928283](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25928283/).
3. Rutkowski P, Owczarek W, Nejcz D, et al. Raki skóry. *Onkol Prakt Klin Edu*. 2020; 6(4): 203–224.
4. Squamous Cell Skin Cancer. NCCN guidelines. V. 1 2021.
5. Merkel Cell Carcinoma. NCCN Guidelines. V. 1 2021.
6. 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/).
7. Winkler JK, Schneiderbauer R, Bender C, et al. Anti-programmed cell death-1 therapy in nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol*. 2017; 176(2): 498–502, doi: [10.1111/bjd.14664](https://doi.org/10.1111/bjd.14664), indexed in Pubmed: [27061826](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27061826/).
8. Ikeda S, Goodman AM, Cohen PR, et al. Metastatic basal cell carcinoma with amplification of PD-L1: exceptional response to anti-PD1 therapy. *NPJ Genom Med*. 2016; 1, doi: [10.1038/npgenmed.2016.37](https://doi.org/10.1038/npgenmed.2016.37), indexed in Pubmed: [27942391](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27942391/).
9. Mohan SV, Kuo KY, Chang AL. Incidental regression of an advanced basal cell carcinoma after ipilimumab exposure for metastatic melanoma. *JAAD Case Rep*. 2016; 2(1): 13–15, doi: [10.1016/j.jidcr.2015.11.007](https://doi.org/10.1016/j.jidcr.2015.11.007), indexed in Pubmed: [27051815](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27051815/).
10. Falchook GS, Leidner R, Stankevich E, et al. Responses of metastatic basal cell and cutaneous squamous cell carcinomas to anti-PD1 monoclonal antibody REGN2810. *J Immunother Cancer*. 2016; 4: 70, doi: [10.1186/s40425-016-0176-3](https://doi.org/10.1186/s40425-016-0176-3), indexed in Pubmed: [27879972](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27879972/).
11. Borradori L, Sutton B, Shayesteh P, et al. Rescue therapy with anti-programmed cell death protein 1 inhibitors of advanced cutaneous squamous cell carcinoma and basosquamous carcinoma: preliminary experience in five cases. *Br J Dermatol*. 2016; 175(6): 1382–1386, doi: [10.1111/bjd.14642](https://doi.org/10.1111/bjd.14642), indexed in Pubmed: [27059424](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27059424/).
12. Lipson EJ, Lilo MT, Ogurtsova A, et al. Basal cell carcinoma: PD-L1/PD-1 checkpoint expression and tumor regression after PD-1 blockade. *J Immunother Cancer*. 2017; 5: 23, doi: [10.1186/s40425-017-0228-3](https://doi.org/10.1186/s40425-017-0228-3), indexed in Pubmed: [28344809](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28344809/).
13. Burova E, Hermann A, Waite J, et al. Characterization of the Anti-PD-1 Antibody REGN2810 and Its Antitumor Activity in Human Knock-In Mice. *Mol Cancer Ther*. 2017; 16(5): 861–870, doi: [10.1158/1535-7163.MCT-16-0665](https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-16-0665), indexed in Pubmed: [28265006](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28265006/).
14. Libtayo, cemiplimab, Charakterystyka produktu leczniczego. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_pl.pdf)
15. Stratigos AJ, Sekulic A, Peris K, et al. LBA47 Primary analysis of phase II results for cemiplimab in patients (pts) with locally advanced basal cell carcinoma (laBCC) who progress on or are intolerant to hedgehog inhibitors (HHIs). *Ann Oncol*. 2020; 31: S1175–S1176, doi: [10.1016/j.annonc.2020.08.2277](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2277).
16. Lewis K, Peris K, Sekulic A, et al. 428 Interim analysis of Phase 2 results for cemiplimab in patients with metastatic basal cell carcinoma (mBCC) who progressed on or are intolerant to hedgehog inhibitors (HHIs). *J Immunother Cancer*. 2020; 8(Suppl 3): A453–A453, doi: [10.1136/jitc-2020-sitc2020.0428](https://doi.org/10.1136/jitc-2020-sitc2020.0428).
17. Stratigos AJ, Sekulic A, Peris K, et al. Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021; 22(6): 848–857, doi: [10.1016/S1470-2045\(21\)00126-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00126-1), indexed in Pubmed: [34000246](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34000246/).
18. Libtayo (cemiplimab) prescribing information.
19. Stratigos A, Chen CI, Ivanescu C, et al. Health-related quality of life (HRQoL) in patients (pts) with locally advanced basal cell carcinoma

