

## Stan obecny oraz perspektywy leczenia uogólnionego czerniaka

Magdalena Skórzewska<sup>1</sup>, Elżbieta Stępak<sup>2</sup>, Wojciech P. Polkowski<sup>1</sup>

*Czerniak należy do najbardziej złośliwych nowotworów człowieka, charakteryzuje się systematycznie wzrastającym współczynnikiem zachorowalności i jest nadal wyzwaniem dla współczesnej onkologii. Pomimo postępów, jakie dokonały się w dziedzinie zarówno profilaktyki, diagnostyki, jak i biologii molekularnej, praktyczne wykorzystanie tej wiedzy wciąż jest niewielkie, a głównym sposobem leczenia czerniaka pozostaje zabieg chirurgiczny. Niekorzystny przebieg kliniczny obserwuje się zwłaszcza u chorych z uogólnionym czerniakiem. Mediana przeżyć w IV stopniu zaawansowania czerniaka wynosi 6-10 miesięcy, 2-letnie przeżycia dotyczą mniej niż 10% chorych, zaś 5-letnie nie przekraczają 5%. Pomimo podejmowanych wysiłków, mających na celu opracowanie nowych metod leczenia, które poprawiłyby wskaźniki przeżywalności, wyniki nie ulegają poprawie. Tłumaczy się to niewielkimi możliwościami w wyborze cytostatyków w terapii systemowej oraz znaczną opornością komórek czerniaka na większość znanych metod leczenia. W praktyce klinicznej lekiem najczęściej stosowanym jest dakarbazyna, dająca odsetek odpowiedzi na poziomie około 20%. Brak skutecznej metody leczenia powoduje poszukiwania różnych ścieżek terapeutycznych, zarówno na polu postępowania zachowawczego, jak i operacyjnego. Duże nadzieje pokłada się w nowych metodach leczenia, opartych na teorii immunogennego podłoża czerniaka. Obecnie uważa się, że immunomodulacja może być podstawą skutecznego leczenia czerniaka i należy zauważyć, że nowe leki do leczenia uogólnionego czerniaka, będące najbliższej rejestracji przez FDA, to środki stymulujące układ odpornościowy. Pomimo, że terapie celowane nadal nie stanowią standardu postępowania, a ich stosowanie pozostaje głównie przedmiotem badań klinicznych, wydają się one być przyszłością postępowania w rozsiały czerniaku. W niniejszej pracy przedstawiono przegląd aktualnych metod leczenia chorych na uogólnionego czerniaka.*

### Current status and perspectives of treatment of disseminated melanoma

*Melanoma is considered to be one of the most malignant human neoplasms, characterized by a steadily increasing morbidity rate, which remains a challenge for modern oncology. Despite the significant progress in prevention, diagnosis and molecular biology, the practical use of this knowledge is still limited and surgery remains the main method of treatment. A particularly unfavorable clinical course is observed in patients with metastatic melanoma. Median survival in stage IV melanoma is 6-10 months, 2-year survival is less than 10%, and 5-year survival does not exceed 5%. Despite efforts aimed at developing new strategies which would improve survival, the results have not changed for more than two decades. This is related to the limited number of cytostatic drugs available for systemic melanoma treatment and the relative resistance of melanoma cells to most therapeutic agents. In clinical practice, the most widely used drug is dacarbazine, with the highest, but still unsatisfactory, response rate reaching some 20%. The lack of effective therapies calls for the exploration of different therapeutic paths, both medical and surgical. Some hopes of new modalities are associated with the theory of melanoma immunogenicity. Currently it is believed that immunomodulation may be the solution for effective treatment of melanoma and it should be noted that new drugs, scheduled to be registered by the FDA for the treatment of metastatic melanoma, are immune system stimulating agents. Although targeted therapies are still not a standard of treatment and their use is mainly limited to clinical trials, they appear to be the future of effective treatment of metastatic melanoma. In this review we present the current methods of treatment of metastatic melanoma.*

<sup>1</sup> Klinika Chirurgii Onkologicznej  
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>2</sup> Oddział Chirurgii Ogólnej  
Szpital Specjalistyczny w Puławach

**Słowa kluczowe:** czerniak, chemioterapia, radioterapia, leczenie chirurgiczne, immunoterapia, przeciwciała monoklonalne, terapia genowa

**Key words:** melanoma, chemotherapy, radiotherapy, surgical treatment, immunotherapy, monoclonal antibodies, gene therapy