- (laBCC) treated with cemiplimab: Analysis of a phase II, open-label clinical trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2021; 39(15\_suppl): 9566–9566, doi: [10.1200/jco.2021.39.15\\_suppl.9566](https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.9566).
20. Papadopoulos K, Owonikoko T, Johnson M, et al. REGN2810: A fully human anti-PD-1 monoclonal antibody, for patients with unresectable locally advanced or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC)—Initial safety and efficacy from expansion cohorts (ECs) of phase I study. *J Clin Oncol*. 2017; 35(15\_suppl): 9503–9503, doi: [10.1200/jco.2017.35.15\\_suppl.9503](https://doi.org/10.1200/jco.2017.35.15_suppl.9503).
  21. Papadopoulos KP, Johnson ML, Lockhart AC, et al. First-In-Human Study of Cemiplimab Alone or In Combination with Radiotherapy and/or Low-dose Cyclophosphamide in Patients with Advanced Malignancies. *Clin Cancer Res*. 2020; 26(5): 1025–1033, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-19-2609](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-2609), indexed in Pubmed: [31796520](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31796520/).
  22. Migden MR, Rischin D, Schmults CD, et al. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018; 379(4): 341–351, doi: [10.1056/NEJMoa1805131](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805131), indexed in Pubmed: [29863979](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29863979/).
  23. Falchook GS, Leidner R, Stankevich E, et al. Responses of metastatic basal cell and cutaneous squamous cell carcinomas to anti-PD1 monoclonal antibody REGN2810. *J Immunother Cancer*. 2016; 4: 70, doi: [10.1186/s40425-016-0176-3](https://doi.org/10.1186/s40425-016-0176-3), indexed in Pubmed: [27879972](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27879972/).
  24. Guminski A, Lim A, Khushalani N, et al. Phase 2 study of cemiplimab, a human monoclonal anti-PD-1, in patients (pts) with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (mCSCC; Group 1): 12-month follow-up. *J Clin Oncol*. 2019; 37(15\_suppl): 9526–9526, doi: [10.1200/jco.2019.37.15\\_suppl.9526](https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.15_suppl.9526).
  25. Migden M, Khushalani N, Chang A, et al. Primary analysis of phase 2 results of cemiplimab, a human monoclonal anti-PD-1, in patients (pts) with locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma (laCSCC). *J Clin Oncol*. 2019; 37(15\_suppl): 6015–6015, doi: [10.1200/jco.2019.37.15\\_suppl.6015](https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.15_suppl.6015).
  26. Migden MR, Khushalani NI, Chang AL, et al. Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol*. 2020; 21(2): 294–305, doi: [10.1016/S1470-2045\(19\)30728-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30728-4), indexed in Pubmed: [31952975](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31952975/).
  27. Rischin D, Migden MR, Lim AM, et al. Phase 2 study of cemiplimab in patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: primary analysis of fixed-dosing, long-term outcome of weight-based dosing. *J Immunother Cancer*. 2020; 8(1), doi: [10.1136/jitc-2020-000775](https://doi.org/10.1136/jitc-2020-000775), indexed in Pubmed: [32554615](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32554615/).
  28. Migden M, Rischin D, Sasane M, et al. Health-related quality of life (HRQL) in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC) treated with cemiplimab: Post hoc exploratory analyses of a phase II clinical trial. *J Clin Oncol*. 2020; 38(15\_suppl): 10033–10033, doi: [10.1200/jco.2020.38.15\\_suppl.10033](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.10033).
  29. Rischin D, Khushalani N, Schmults C, et al. Phase II study of cemiplimab in patients (pts) with advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): Longer follow-up. *J Clin Oncol*. 2020; 38(15\_suppl): 10018–10018, doi: [10.1200/jco.2020.38.15\\_suppl.10018](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.10018).
  30. Hober C, Fredeau L, Ledard A, et al. 1086P Cemiplimab for advanced cutaneous squamous cell carcinoma: Real life experience. *Ann Oncol*. 2020; 31: S737, doi: [10.1016/j.annonc.2020.08.1210](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.1210).
  31. Rabinowitz G, Park S, Ellison D, et al. Checkpoint inhibition in immunosuppressed or immunocompromised patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): Data from prospective Cemiplimab-rwlc Survivorship and Epidemiology (C.A.S.E.) study. *J Clin Oncol*. 2021; 39(15\_suppl): 9547–9547, doi: [10.1200/jco.2021.39.15\\_suppl.9547](https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.9547).
  32. Stevenson ML, Wang CQF, Abikhair M, et al. Expression of Programmed Cell Death Ligand in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma and Treatment of Locally Advanced Disease With Pembrolizumab. *JAMA Dermatol*. 2017; 153(4): 299–303, doi: [10.1001/jamadermatol.2016.5118](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.5118), indexed in Pubmed: [28259107](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28259107/).
  33. Borradori L, Sutton B, Shayesteh P, et al. Rescue therapy with anti-programmed cell death protein 1 inhibitors of advanced cutaneous squamous cell carcinoma and basosquamous carcinoma: preliminary experience in five cases. *Br J Dermatol*. 2016; 175(6): 1382–1386, doi: [10.1111/bjd.14642](https://doi.org/10.1111/bjd.14642), indexed in Pubmed: [27059424](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27059424/).
  34. Tran DC, Colevas AD, Chang AL. Follow-up on Programmed Cell Death 1 Inhibitor for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Dermatol*. 2017; 153(1): 92–94, doi: [10.1001/jamadermatol.2016.3884](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.3884), indexed in Pubmed: [27784038](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27784038/).
  35. Blum V, Müller B, Hofer S, et al. Nivolumab for recurrent cutaneous squamous cell carcinoma: three cases. *Eur J Dermatol*. 2018; 28(1): 78–81, doi: [10.1684/ejcd.2017.3209](https://doi.org/10.1684/ejcd.2017.3209), indexed in Pubmed: [29336323](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29336323/).
  36. Chen A, Ali N, Boasberg P, et al. Clinical Remission of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Auricle with Cetuximab and Nivolumab. *J Clin Med*. 2018; 7(1), doi: [10.3390/jcm7010010](https://doi.org/10.3390/jcm7010010), indexed in Pubmed: [29320468](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29320468/).
  37. Choi FD, Kraus CN, Elsensohn AN, et al. Programmed cell death 1 protein and programmed death-ligand 1 inhibitors in the treatment of nonmelanoma skin cancer: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 82(2): 440–459, doi: [10.1016/j.jaad.2019.05.077](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.05.077), indexed in Pubmed: [31163235](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31163235/).
  38. Hughes BGM, Munoz-Couselo E, Mortier L, et al. Pembrolizumab for locally advanced and recurrent/metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (KEYNOTE-629 Study): an open-label, nonrandomized, multicenter, phase 2 trial. *Ann Oncol*. 2021 [Epub ahead of print], doi: [10.1016/j.annonc.2021.07.008](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.07.008), indexed in Pubmed: [34293460](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34293460/).
  39. Grob JJ, Gonzalez R, Basset-Seguín N, et al. Pembrolizumab Monotherapy for Recurrent or Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Single-Arm Phase II Trial (KEYNOTE-629). *J Clin Oncol*. 2020; 38(25): 2916–2925, doi: [10.1200/JCO.19.03054](https://doi.org/10.1200/JCO.19.03054), indexed in Pubmed: [32673170](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32673170/).
  40. Maubec E, Boubaya M, Petrow P, et al. Pembrolizumab as first line therapy in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the skin: Interim results of the phase 2 CARSKIN trial. *J Clin Oncol*. 2018; 36(15\_suppl): 9534–9534, doi: [10.1200/jco.2018.36.15\\_suppl.9534](https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.15_suppl.9534).
  41. Bavencio (avelumab), charakterystyka produktu leczniczego. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_pl.pdf).
  42. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(10): 1374–1385, doi: [10.1016/S1470-2045\(16\)30364-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30364-3), indexed in Pubmed: [27592805](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27592805/).
  43. Nghiem P, Bhatia S, Brohl A, et al. Two-year efficacy and safety update from JAVELIN Merkel 200 part A: A registrational study of avelumab in metastatic Merkel cell carcinoma progressed on chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2018; 36(15\_suppl): 9507–9507, doi: [10.1200/jco.2018.36.15\\_suppl.9507](https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.15_suppl.9507).
  44. Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, et al. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after ≥1 year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. *J Immunother Cancer*. 2018; 6(1): 7, doi: [10.1186/s40425-017-0310-x](https://doi.org/10.1186/s40425-017-0310-x), indexed in Pubmed: [29347993](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29347993/).
  45. D'Angelo SP, Bhatia S, Brohl AS, et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma: long-term data and biomarker analyses from the single-arm phase 2 JAVELIN Merkel 200 trial. *J Immunother Cancer*. 2020; 8(1), doi: [10.1136/jitc-2020-000674](https://doi.org/10.1136/jitc-2020-000674), indexed in Pubmed: [32414862](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32414862/).
  46. Nghiem P, Bhatia S, Brohl A, et al. Avelumab in patients with previously treated Merkel cell carcinoma (JAVELIN Merkel 200): Updated overall survival data after more than five years of follow up. *J Clin Oncol*. 2021; 39(15\_suppl): 9517–9517, doi: [10.1200/jco.2021.39.15\\_suppl.9517](https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.9517).
  47. Bullement A, D'Angelo S, Amin A, et al. Predicting overall survival in patients (pts) with treatment-naïve metastatic Merkel cell carcinoma (mMCC) treated with avelumab. *J Clin Oncol*. 2018; 36(15\_suppl): e21620–e21620, doi: [10.1200/jco.2018.36.15\\_suppl.e21620](https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.15_suppl.e21620).
  48. D'Angelo S, Russell J, Hassel J, et al. First-line (1L) avelumab treatment in patients (pts) with metastatic Merkel cell carcinoma (mMCC): Preliminary data from an ongoing study. *J Clin Oncol*. 2017; 35(15\_suppl): 9530–9530, doi: [10.1200/jco.2017.35.15\\_suppl.9530](https://doi.org/10.1200/jco.2017.35.15_suppl.9530).
  49. D'Angelo SP, Russell J, Lebblé C, et al. Efficacy and Safety of First-line Avelumab Treatment in Patients With Stage IV Metastatic Merkel Cell Carcinoma: A Preplanned Interim Analysis of a Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018; 4(9): e180077, doi: [10.1001/jamaoncol.2018.0077](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.0077), indexed in Pubmed: [29566106](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29566106/).
  50. D'Angelo SP. First-line avelumab treatment in patients with metastatic Merkel cell carcinoma: primary analysis after ≥15 months of follow-up from JAVELIN Merkel 200, a registrational phase 2 trial. *SITC*. 2019: P362.
  51. Walker JW, Lebblé C, Grignani G, et al. Efficacy and safety of avelumab treatment in patients with metastatic Merkel cell carcinoma: experience from a global expanded access program. *J Immunother Cancer*. 2020; 8(1), doi: [10.1136/jitc-2019-000313](https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000313), indexed in Pubmed: [32269140](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32269140/).
  52. Wepler A, Meda LD, Silva I, et al. Durability of response to immune checkpoint inhibitors (ICI) in metastatic Merkel cell carcinoma (mMCC) after treatment cessation. *J Clin Oncol*. 2021; 39(15\_suppl): 9543–9543, doi: [10.1200/jco.2021.39.15\\_suppl.9543](https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.9543).
  53. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, et al. PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2016; 374(26): 2542–2552, doi: [10.1056/NEJMoa1603702](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603702), indexed in Pubmed: [27093365](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27093365/).
  54. Nghiem P, Bhatia S, Lipson E, et al. Durable Tumor Regression and Overall Survival in Patients With Advanced Merkel Cell Carcinoma Receiving Pembrolizumab as First-Line Therapy. *J Clin Oncol*. 2019; 37(9): 693–702, doi: [10.1200/jco.18.01896](https://doi.org/10.1200/jco.18.01896).

55. Topalian S, Bhatia S, Hollebecque A, et al. Abstract CT074: Non-comparative, open-label, multiple cohort, phase 1/2 study to evaluate nivolumab (NIVO) in patients with virus-associated tumors (CheckMate 358): Efficacy and safety in Merkel cell carcinoma (MCC). *Cancer Research*. 2017; 77(suppl\_13): CT074.
56. Chang AL, Tran DC, Cannon JGD, et al. Pembrolizumab for advanced basal cell carcinoma: An investigator-initiated, proof-of-concept study. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 80(2): 564–566, doi: [10.1016/j.jaad.2018.08.017](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.08.017), indexed in Pubmed: [30145186](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30145186/).
57. Topalian SL, Bhatia S, Amin A, et al. Neoadjuvant Nivolumab for Patients With Resectable Merkel Cell Carcinoma in the CheckMate 358 Trial. *J Clin Oncol*. 2020; 38(22): 2476–2487, doi: [10.1200/JCO.20.00201](https://doi.org/10.1200/JCO.20.00201), indexed in Pubmed: [32324435](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32324435/).
58. Topalian S, Bhatia S, Kudchadkar R, et al. Nivolumab (Nivo) as neoadjuvant therapy in patients with resectable Merkel cell carcinoma (MCC) in CheckMate 358. *J Clin Oncol*. 2018; 36(15\_suppl): 9505–9505, doi: [10.1200/jco.2018.36.15\\_suppl.9505](https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.15_suppl.9505).
59. Pembrolizumab Compared to Standard of Care Observation in Treating Patients With Completely Resected Stage I-III Merkel Cell Cancer, STAMP Study. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03712605>.
60. Immunotherapy Adjuvant Trial in Patients With Stage I-III Merkel Cell Carcinoma (I-MAT). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04291885>.
61. Adjuvant Avelumab in Merkel Cell Cancer (ADAM). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03271372>.
62. Adjuvant Therapy of Completely Resected Merkel Cell Carcinoma With Immune Checkpoint Blocking Antibodies vs Observation (ADMEC-O). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02196961>.
63. Grignani G, Burgess M, Depenni R, et al. POD1UM-201: A phase II study of retifanlimab (INCMGA00012) in advanced or metastatic Merkel cell carcinoma (MCC). *ESMO*. 2020: abstr. 1089P.
64. Akkooi AV, Ascierto P, Nathan P, et al. A phase II, open-label study to investigate the efficacy and safety of domatinostat in combination with avelumab in patients with advanced unresectable/metastatic Merkel cell carcinoma progressing on anti-PD-(L)1 antibody therapy: The MERKLIN 2 study. *J Clin Oncol*. 2021; 39(15\_suppl): TPS9592–TPS9592, doi: [10.1200/jco.2021.39.15\\_suppl.tps9592](https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.tps9592).
65. Perrier A, Didelot A, Laurent-Puig P, et al. Epigenetic Mechanisms of Resistance to Immune Checkpoint Inhibitors. *Biomolecules*. 2020; 10(7), doi: [10.3390/biom10071061](https://doi.org/10.3390/biom10071061), indexed in Pubmed: [32708698](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32708698/).
66. O'Day S, Perez C, Wise-Draper T, et al. 423 Safety and preliminary efficacy of intratumoral cavitinolmod (AST-008), a spherical nucleic acid TLR9 agonist, in combination with pembrolizumab in patients with advanced solid tumors. *J Immunother Cancer*. 2020; 8(Suppl 3): A449–A449, doi: [10.1136/jitc-2020-sitc2020.0423](https://doi.org/10.1136/jitc-2020-sitc2020.0423).
67. Study Evaluating Cemiplimab Alone and Combined With RP1 in Treating Advanced Squamous Skin Cancer (CERPASS). <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04050436?term=RP1&cond=Skin+Cancer&draw=2&rank=1>.
68. Study of RP1 Monotherapy and RP1 in Combination With Nivolumab (IGNYTE). <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03767348?term=RP1&cond=Skin+Cancer&draw=2&rank=2>.
69. A Study of SAR444245 Combined With Cemiplimab for the Treatment of Participants With Various Advanced Skin Cancers. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04913220?term=cemiplimab&cond=Skin+Cancer&draw=2&rank=1>.
70. Lowe M, Yushak M, Delman K, et al. Winship 4851-19: A pilot study of neoadjuvant and adjuvant cemiplimab for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2021; 39(15\_suppl): TPS9593–TPS9593, doi: [10.1200/jco.2021.39.15\\_suppl.tps9593](https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.tps9593).

**Kamila Wojas-Krawczyk, Paweł Krawczyk**

Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

# Kojarzenie leków z grupy immunoterapii — skutki biologiczne i potencjalne korzyści

Combining different immunotherapy' drugs — biological effects and potential benefits

**Adres do korespondencji:**

Prof. dr hab. n. med. Kamila Wojas-Krawczyk  
Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii  
i Alergologii  
Uniwersytet Medyczny w Lublinie  
ul. Jaczewskiego 8, 20-054 Lublin  
e-mail: kamilawojas@wp.pl

**STRESZCZENIE**

Ze względu na ograniczoną skuteczność immunoterapii stosowanej w leczeniu I linii u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca powstały koncepcje łączenia klasycznej immunoterapii przeciwciałami przeciwko immunologicznym punktom kontroli (ICIs) z innymi metodami leczenia (chemioterapia, chemioradioterapia, immunoterapia). Z uwagi na stosunkowo niską toksyczność i wysoką efektywność wyjątkowo obiecujące są metody leczenia, w których stosuje się skojarzenie dwóch różnych metod immunoterapii. Takie postępowanie opiera się m.in. na obserwacjach z badań klinicznych, w których stosowano łącznie nivolumab i ipilimumab w terapii zaawansowanego czerniaka i niedrobnokomórkowego raka płuca. Okazało się, że podwójna blokada immunologicznych punktów kontrolnych aktywuje limfocyty T na różnych etapach formowania się swoistej odpowiedzi immunologicznej, jednocześnie wpływając na obniżenie aktywności immunologicznych komórek supresyjnych (limfocyty T regulatorowe). Eksperymenty te nie tylko zaowocowały rejestracją terapii skojarzonej z użyciem nivolumabu i ipilimumabu, ale także zainicjowały badania kliniczne, w których stosuje się przeciwciała przeciwko innym immunologicznym punktom kontrolnym w skojarzeniu ze znanymi ICIs. Prowadzone są też badania, w których kojarzy się ICIs z cząsteczkami modyfikującymi mikrośrodowisko nowotworowe oraz stymulującymi nieswoiste uklad immunologiczny. W artykule opisano mechanizm synergistycznego działania skojarzenia różnych metod immunoterapii u chorych na nowotwory oraz potencjalne korzyści wynikające ze stosowania terapii skojarzonej.

**Słowa kluczowe:** immunoterapia, immunologiczne punkty kontroli, mikrośrodowisko nowotworowe**ABSTRACT**

Frequently, immunotherapy with antibodies against immune checkpoints (ICIs) used in the first-line in patients with non-small cell lung cancer has limited effectiveness. Therefore the concepts of combining ICIs with other treatment methods (chemotherapy, chemoradiotherapy, immunotherapy) have become very interesting. Due to the relatively low toxicity and high efficiency, treatment methods that use combination of two different immunotherapy are extremely attractive. Early clinical trials in which nivolumab and ipilimumab were used together in the treatment of advanced melanoma patients or non-small cell lung cancer patients had shown very promising results. The double blockade of immune checkpoints activates T lymphocytes at different stages of the specific immune response formation, while reducing the activity of immune suppressive cells (regulatory T lymphocytes). These trials not only resulted in the registration of combination therapy with nivolumab and ipilimumab, but also initiated clinical trials in which antibodies against other immune checkpoints are used in combination with known ICIs. There are also studies in which ICIs are combined with molecules modifying the tumor microenvironment and stimulating non-specific immune response. The article concerns the synergistic action' mechanism of different immunotherapy combinations in cancer patients and the potential benefits of these methods.

**Key words:** immunotherapy, immune checkpoints, tumor microenvironment

## Wprowadzenie

Istnieje wiele metod immunoterapii chorób nowotworowych. Historycznie pierwszymi próbami immunoterapii były eksperymenty z czynnikami nieswoicie aktywującymi układ immunologiczny, takimi jak toksyny bakteryjne lub cytokiny. Następnie pojawiły się metody swoistej immunoterapii czynnej i adoptywnej, prowadzonej za pomocą stymulacji układu immunologicznego antygenami nowotworowymi lub komórkami prezentującymi antygen (APCs, *antigen presenting cells*) uczulonymi antygenami nowotworowymi [1]. Metody te stosowane w monoterapii charakteryzowały się zazwyczaj niską skutecznością. Immunoterapia przeżyła swój renesans w leczeniu chorób nowotworowych dzięki wprowadzeniu do terapii inhibitorów punktów kontroli (ICIs, *immune checkpoint inhibitors*) odpowiedzi immunologicznej. Immunologiczne punkty kontrolne występują na powierzchni limfocytów, APCs, komórek nowotworowych oraz na powierzchni prawie wszystkich prawidłowych komórek organizmu [1, 2]. W immunoterapii zastosowano przeciwciała monoklonalne anty-PD-1 (receptor programowanej śmierci komórki 1; *programmed death 1*), anty-PD-L1 (ligand receptora programowanej śmierci komórki 1; *programmed death ligand 1*) i anty-CTLA-4 (antygen 4 związany z cytotoksycznymi limfocytami T, *cytotoxic T lymphocyte antigen 4*). W leczeniu wielu chorób nowotworowych [czerniak, niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP), rak nerki, raki regionu głowy i szyi, raki urotelialne] przeciwciała te okazały się skuteczne w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią albo chemioradioterapią [2–4]. Do przeciwciał anty-PD-1, które uzyskały rejestrację do leczenia różnych chorób nowotworowych, należą niwolumab, pembrolizumab i cemiplimab. W praktyce klinicznej zostały wykorzystane także przeciwciała anty-PD-L1: atezolizumab, durwalumab i awelumab oraz przeciwciało anty-CTLA-4 — ipilimumab [2–4].

Nie wszyscy chorzy odnoszą jednak korzyść z takiego leczenia, co wynika z braku wiarygodnych czynników predykcyjnych, które pozwoliłyby precyzyjnie zakwalifikować chorych do immunoterapii [5, 6]. W tym celu powszechnie stosuje się badanie ekspresji PD-L1, lecz brakuje jednolitej procedury badania tego markera, a jego obecność nie zawsze jest związana z odpowiedzią na leczenie. Ekspresję PD-L1 bada się za pomocą różnych testów immunohistochemicznych (IHC, *immunohistochemistry*) z różnymi klonami przeciwciał. Wykorzystuje się również różne sposoby oceny ekspresji PD-L1: odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1, pole powierzchni guza nacieczonego przez komórki immunologiczne z ekspresją PD-L1 lub połączenie tych dwóch metod oceny (CPS, *Combined Positive Score*) [5–7]. Poziom ekspresji PD-L1 kwalifikujący do leczenia także jest zróżnicowany: w niektórych nowotworach niezbędne jest stwierdzenie ponad 50% komórek nowotworowych z ekspresją tej molekuly, w innych wystarczy stwierdzić jakąkolwiek ekspresję

PD-L1 na różnych komórkach występujących w guzie. Badanie obciążenia guza mutacjami somatycznymi (TMB, *tumor mutation burden*) też okazało się niewystarczające dla prawidłowej kwalifikacji chorych do immunoterapii. Wprawdzie wysokie TMB wiąże się z powstaniem dużej liczby antygenów swoistych dla nowotworu, ale nie zawsze to zjawisko przekłada się na powstanie w guzie nacieków z limfocytów T cytotoksycznych CD8+ (CTLs, *cytotoxic T cells*). Wystąpienie niestabilności mikrosatelitarnej (MSI, *microsatellite instability*), mimo zwiększania liczby antygenów nowotworowych, także nie zawsze wiąże się ze zwiększoną immunogennością guza [5–7].

W związku z brakiem wiarygodnych czynników predykcyjnych i zawodnością immunoterapii stosowanej jako pojedyncza metoda leczenia lub w skojarzeniu z klasycznymi metodami terapii pojawiły się próby łączenia dwóch różnych metod immunoterapii [8–10]. Pomysł ten opiera się na idei pobudzania lub hamowania różnych komórek immunologicznych na różnych poziomach ich działalności (np. w węzle chłonnym i w guzie nowotworowym). Do badań klinicznych wróciły stare metody immunoterapii, takie jak stosowanie leków modyfikujących mikrośrodowisko guza nowotworowego (np. inhibitory dioksygenazy indoloaminy, adenozyiny lub deacetylazy histonów), cytokin nieswoicie stymulujących układ immunologiczny oraz antygenów nowotworowych i wirusów onkolitycznych. Rozpoczęto także próby kliniczne, w których łączono różne przeciwciała oddziałujące na immunologiczne punkty kontrolne. W tym celu najczęściej wykorzystuje się leczenie skojarzone z użyciem dwóch aktywatorów lub inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych, co skutkuje aktywacją CTLs i limfocytów T pomocniczych (Th, *T helper cells*) oraz supresją limfocytów T regulatorowych (Treg, *regulatory T cells*) bądź innych komórek immunosupresyjnych [1, 8–10].

## Możliwości skojarzenia immunoterapii za pomocą różnych przeciwciał skierowanych przeciwko immunologicznym punktom kontrolnym

Najszerze zastosowanie w praktyce klinicznej znalazła terapia skojarzona z różnymi ICIs. Podwójną blokadę cząsteczek PD-1 i CTLA-4 za pomocą niwolumabu i ipilimumabu zastosowano w terapii czerniaka, raka nerki oraz NDRP [8, 11, 12].

U chorych na zaawansowanego NDRP z ekspresją PD-L1 na  $\geq 1\%$  komórek nowotworowych zastosowanie znalazła terapia skojarzona I linii z użyciem niwolumabu i ipilimumabu. Ta terapia nie ma rejestracji Europejskiej Agencji Leków (EMA, *European Medicines Agency*) i jest wykorzystywana w Stanach Zjednoczonych, chociaż rekomenduje ją także Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ESMO, *European Society on Medical Oncology*). Amerykańska Agencja Żywności i Leków

(FDA, *Food and Drug Administration*) zarejestrowała też skojarzenie niwolumabu i ipilimumabu do leczenia chorych na NDRP bez ekspresji PD-L1, choć wyniki badania klinicznego w tej grupie chorych były kontrowersyjne [12–14]. W związku z nimi wycofano rejestrację niwolumabu i ipilimumabu do leczenia I linii u chorych na NDRP z wysokim TMB (> 10 mutacji na milion par zasad). Zarówno FDA, jak i EMA dopuściły do stosowania u chorych na zaawansowanego NDRP niezależnie od statusu PD-L1 terapię skojarzoną z użyciem niwolumabu, ipilimumabu i ograniczonej chemioterapii (2 cykle). Zastosowanie chemioterapii w tym wskazaniu miało doprowadzić do szybkiego opanowania choroby nowotworowej. Z kolei ograniczenie jej do 2 cykli spowodowało zmniejszenie toksyczności takiego leczenia [12–14]. Wymieniona terapia nie jest na razie (maj 2021) refundowana w Polsce.

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem znalazł zastosowanie w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka, niezależnie od statusu genu *BRAF* i ekspresji PD-L1. W Polsce tego rodzaju terapia jest refundowana u chorych na zaawansowanego czerniaka skóry lub błon śluzowych w przypadku wystąpienia ekspresji PD-L1 na < 5% komórek nowotworowych. U chorych z ekspresją PD-L1 na ≥ 5% komórek nowotworowych stosuje się niwolumab lub pembrolizumab w monoterapii [15, 16].

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem został zarejestrowany przez EMA i FDA (brak polskiej refundacji) do stosowania u wcześniej nieleczonych chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego o pośrednim lub złym rokowaniu, niezależnie od ekspresji PD-L1. Ponadto FDA umożliwiła stosowanie tego skojarzenia także u chorych na nawrotowego lub przerzutowego raka nerki, którzy wcześniej otrzymali leczenie za pomocą inhibitorów wielokinazowych, leków antyangiogennych lub inhibitorów kinazy mTOR (*mammalian target of rapamycin*) [15, 16].

W Stanach Zjednoczonych chorzy na przerzutowego raka jelita grubego z wysokim wskaźnikiem MSI lub z niezgodnością deficytu naprawczego (dMMR, *mismatch repair deficient*) mogą skorzystać z immunoterapii skojarzonej z użyciem niwolumabu i ipilimumabu w przypadku progresji po chemioterapii zawierającej fluoropirydynę, oksaliplatynę i irynotekan [15, 16].

Trwają badania kliniczne nad możliwością zastosowania u chorych na różne typy nowotworów skojarzenia durwalumabu i tremelimumabu (przeciwciała anty-CTLA-4) [17]. Ponadto w badaniu fazy I/II ocenie pod względem bezpieczeństwa i skuteczności poddawane jest nowe, humanizowane i wysoce selektywne przeciwciała anty-CTLA-4 — ONC-392, stosowane w skojarzeniu z pembrolizumabem u chorych na guzy łe. Siła wiązania ONC-392 do CTLA-4 jest zależna od pH środowiska reakcji. ONC-392 silniej wygasza aktywność limfocytów

Treg (CTLA-4-pozytywnych) w mikrośrodku nowotworowym (kwaśnym), pozostawiając niezmienioną aktywność limfocytów Treg na obwodzie. Taki sposób działania ma zminimalizować działania niepożądane terapii [18].

Skuteczność leczenia skojarzonego niwolumabem i ipilimumabem tłumaczy się faktem oddziaływania tych przeciwciał na różne immunologiczne punkty kontrolne [19–21]. Niwolumab, hamując receptor PD-1, powoduje aktywację limfocytów T w guzie nowotworowym, węzłach chłonnych oraz w tkankach obwodowych. Wynika to z faktu, że cząsteczka PD-L1, będąca naturalnym ligandem dla PD-1, występuje na komórkach nowotworowych (w guzie pierwotnym i przerzutach), na APCs naciekających guz i występujących w węzłach chłonnych (również prawidłowych, co ogranicza rozwój niekontrolowanej reakcji zapalnej) oraz na większości prawidłowych komórek zaangażowanych w rozwój odpowiedzi nieswoistej (ograniczenie reakcji autoagresji). W każdym z tych miejsc, w wyniku interakcji PD-L1 z PD-1, może dochodzić do wygaszenia aktywności limfocytów PD-1-pozytywnych. Funkcja cząsteczki CTLA-4, występującej na powierzchni limfocytów T, jest zupełnie inna. Jej stymulacja odgrywa istotną rolę podczas wzbudzenia reakcji immunologicznej na etapie prezentacji antygeny. CTLA-4 zamiast cząsteczki CD28 (główna cząsteczka kostymulująca) łączy się z cząsteczkami CD80 i CD86 na APCs, co powoduje zahamowanie proliferacji i aktywacji limfocytów Th i CTLs. Ponadto taka interakcja doprowadza do złuszczenia cząsteczek CD80 i CD86 z powierzchni APCs, powodując ich nefunkcjonalność. Wysoka ekspresja CTLA-4 na limfocytach T indukuje również wewnątrzkomórkowe białko FoxP3 (*forkhead box P3*), co prowadzi do przekształcania się tych komórek w limfocyty Treg. Do takich reakcji dochodzi w największym stopniu w węzłach chłonnych. Jak wynika z tych rozważań, synergistyczne działanie niwolumabu i ipilimumabu polega na wzmocnieniu aktywacji limfocytów Th i CTLs dzięki zablokowaniu jednego z najsilniejszych sygnałów hamujących te komórki (interakcja PD-1 i PD-L1) oraz przywróceniu najważniejszego, obok prezentacji antygeny, sygnału kostymulującego (połączenia CD28 z CD80 i CD86). Dodatkowo zastosowanie ipilimumabu zmniejsza immunosupresyjny wpływ innych komórek układu immunologicznego [19–21].

W badaniach laboratoryjnych stwierdza się silnie wyrażoną interakcję w działaniu dwóch opisanych powyżej przeciwciał. We krwi obwodowej chorych leczonych w sposób skojarzony, w porównaniu z monoterapią niwolumabem lub ipilimumabem, znacząco zwiększa się odsetek CTLs. W osoczu chorych otrzymujących immunoterapię skojarzoną obserwuje się wysokie stężenie cytokin prozapalnych — interleukin sIL-2R $\alpha$  IL-1 $\alpha$  i chemokin (np. CXCL10), którego nie odnotowuje się w wyniku stosowania samego niwolumabu lub ipilimu-

mabu. U chorych wykazujących odpowiedź na terapię skojarzoną występuje zwiększenie, w stosunku do czasu sprzed terapii, odsetka limfocytów T pamięci o fenotypie Eomes+ (*eomesodermina*), CD69+, CD45RO+. Ponadto w grupie chorych odpowiadających na takie leczenie na powierzchni limfocytów obserwuje się niską ekspresję innych ujemnych punktów kontroli układu immunologicznego, w tym przede wszystkim TIGIT (*T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains*) i LAG-3 (*lymphocyte-activation gene 3*). Tego zjawiska nie odnotowuje się u chorych leczonych samym niwolumabem. Przeprowadzono także analizę ekspresji genów odpowiedzialnych za profil odpowiedzi immunologicznej w leukocytach krwi obwodowej. U chorych poddanych terapii skojarzonej dochodzi do ekspresji szerokiego panelu genów, w tym dla granzymów A/B, KLRF1 (*killer cell lectin like receptor F1*), FCRL3 (*Fc receptor like 3*), Ki-67, IL-8 i HLA-DR (*human leukocyte antigen — DR isotype*), co świadczy o aktywności cytotoxicznej i proliferacyjnej CTLs, a także o ich zdolności do infiltracji tkanki nowotworowej. Natomiast u chorych otrzymujących ipilimumab dochodzi do ekspresji genów związanych ze zdolnością limfocytów T do proliferacji i wytwarzania swoistych cytokin [m.in. geny dla Ki-67 i ICOS (*inducible T cell co-stimulator*)] [8, 20, 21]. Podsumowując, można sądzić, że zastosowaniu po terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią profil genów aktywowanych jest bardziej kompleksowy [19–21].

Oczywiście immunoterapia skojarzona z użyciem dwóch ICIs wiąże się z częstszymi i bardziej poważnymi działaniami niepożądanymi niż monoterapia ICIs. Wynika to z silniejszego oddziaływania na układ immunologiczny, większej jego aktywacji i wystąpienia różnych zjawisk autoimmunologicznych. Park i wsp. wykazali w swojej metaanalizie, że ryzyko wystąpienia działań niepożądanych wszystkich stopni było tylko nieco wyższe u chorych otrzymujących immunoterapię skojarzoną w porównaniu z monoterapią [ryzyko względne (RR, *relative risk*) = 1,07] [22]. Jednak ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w stopniu 3. lub wyższym było już znacznie wyższe (RR = 2,21) u osób leczonych w sposób skojarzony. Do najczęstszych poważnych działań niepożądanych należą: zapalenie jelit i żołądka, śródmiąższowe zapalenie płuc, immunologiczne uszkodzenie wątroby, zmiany skórne pod postacią wysypki i świądu, endokrynopatie (np. zapalenie przysadki mózgowej lub zapalenie tarczycy) oraz neuropatie ruchowe lub czuciowe. Te działania niepożądane muszą być odpowiednio kontrolowane za pomocą hormonalnego leczenia zastępczego oraz leczenia immunosupresyjnego, często w wysokich dawkach, ale niestety mogą doprowadzić do konieczności przerwania terapii, a nawet do zgonu chorych [22].

Na podstawie tych rozważań i wyników badań klinicznych pojawiły się inne koncepcje łączenia przeciwciał oddziałujących na różne immunologiczne

punkty kontroli. Trwają badania kliniczne u chorych na zaawansowane nowotwory, w których klasyczne przeciwciała anty-PD-1 lub anty-PD-L1 próbuje się łączyć z przeciwciałami przeciwko cząsteczkom ICOS, LAG-3, TIM-3 (*T-cell immunoglobulin domain and mucin domain 3*) lub TIGIT [23–25]. Szczególnego znaczenia nabierają badania nad nowymi przeciwciałami anty-LAG-3 i anty-TIGIT. Jak powiedziano wcześniej, u chorych niewykazujących odpowiedzi na terapię skojarzoną z użyciem niwolumabu i ipilimumabu występował istotnie wyższy odsetek limfocytów T z ekspresją cząsteczek TIGIT czy LAG-3. Wskazuje to na fakt, że ich obecność może odgrywać wiodącą rolę w hamowaniu aktywacji limfocytów T oraz w indukowaniu oporności na istniejące metody immunoterapii [23–25]. Wynikają stąd przesłanki do zastępowania terapii anty-CTLA-4 w terapii skojarzonej z użyciem przeciwciał anty-PD-1 lub anty-PD-L1 przeciwciałami anty-LAG-3 lub anty-TIGIT. Szczególnie interesujących wyników dostarczyło badanie I fazy, w którym tiragolumab (przeciwciało anty-TIGIT) stosowano łącznie z atezolizumabem u chorych na zaawansowanego NDRP. Odpowiedź na tego typu terapię uzyskano u 46% chorych, a stabilizacja choroby wystąpiła u 85% pacjentów. Te zachęcające wyniki przyczyniły się do rozpoczęcia badań II fazy (CITYSCAPE) i III fazy (SKYSCRAPER-01), w których stosuje się terapię skojarzoną z atezolizumabem i tiragolumabem. Jej skuteczność i bezpieczeństwo są porównywane do działania samego atezolizumabu u chorych na zaawansowanego NDRP z ekspresją PD-L1 na komórkach nowotworowych. W badaniu CITYSCAPE wykazano odpowiedź na leczenie u 31,3% chorych leczonych w sposób skojarzony i u 16,2% chorych otrzymujących sam atezolizumab. Mediana czasu wolnego od progresji wynosiła w tych dwóch grupach chorych — odpowiednio — 5,4 miesiąca oraz 3,6 miesiąca [26, 27]. Cząsteczka LAG-3 to kolejny punkt uchwytu dla immunoterapii skojarzonej. Nadekspresję LAG-3 obserwowano na powierzchni „wyczerpanych” limfocytów T naciekających guz w wielu typach nowotworów i jest to uznawane za zły czynnik prognostyczny. Stymulacja cząsteczki LAG-3 wyhamowuje aktywność limfocytów T w guzie, dlatego podwójna blokada przeciwciałami anty-LAG-3 i anty-PD-1 przywraca funkcje cytotoksyczne limfocytów T CD-8-pozytywnych. Obecnie trwają badania I i II fazy nad skojarzeniem przeciwciał anty-LAG-3 i anty-PD-1. Pierwsze wyniki oceniające skuteczność i bezpieczeństwo takiego połączenia raportowano u chorych na zaawansowanego czerniaka, u których wystąpiła progresja choroby po wcześniejszym leczeniu anty-PD-1 lub anty-PD-L1. Odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 11,5% (61 chorych) i był co najmniej 3,5-krotnie wyższy u chorych z ekspresją LAG-3 na  $\geq 1\%$  komórek immunologicznych naciekających zmianę nowotworową. Skuteczność takiego skojarzonego leczenia jest badana

m.in. u chorych na międzybłoniaka opłucnej czy potrójnie ujemnego raka piersi [28, 29].

Z drugiej strony trwają wczesne badania kliniczne, w których kojarzy się przeciwciała agonistyczne łączące się z cząsteczkami kostymulującymi (np. CD28, CD27) na limfocytach z przeciwciałami antagonistycznymi skierowanymi przeciwko ujemnym punktom kontroli (najczęściej anty-PD-1, anty-PD-L1 lub anty-CTLA-4). Aktywacja cząsteczek CD28, CD27, OX40, CD137 (4-1BB) lub GITR (*glucocorticoid-induced TNFR-related*) zwiększa proliferację limfocytów oraz pozytywnie stymuluje rozwój odpowiedzi immunologicznej. Jednak zastosowanie przeciwciał agonistycznych łączących się z tymi cząsteczkami często wywołuje poważne działania niepożądane. Mimo to obiecujące wyniki badań uzyskano u chorych na nowotwory leczonych za pomocą skojarzenia klasycznych ICIs z przeciwciałami stymulującymi aktywność CD27 i CD137 [30–33].

Aktywacja CD27 jest silnym czynnikiem kostymulującym w pierwszych etapach odpowiedzi immunologicznej, kiedy to promuje przeżycie limfocytów T i powstawanie limfocytów T pamięci. Jedynym ligandem dla CD27 jest cząsteczka CD70 występująca na APCs oraz na aktywowanych limfocytach T. Jednak interakcja pomiędzy CD27 i CD70 zmienia się w czasie trwania odpowiedzi immunologicznej. Przewlekła stymulacja CD27 przez CD70 (m.in. w przewlekłych stanach zapalnych) wygasa odpowiedź immunologiczną, a w przypadku komórek nowotworowych wykazujących ekspresję CD70 doprowadza do różnicowania limfocytów T w limfocyty Treg [34, 35]. W badaniu klinicznym fazy I/II u chorych na guzy łite stosowano warlilumab — agonistyczne przeciwciało łączące się z cząsteczką CD27 — w połączeniu z niwolumabem. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 49% chorych, mimo że u większości z nich nie występowała ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych. Okazało się, że po 4–6 tygodniach terapii 76% chorych nabyło ekspresję PD-L1 na APCs. Z jednej strony doszło do pobudzenia limfocytów T poprzez aktywację cząsteczki CD27, z drugiej zaś stworzył się cel dla terapii niwolumabem (poprzez nabytą ekspresję PD-L1 dochodziło do wyhamowywania limfocytów PD-1-pozytywnych) [34–36].

### Wykorzystanie nieswoistej stymulacji układu immunologicznego i modyfikacji mikrośrodowiska guza w immunologicznych terapiach skojarzonych

Immunoterapia z wykorzystaniem przeciwciał przeciwko immunologicznym punktom kontroli może być również kojarzona z immunoterapią nieswoistą. Nieswoiste pobudzenie odpowiedzi cytotoksycznej przeciwko komórkom nowotworowym można uzyskać poprzez

podanie cytokin prozapalnych lub poprzez zahamowanie funkcji cytokin o działaniu immunosupresyjnym. W pierwszym przypadku podjęto próby kliniczne leczenia skojarzonego chorych na nowotwory za pomocą przeciwciał anty-PD-1 lub anty-PD-L1 w połączeniu ze zmodyfikowanymi cytokinami IL-2 i IL-15 [37]. Pegylowana IL-2 z przyłączonymi łańcuchami glikolu polietylenowego (bempegaldesleukina) charakteryzuje się dłuższym okresem półtrwania w organizmie niż rekombinowana IL-2 (aldesleukina). Bempegaldesleukina przyłącza się do heterodimerskiego receptora IL-2R $\beta\gamma$  (CD122), co preferencyjnie aktywuje efektorowe CTLs i komórki NK (*natural killers*) we krwi obwodowej i w mikrośrodowisku guza. Pegylowana IL-2 wykazuje natomiast niskie powinowactwo do receptora dla IL-2 zbudowanego z podjednostek alfa, beta i gamma (IL-2R $\alpha\beta\gamma$ , CD25), który występuje głównie na limfocytach Treg. Dzięki tym właściwościom bempegaldesleukina nie aktywuje tych komórek, co przekłada się na wyższy profil bezpieczeństwa w porównaniu z aldesleukiną. Zastosowanie bempegaldesleukiny w połączeniu z niwolumabem u chorych na zaawansowanego czerniaka wywołało odpowiedź na leczenie u 53% chorych, przy czym u 35% była to całkowita remisja. Odpowiedź na leczenie wystąpiła zarówno u chorych z jakąkolwiek ekspresją PD-L1, jak i u chorych bez tej ekspresji. Dwuletnie przeżycie odnotowano u 77% chorych [38, 39].

Podjęto także badania kliniczne nad stosowaniem rekombinowanej IL-15. Szybko jednak zastąpiono tę cząsteczkę superagonistą IL-15 (ALT-803), który składa się ze zmodyfikowanej cząsteczki IL-15 z wprowadzoną mutacją N72D, zmodyfikowanym receptorem dla IL-15 (IL-15R) oraz łączącym wszystko fragmentem Fc przeciwciała klasy IgG1 [40, 41]. Cząsteczka IL-15 ma za zadanie przyłączyć się do IL-2R $\beta\gamma$  w celu stymulacji CTLs i komórek NK, zmodyfikowany IL-15R zapewnia swoiste łączenie się ALT-803 z IL-2R $\beta\gamma$ , a nie z IL-2R $\alpha\beta\gamma$ , który znajduje się na limfocytach Treg, natomiast fragment Fc przeciwciała przedłuża okres półtrwania kompleksu i przyciąga komórki NK. W badaniu klinicznym fazy Ib przeprowadzonym u chorych na NDRP zastosowano ALT-803 w skojarzeniu z niwolumabem, uzyskując odpowiedź na leczenie u 29% chorych. Odpowiedź wystąpiła także u 27% chorych z pierwotną lub wtórną opornością na leczenie anty-PD-1. Odpowiedź obserwowano częściej u chorych z ekspresją PD-L1 na  $\geq 50\%$  komórek nowotworowych (75% chorych z odpowiedzią na terapię) [42].

Bempegaldesleukinę i ALT-803 zastosowano w połączeniu z niwolumabem i atezolizumabem u chorych na różne typy nowotworów (w tym hematologiczne) w badaniach klinicznych I fazy, uzyskując obiecujące efekty i zadowalający poziom bezpieczeństwa [43]. Mniej skuteczne wydają się natomiast terapie, w których połączono przeciwciała anty-PD-1, anty-PD-L1 lub anty-CTLA-4 z leczeniem mającym na celu obniżenie

aktywności cytokin immunosupresyjnych, takich jak transformujący czynnik wzrostu nowotworów  $\beta$  (TGF- $\beta$ , *transforming growth factor beta*), czynnik stymulujący powstawanie kolonii makrofagów (M-CSF, *macrophage-colony stimulating factor*) i IL-10. Dodanie leków blokujących funkcję IL-10 lub TGF- $\beta$  do klasycznej immunoterapii zwiększało ryzyko wystąpienia działań niepożądanych pod postacią silnych reakcji autoagresji. Mimo to trwają badania kliniczne nad skutecznością M7824 — białka fuzyjnego składającego się z ludzkiego przeciwciała monoklonalnego IgG1 przeciwko PD-L1 połączonego z zewnątrzkomórkową domeną receptora dla TGF- $\beta$ , który wychwytyje TGF- $\beta$  w środowisku guza. Lek ten może mieć duży potencjał w leczeniu chorych na nowotwory zarówno w skojarzeniu z innymi metodami immunoterapii (np. anty-CTLA-4), jak i w monoterapii I linii oraz w połączeniu z chemioterapią. Działa wybiórczo w obrębie guzów PD-L1-pozytywnych i wywołuje mniej działań niepożądanych w porównaniu z innymi preparatami anty-TGF- $\beta$  [43–45].

Mikrośrodowisko guza wywiera bardzo niekorzystny wpływ na funkcjonowanie w nim układu immunologicznego. Silne immunosupresyjne właściwości mikrośrodowiska nowotworowego powodują wykluczenie reakcji immunologicznej poza jego obszar. Szczególną rolę odgrywają w tym wypadku dwie substancje. Jedną z nich jest adenozyina [46, 47]. Adenozyina i adenozynotrifosforan (ATP) są obecne w bardzo niskich stężeniach w płynach zewnątrzkomórkowych. Stan zapalny, niedokrwienie lub proces nowotworowy mogą prowadzić do uwolnienia ATP z komórek poprzez kanały transportowe w błonach komórkowych, aktywną egzocytozę lub bezpośrednio w wyniku zniszczenia komórek. Zewnątrzkomórkowy ATP działa jako wzorzec molekularny związany z patogenami (DAMP, *danger-associated molecular pattern*), promując odpowiedź immunologiczną. Jednak podczas stanu zapalnego zewnątrzkomórkowy ATP jest stopniowo defosforylowany przez ektonukleotydazy (głównie CD39 i CD73), czego konsekwencją jest tworzenie adenozyiny. Adenozyina łączy się z swoimi receptorami A1, A2a, A2b i A3. Pobudzenie receptora A2a hamuje aktywność CTLs i promuje aktywność limfocytów Treg poprzez zwiększenie ekspresji białka FoxP3. Pod wpływem tej stymulacji na limfocytach efektorowych wzrasta ekspresja immunologicznych punktów kontrolnych, w tym PD-1, CTLA-4 i LAG-3. W badaniach klinicznych wczesnych faz pozostają cząsteczki blokujące łączenie adenozyiny z receptorem A2a oraz cząsteczki hamujące aktywność enzymów CD39 i CD73. Te nowe leki są stosowane w połączeniu z przeciwciałami anty-PD-1 lub anty-CTLA-4 u chorych na różne nowotwory [46–49].

Inną substancją powodującą eliminację komórek nowotworowych z obszaru guza jest 2,3-dioksygenaza indoloaminy (IDO, *indoleamine-2,3-dioxygenase*) [50]. IDO jest enzymem metabolizującym tryptofan do kinureniny.

Wytwarzanie IDO przez komórki nowotworowe obniża stężenie tryptofanu w guzie nowotworowym. Tryptofan to egzogeny aminokwas niezbędny do prawidłowego funkcjonowania limfocytów T. Brak tego aminokwasu w środowisku nowotworowym uniemożliwia limfocytom T wnikanie do wnętrza guza. Powoduje to powstanie guzów „zimnych”, nieimmunogennych. Badania nad możliwością połączenia inhibitorów IDO (np. epakadostatu) z klasycznymi ICIs u chorych na NDRP i czerniaka trwają od kilku lat. W badaniach klinicznych wczesnych faz obserwowano skuteczność takiego leczenia u chorych na czerniaka (40% chorych z całkowitą remisją), NDRP, raka nerkowokomórkowego, urogenitalnego oraz raka regionu głowy i szyi. Jednak w badaniach III fazy nie wykazano skuteczności takiej terapii, czego konsekwencją stanowi brak rejestracji epakadostatu w połączeniu z pembrolizumabem do leczenia chorych na czerniaka i NDRP [50, 51].

Istnieją również leki ukierunkowane molekularnie, które nie tylko powodują apoptozę komórek nowotworowych, ale także zmieniają aktywność układu immunologicznego i zwiększają zdolność limfocytów T do eliminacji komórek nowotworowych. Jednym z takich leków może się okazać entinostat — inhibitor deacetylazy histonów. Nadmierna deacetylacja histonów doprowadza do nieprawidłowego upakowania chromatyny w komórkach i zaburzenia ekspresji wielu genów, w tym kodujących czynniki immunostymulujące. W jednej z podgrup badania ENCORE-601 stosowano entinostat w połączeniu z pembrolizumabem u chorych na zaawansowanego NDRP po progresji po leczeniu przeciwciałami anty-PD-1. Odsetek odpowiedzi na tego rodzaju leczenie oraz mediana czasu wolnego od progresji choroby nie były imponujące i wynosiły — odpowiednio — 9,2% i 2,8 miesiąca. Jeśli jednak odpowiedź na leczenie wystąpiła, to trwała ona długo (mediana czasu trwania odpowiedzi — 10,1 miesiąca). Korzyść kliniczną z terapii skojarzonej obserwowano przede wszystkim u chorych z wysokim stężeniem krążących klasycznych monocytów we krwi obwodowej [52].

Sytuację sprzyjającą do stosowania immunoterapii stanowią obecność w komórkach nowotworowych wysokiego wskaźnika TMB oraz duża liczba antygenów nowotworowych. U chorych z tymi nieprawidłowościami, zwłaszcza u chorych na raka jelita grubego i odczynicy oraz u chorych na NDRP, często obserwuje się obecność mutacji w genie *KRAS* (*Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homolog*), która występuje u osób intensywnie palących papierosy. Immunoterapia wydaje się dobrą opcją terapeutyczną u tych chorych. Okazało się jednak, że u chorych ze współistnieniem mutacji w genie *KRAS* i mutacji w genie *STK11/LKB1* immunoterapia jest mniej skuteczna niż u chorych z samą mutacją w genie *KRAS*. Opracowano pierwsze inhibitory *KRAS* skuteczne u chorych z mutacją G12C tego genu — sotorasib i ada-

grasib, których efektywność była oceniana w badaniach klinicznych u chorych na NDRP po niepowodzeniu chemioterapii i immunoterapii (mutacja G12C występuje u 12% chorych na NDRP, głównie o typie gruczolowym). W badaniu KRYSTAL-1 udowodniono, że zastosowanie już 1 cyklu leczenia adagrasibem u chorych na NDRP z mutacją G12C w genie *KRAS* i mutacją w genie *STK11/LKB1* powoduje silny wzrost ekspresji genów kodujących czynniki immunostymulujące, w tym zwłaszcza genów zaangażowanych w produkcję białek ze szlaku interferonu, innych cytokin prozapalnych, czynników chemotaktycznych (CXCL12, CXCL14, CCL2, CXCL2) oraz cząsteczek kostymulujących (CD86, CD28, CD80), ale też ujemnych punktów kontrolnych (PD-L1, CD276). Obserwacje te dają przesłanki do rozpoczęcia badań klinicznych, w których nowe inhibitory *KRAS* zostaną skojarzone z immunoterapią za pomocą przeciwciał anty-PD-1 lub anty-PD-L1 u chorych na nowotwory z mutacjami w genach *KRAS* i *STK11/LKB1* [53].

## Podsumowanie

Skojarzenie dwóch metod immunoterapii opiera się na idei pobudzania lub hamowania różnych komórek immunologicznych na różnych poziomach ich działalności za pomocą dwóch różnych aktywatorów bądź inhibitorów immunologicznych punktów kontroli lub zastosowaniu konwencjonalnych ICIs w połączeniu z czynnikami immunostymulującymi albo modyfikującymi mikrośrodowisko guza. Skuteczność skojarzonego leczenia przeciwciałami anty-PD-1 i anty-CTLA-4 tłumaczy się faktem oddziaływania tych przeciwciał na odmienne kluczowe punkty tworzenia się swoistej odpowiedzi immunologicznej. Przeciwciała anty-PD-1 powodują aktywację limfocytów T w guzie nowotworowym, węzłach chłonnych oraz w tkankach obwodowych w fazie wykonawczej odpowiedzi immunologicznej. Natomiast zablokowanie cząsteczki CTLA-4 pobudza reakcję immunologiczną na etapie prezentacji antygenu i hamuje funkcję komórek immunosupresyjnych, w tym przede wszystkim limfocytów Treg. Zastosowane cytokiny, chemokiny i innych substancji stymulujących aktywność komórek immunologicznych ma na celu przekształcenie guzów o niskiej immunogenności („zimnych”) w guzy o wysokiej immunogenności („gorących”, „zapalnych”), obfitujące w nacieki z aktywowanych i swoistych limfocytów T. Dzięki temu przełamany zostaje mechanizm ucieczki komórek nowotworowych spod nadzoru immunologicznego.

## Konflikt interesów

Autorzy zgłaszają brak konfliktu interesów.

## Piśmiennictwo

1. Esfahani K, Roudaia L, Buhlaiga N, et al. A review of cancer immunotherapy: from the past, to the present, to the future. *Curr Oncol*. 2020; 27(Suppl 2): S87–S97, doi: [10.3747/co.27.5223](#), indexed in Pubmed: [32368178](#).
2. Korman AJ, Peggs KS, Allison JP. Checkpoint blockade in cancer immunotherapy. *Adv Immunol*. 2006; 90: 297–339, doi: [10.1016/S0065-2776\(06\)90008-X](#), indexed in Pubmed: [16730267](#).
3. Valecha GK, Vennepureddy A, Ibrahim U, et al. Anti-PD-1/PD-L1 antibodies in non-small cell lung cancer: the era of immunotherapy. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017; 17(1): 47–59, doi: [10.1080/14737140.2017.1259574](#), indexed in Pubmed: [27841044](#).
4. Hargadon KM, Johnson CE, Williams CJ. Immune checkpoint blockade therapy for cancer: An overview of FDA-approved immune checkpoint inhibitors. *Int Immunopharmacol*. 2018; 62: 29–39, doi: [10.1016/j.intimp.2018.06.001](#), indexed in Pubmed: [29990692](#).
5. Spencer KR, Wang J, Silk AW, et al. Biomarkers for Immunotherapy: Current Developments and Challenges. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016; 35: e493–e503, doi: [10.1200/EDBK\\_160766](#), indexed in Pubmed: [27249758](#).
6. Weber JS. Biomarkers for Checkpoint Inhibition. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2017; 37: 205–209, doi: [10.1200/EDBK\\_175463](#), indexed in Pubmed: [28561695](#).
7. Zappasodi R, Merghoub T, Wolchok JD, et al. Emerging Concepts for Immune Checkpoint Blockade-Based Combination Therapies. *Cancer Cell*. 2018; 33(4): 581–598, doi: [10.1016/j.ccell.2018.03.005](#), indexed in Pubmed: [29634946](#).
8. Das R, Verma R, Szol M, et al. Combination therapy with anti-CTLA-4 and anti-PD-1 leads to distinct immunologic changes in vivo. *J Immunol*. 2015; 194(3): 950–959, doi: [10.4049/jimmunol.1401686](#), indexed in Pubmed: [25539810](#).
9. Wei SC, Duffy CR, Allison JP. Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy. *Cancer Discov*. 2018; 8(9): 1069–1086, doi: [10.1158/2159-8290.CD-18-0367](#), indexed in Pubmed: [30115704](#).
10. Wei SC, Levine JH, Cogdill AP, et al. Distinct Cellular Mechanisms Underlie Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Checkpoint Blockade. *Cell*. 2017; 170(6): 1120–1133.e17, doi: [10.1016/j.cell.2017.07.024](#), indexed in Pubmed: [28803728](#).
11. Hellmann M, Paz-Ares L, Caro RB, et al. Nivolumab plus ipilimumab in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2019; 381(21): 2020–2031, doi: [10.1056/nejmoa1910231](#).
12. Reck M, Ciuleanu TE, Dols M, et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs 4 cycles chemo as first-line (1L) treatment (tx) for stage IV/recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC): CheckMate 9LA. *J Clin Oncol*. 2020; 38(15\_suppl): 9501–9501, doi: [10.1200/jco.2020.38.15\\_suppl.9501](#).
13. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021; 22(2): 198–211, doi: [10.1016/S1470-2045\(20\)30641-0](#), indexed in Pubmed: [33476593](#).
14. Ramalingam S, Ciuleanu T, Pluzanski A, et al. Nivolumab versus platinum-doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: Three-year update from CheckMate 227 Part 1. *J Clin Oncol*. 2020; 38(15\_suppl): 9500–9500, doi: [10.1200/jco.2020.38.15\\_suppl.9500](#).
15. Twomey JD, Zhang B. Cancer Immunotherapy Update: FDA-Approved Checkpoint Inhibitors and Companion Diagnostics. *AAPS J*. 2021; 23(2): 39, doi: [10.1208/s12248-021-00574-0](#), indexed in Pubmed: [33677681](#).
16. Vaddepally RK, Kharel P, Pandey R, et al. Review of Indications of FDA-Approved Immune Checkpoint Inhibitors per NCCN Guidelines with the Level of Evidence. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(3), doi: [10.3390/cancers12030738](#), indexed in Pubmed: [32245016](#).
17. Rizvi NA, Cho BC, Reinmuth N, et al. MYSTIC Investigators. Durvalumab With or Without Tremelimumab vs Standard Chemotherapy in First-line Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: The MYSTIC Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020; 6(5): 661–674, doi: [10.1001/jamaoncol.2020.0237](#), indexed in Pubmed: [32271377](#).
18. Rolfo C, Bentzen S, Devenport M, et al. First-in-human phase I/II clinical trial of ONC-392: Preserving CTLA-4 immune tolerance checkpoint for safer and more effective cancer immunotherapy. *J Clin Oncol*. 2020; 38(15\_suppl): TPS3159–TPS3159, doi: [10.1200/jco.2020.38.15\\_suppl.tps3159](#).
19. Seidel JA, Otsuka A, Kabashima K. Anti-PD-1 and Anti-CTLA-4 Therapies in Cancer: Mechanisms of Action, Efficacy, and Limitations.

- Front Oncol. 2018; 8: 86, doi: [10.3389/fonc.2018.00086](https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00086), indexed in Pubmed: [29644214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29644214/).
20. Wei SC, Anang NAAS, Sharma R, et al. Combination anti-CTLA-4 plus anti-PD-1 checkpoint blockade utilizes cellular mechanisms partially distinct from monotherapies. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019; 116(45): 22699–22709, doi: [10.1073/pnas.1821218116](https://doi.org/10.1073/pnas.1821218116), indexed in Pubmed: [31636208](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31636208/).
  21. Gide TN, Quek C, Menzies AM, et al. Distinct Immune Cell Populations Define Response to Anti-PD-1 Monotherapy and Anti-PD-1/Anti-CTLA-4 Combined Therapy. *Cancer Cell*. 2019; 35(2): 238–255. e6, doi: [10.1016/j.ccell.2019.01.003](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2019.01.003), indexed in Pubmed: [30753825](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30753825/).
  22. Park R, Lopes L, Cristancho CR, et al. Treatment-Related Adverse Events of Combination Immune Checkpoint Inhibitors: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2020; 10: 258, doi: [10.3389/fonc.2020.00258](https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00258), indexed in Pubmed: [32257944](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32257944/).
  23. Pesce S, Trabanelli S, Di Vito C, et al. Cancer Immunotherapy by Blocking Immune Checkpoints on Innate Lymphocytes. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(12), doi: [10.3390/cancers12123504](https://doi.org/10.3390/cancers12123504), indexed in Pubmed: [33255582](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33255582/).
  24. Anderson AC, Joller N, Kuchroo VK. Lag-3, Tim-3, and TIGIT: Co-inhibitory Receptors with Specialized Functions in Immune Regulation. *Immunity*. 2016; 44(5): 989–1004, doi: [10.1016/j.immuni.2016.05.001](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.05.001), indexed in Pubmed: [27192565](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27192565/).
  25. Solomon BL, Garrido-Laguna I. TIGIT: a novel immunotherapy target moving from bench to bedside. *Cancer Immunol Immunother*. 2018; 67(11): 1659–1667, doi: [10.1007/s00262-018-2246-5](https://doi.org/10.1007/s00262-018-2246-5), indexed in Pubmed: [30232519](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30232519/).
  26. Bendell J, Bedard P, Bang YJ, et al. Abstract CT302: Phase Ia/Ib dose-escalation study of the anti-TIGIT antibody tiragolumab as a single agent and in combination with atezolizumab in patients with advanced solid tumors. *Bioinformatics, Convergence Science, and Systems Biology*. 2020, doi: [10.1158/1538-7445.am2020-ct302](https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2020-ct302).
  27. Rodriguez-Abreu D, Johnson M, Hussein M, et al. Primary analysis of a randomized, double-blind, phase II study of the anti-TIGIT antibody tiragolumab (tira) plus atezolizumab (atezo) versus placebo plus atezo as first-line (1L) treatment in patients with PD-L1-selected NSCLC (CITYSCAPE). *J Clin Oncol*. 2020; 38(15\_suppl): 9503–9503, doi: [10.1200/jco.2020.38.15\\_suppl.9503](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.9503).
  28. Shan C, Li X, Zhang J. Progress of immune checkpoint LAG-3 in immunotherapy. *Oncol Lett*. 2020; 20(5): 207, doi: [10.3892/ol.2020.12070](https://doi.org/10.3892/ol.2020.12070), indexed in Pubmed: [32963613](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32963613/).
  29. Maruhashi T, Sugiura D, Okazaki IM, et al. LAG-3: from molecular functions to clinical applications. *J Immunother Cancer*. 2020; 8(2), doi: [10.1136/jitc-2020-001014](https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001014), indexed in Pubmed: [32929051](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32929051/).
  30. Sanmamed MF, Pastor F, Rodriguez A, et al. Agonists of Co-stimulation in Cancer Immunotherapy Directed Against CD137, OX40, GITR, CD27, CD28, and ICOS. *Semin Oncol*. 2015; 42(4): 640–655, doi: [10.1053/j.seminoncol.2015.05.014](https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2015.05.014), indexed in Pubmed: [26320067](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26320067/).
  31. Starzer AM, Berghoff AS. New emerging targets in cancer immunotherapy: CD27 (TNFRSF7). *ESMO Open*. 2020; 4(Suppl 3): e000629, doi: [10.1136/esmoopen-2019-000629](https://doi.org/10.1136/esmoopen-2019-000629), indexed in Pubmed: [32152062](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32152062/).
  32. van de Ven K, Borst J. Targeting the T-cell co-stimulatory CD27/CD70 pathway in cancer immunotherapy: rationale and potential. *Immunotherapy*. 2015; 7(6): 655–667, doi: [10.2217/imt.15.32](https://doi.org/10.2217/imt.15.32), indexed in Pubmed: [26098609](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26098609/).
  33. Wong HYi, Schwarz H. CD137 / CD137 ligand signalling regulates the immune balance: A potential target for novel immunotherapy of autoimmune diseases. *J Autoimmun*. 2020; 112: 102499, doi: [10.1016/j.jaut.2020.102499](https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102499), indexed in Pubmed: [32505443](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32505443/).
  34. Buchan S, Manzo T, Flutter B, et al. OX40- and CD27-mediated costimulation synergizes with anti-PD-L1 blockade by forcing exhausted CD8+ T cells to exit quiescence. *J Immunol*. 2015; 194(1): 125–133, doi: [10.4049/jimmunol.1401644](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1401644), indexed in Pubmed: [25404365](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25404365/).
  35. Buchan SL, Fallatah M, Thirdborough SM, et al. PD-1 Blockade and CD27 Stimulation Activate Distinct Transcriptional Programs That Synergize for CD8 T-Cell-Driven Antitumor Immunity. *Clin Cancer Res*. 2018; 24(10): 2383–2394, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-17-3057](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-3057), indexed in Pubmed: [29514845](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29514845/).
  36. Sanborn R, Pishvaian M, Callahan M, et al. Anti-CD27 agonist antibody varilumab (vari) with nivolumab (nivo) for colorectal (CRC) and ovarian (OVA) cancer: Phase (Ph) 1/2 clinical trial results. *J Clin Oncol*. 2018; 36(15\_suppl): 3001–3001, doi: [10.1200/jco.2018.36.15\\_suppl.3001](https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.15_suppl.3001).
  37. Barroso-Sousa R, Ott PA. Transformation of Old Concepts for a New Era of Cancer Immunotherapy: Cytokine Therapy and Cancer Vaccines as Combination Partners of PD1/PD-L1 Inhibitors. *Curr Oncol Rep*. 2018; 21(1): 1, doi: [10.1007/s11912-018-0738-2](https://doi.org/10.1007/s11912-018-0738-2), indexed in Pubmed: [30498900](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30498900/).
  38. Doberstein SK. Bempagaldesleukin (NKTR-214): a CD-122-biased IL-2 receptor agonist for cancer immunotherapy. *Expert Opin Biol Ther*. 2019; 19(12): 1223–1228, doi: [10.1080/14712598.2019.1685489](https://doi.org/10.1080/14712598.2019.1685489), indexed in Pubmed: [31652082](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31652082/).
  39. Khushalani NI, Diab A, Ascierto PA, et al. Bempagaldesleukin plus nivolumab in untreated, unresectable or metastatic melanoma: Phase III PIVOT IO 001 study design. *Future Oncol*. 2020; 16(28): 2165–2175, doi: [10.2217/fon-2020-0351](https://doi.org/10.2217/fon-2020-0351), indexed in Pubmed: [32723187](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32723187/).
  40. Knudson KM, Hodge JW, Schlom J, et al. Rationale for IL-15 superagonists in cancer immunotherapy. *Expert Opin Biol Ther*. 2020; 20(7): 705–709, doi: [10.1080/14712598.2020.1738379](https://doi.org/10.1080/14712598.2020.1738379), indexed in Pubmed: [32159390](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32159390/).
  41. Knudson KM, Hicks KC, Alter S, et al. Mechanisms involved in IL-15 superagonist enhancement of anti-PD-L1 therapy. *J Immunother Cancer*. 2019; 7(1): 82, doi: [10.1186/s40425-019-0551-y](https://doi.org/10.1186/s40425-019-0551-y), indexed in Pubmed: [30898149](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30898149/).
  42. Wrangle JM, Velcheti V, Patel MR, et al. ALT-803, an IL-15 superagonist, in combination with nivolumab in patients with metastatic non-small cell lung cancer: a non-randomised, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2018; 19(5): 694–704, doi: [10.1016/S1470-2045\(18\)30148-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30148-7), indexed in Pubmed: [29628312](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29628312/).
  43. Strauss J, Heery CR, Schlom J, et al. Phase I Trial of M7824 (MSB0011359C), a Bifunctional Fusion Protein Targeting PD-L1 and TGF $\beta$ , in Advanced Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 2018; 24(6): 1287–1295, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-17-2653](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-2653), indexed in Pubmed: [29298798](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29298798/).
  44. Lee HJ. Recent Advances in the Development of TGF- $\beta$  Signaling Inhibitors for Anticancer Therapy. *J Cancer Prev*. 2020; 25(4): 213–222, doi: [10.15430/JCP.2020.25.4.213](https://doi.org/10.15430/JCP.2020.25.4.213), indexed in Pubmed: [33409254](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33409254/).
  45. Ni G, Zhang Lu, Yang X, et al. Targeting interleukin-10 signaling for cancer immunotherapy, a promising and complicated task. *Hum Vaccin Immunother*. 2020; 16(10): 2328–2332, doi: [10.1080/21645515.2020.1717185](https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1717185), indexed in Pubmed: [32159421](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32159421/).
  46. Leone RD, Emens LA. Targeting adenosine for cancer immunotherapy. *J Immunother Cancer*. 2018; 6(1): 57, doi: [10.1186/s40425-018-0360-8](https://doi.org/10.1186/s40425-018-0360-8), indexed in Pubmed: [29914571](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29914571/).
  47. Helms RS, Powell JD. Rethinking the adenosine-AR checkpoint: implications for enhancing anti-tumor immunotherapy. *Curr Opin Pharmacol*. 2020; 53: 77–83, doi: [10.1016/j.coph.2020.07.003](https://doi.org/10.1016/j.coph.2020.07.003), indexed in Pubmed: [32781414](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32781414/).
  48. Vignano S, Alatzoglou D, Irving M, et al. Targeting Adenosine in Cancer Immunotherapy to Enhance T-Cell Function. *Front Immunol*. 2019; 10: 925, doi: [10.3389/fimmu.2019.00925](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00925), indexed in Pubmed: [31244820](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31244820/).
  49. Zhang J, Yan W, Duan W, et al. Tumor Immunotherapy Using A Adenosine Receptor Antagonists. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020; 13(9), doi: [10.3390/ph13090237](https://doi.org/10.3390/ph13090237), indexed in Pubmed: [32911819](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32911819/).
  50. Cheong JE, Sun L. Targeting the IDO1/TDO2-KYN-AhR Pathway for Cancer Immunotherapy - Challenges and Opportunities. *Trends Pharmacol Sci*. 2018; 39(3): 307–325, doi: [10.1016/j.tips.2017.11.007](https://doi.org/10.1016/j.tips.2017.11.007), indexed in Pubmed: [29254698](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29254698/).
  51. Labadie BW, Bao R, Luke JJ. Reimagining IDO Pathway Inhibition in Cancer Immunotherapy via Downstream Focus on the Tryptophan-Kynurenine-Aryl Hydrocarbon Axis. *Clin Cancer Res*. 2019; 25(5): 1462–1471, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-18-2882](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-2882), indexed in Pubmed: [30377198](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30377198/).
  52. Hellmann MD, Jänne PA, Opyrchal M, et al. Entinostat plus Pembrolizumab in Patients with Metastatic NSCLC Previously Treated with Anti-PD-(L)1 Therapy. *Clin Cancer Res*. 2021; 27(4): 1019–1028, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-20-3305](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-3305), indexed in Pubmed: [33203644](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33203644/).
  53. Riely GJ, Ou SHI, Rybkin II, et al. KRYSTAL-1: Activity and preliminary pharmacodynamic (PD) analysis of adagrasib (MRTX849) in patients (pts) with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) harboring KRAS G12C mutation. *J Thorac Oncol*. 2021; 16(4S): Abstr. 990\_PR.

**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 powikłania 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].

Efektem 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%. Przełożyło 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<br>3 mg/kg<br>CA184-367 [4] | Pembrolizumab<br>KEYNOTE-006 [8] | Niwolumab<br>CheckMate-067<br>[13, 14] | Niwolumab<br>+ ipilimumab<br>CheckMate-067<br>[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 uzupełniającym

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. Pierwszorzędnym 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. Pierwszorzędnym 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<br>IIIC<br>IV                       | Niwolumab<br>3 mg/kg co 2 tygodnie                                         | 453            | 58%         | 0,68<br>95% CI 0,56–0,82<br>p < 0,0001 |
|                                  |                                          | vs.<br>Ipilimumab<br>10 mg/kg co 3 tygodnie, po<br>4 cyklach co 12 tygodni | 453            | 45%         |                                        |
| EORTC 1325/<br>/KEYNOTE-054 [21] | IIIA (> 1 mm)                            | Pembrolizumab                                                              | 514            | 64%         | 0,56                                   |
|                                  | IIIB                                     | 200 mg co 3 tygodnie                                                       |                |             | 95% CI 0,47–0,68                       |
|                                  | IIIC<br>Bez przerzutów <i>in-transit</i> | vs.<br>Placebo                                                             | 505            | 44%         | p < 0,001                              |

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 mikrośrodowisku 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 niesiekcyjnym 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](#), indexed in Pubmed: [26382943](#).
- Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med.* 2010; 363(13): 1290–1290, doi: [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](#).
- 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](#), indexed in Pubmed: [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](#), indexed in Pubmed: [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](#).
- 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](#).
- 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](#).
- 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](#).
- 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](#), indexed in Pubmed: [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](#).
- 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](#), indexed in Pubmed: [30422243](#).
- Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 373(13): 1270–1271, doi: [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](#).
- 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](#).
- 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](#), indexed in Pubmed: [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](#).
- 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](#), indexed in Pubmed: [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](#).
- 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](#), indexed in Pubmed: [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](#).
- 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](#).
- 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](#).
- 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](#), indexed in Pubmed: [28915085](#).