## Wstęp

Czerniak skóry charakteryzuje się największą dynamiką wzrostu, zarówno liczby zachorowań, jak i, w mniejszym stopniu, zgonów, w porównaniu z jakimkolwiek innym nowotworem złośliwym [1, 2]. Corocznie stwierdza się około 160 000 nowych przypadków czerniaka na całym świecie, z czego przeszło 80% w Ameryce Północnej, Europie, Australii i Nowej Zelandii [3]. W Polsce czerniak jest stosunkowo rzadkim nowotworem, ale zachorowalność na ten nowotwór stale wzrasta. Liczba zachorowań podwaja się co 10 lat i obecnie wynosi około 2 200 nowych zachorowań (1 000 u mężczyzn i 1 200 u kobiet), natomiast liczba zgonów w ostatnich latach wynosi 500 u mężczyzn i 400 u kobiet [1, 4]. Zachorowalność na czerniaka w Polsce jest prawdopodobnie niedoszacowana. W krajach sąsiadujących z Polską, w Niemczech i Czechach, statystyki zachorowalności są dwukrotnie wyższe, dzięki znacznie bardziej precyzyjnemu systemowi zgłaszalności nowotworów. Umieralność z powodu czerniaka jest największa w grupie chorych w wieku poniżej 30 lat, a mediana wieku zachorowania jest podobna dla obu płci i wynosi 51 lat [1, 4]. W momencie rozpoznania u przeszło 5% chorych czerniak skóry ma charakter uogólniony, a u 15% jest w stadium regionalnego zaawansowania [2, 4]. Podczas gdy rokowanie u chorych na tzw. cienkiego czerniaka (wg Breslowa <2 mm grubości) jest stosunkowo pomyślne, czerniak bardziej zaawansowany, a szczególnie rozsiały, jest chorobą oporną na większość stosowanych aktualnie metod leczenia. Wyniki leczenia czerniaka w momencie wystąpienia, często nieoperacyjnych, przerzutów (IV stopień zaawansowania klinicznego) pozostają niezadowolające [3, 5]. 5-letnie przeżycie w czerniaku nie przekracza 5%, a mediana przeżycia całkowitego wynosi 6–10 miesięcy [1, 2, 4, 5]. Czerniak w IV stadium zaawansowania charakteryzuje się obecnością przerzutów odległych M1 według TNM, a jego dalszej klasyfikacji na trzy kategorie M1a, M1b, M1c dokonuje się, biorąc pod uwagę lokalizację narządową przerzutów, zajęcie poszczególnych narządów oraz aktywność dehydrogenazy mleczanowej LDH [6]. Według klasyfikacji AJCC (American Joint Committee on Cancer) Melanoma Staging z 2009 r. roczne przeżycia w poszczególnych kategoriach wynoszą dla M1a – 62%, M1b – 53% i 33% dla M1c. W stadium uogólnienia czerniaka za najważniejszy czynnik, o znaczeniu rokowniczym, obok lokalizacji ognisk przerzutowych, uznawana jest aktywność LDH. Dowiedziono, że aktywność LDH u chorych w stadium uogólnienia choroby nowotworowej w sposób jednoznaczny przekłada się na wyniki przeżyć odległych. Odnotowano istotne różnice w przeżyciach rocznych i 2-letnich, wynoszących odpowiednio 65% oraz 40% u chorych z prawidłowym poziomem LDH oraz 32% i 18% przy podwyższonej aktywności LDH w surowicy krwi [6].

Leczenie chorych na czerniaka w IV stopniu zaawansowania klinicznego to postępowanie paliatywne. Wyleczenie uzyskuje się rzadko, a dostępne badania naukowe nie dostarczają danych wskazujących na istotne korzyści w postaci wzrostu przeżywalności [7]. Przyjęło się uznawać, że czerniak jest nowotworem w znacznej mierze radio- i chemioopornym. Brak skutecznej metody leczenia wymaga poszukiwania różnych ścieżek terapeutycznych, zarówno na polu postępowania zachowawczego, jak i operacyjnego. Postępowanie u chorego na uogólnionego czerniaka powinno być indywidualne, zależnie od miejsca ogniska pierwotnego, obecności, liczby i lokalizacji przerzutów oraz objawów klinicznych. U chorych z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego stosuje się paliatywną radioterapię [4]. Zastosowanie chemioterapii paliatywnej jest uzasadnione przy wystąpieniu dolegliwości, natomiast przy braku objawów klinicznych można rozważyć jej odroczenie [4]. W przypadku zmian operacyjnych należy zawsze rozważyć ich chirurgiczne usunięcie, zarówno dla złagodzenia dolegliwości, jak i jako możliwość wydłużenia życia. Obecnie obok chemioterapii, radioterapii i leczenia operacyjnego chorym proponuje się immunoterapię, biochemioterapię, lub terapie celowane – te metody nie są jednak standardem postępowania. Podejmuje się je w ramach badań klinicznych, a wydłużenie życia może być okupione znaczną toksycznością leczenia [7].

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie aktualnych danych na temat dostępnego leczenia chorych na uogólnionego czerniaka.

## I. Chirurgia

Leczenie chirurgiczne w czerniaku jest postępowaniem z wyboru, jednak przy pojawieniu się przerzutów odległych jego celem jest łagodzenie objawów [8]. Operacyjne wycięcie zmian przerzutowych w skórze, tkankach miękkich, węzłach chłonnych czy też ograniczonych zmian w mózgu, płucach lub jelitach należy zawsze rozważyć u chorych w dobrym stanie ogólnym, u których liczba zajętych narządów trzewnych nie przekracza dwóch, a całkowita liczba przerzutów nie przekracza ośmiu [7]. Dobre wyniki uzyskuje się u chorych charakteryzujących się korzystnymi czynnikami związanymi z: 1) guzem – lokalizacja przerzutów np. w tkance podskórnej, liczba przerzutów i liczba narządów zawierających przerzuty; 2) chorym – wiek, płeć, stan sprawności, choroby współistniejące, zaburzenia immunologiczne; 3) leczeniem – doszczętność operacji, ewentualne leczenie neo- lub/i adiuwantowe, doświadczenie ośrodka prowadzącego leczenie [7, 9]. Wykazano, że w grupie chorych poddanych całkowitemu wycięciu przerzutów czerniaka odsetek przeżyć 5-letnich wyniósł 15-30%, więcej niż przy leczeniu zachowawczym, natomiast w badaniu Malignant

Melanoma Active Immunotherapy (MMAIT; grupa 496 chorych) taki odsetek wyniósł 40-45% [7, 10, 11]. W przeciwieństwie do leczenia zachowawczego, wycięcie ogniska pierwotnego i przerzutów czerniaka, przy minimalnych powikłaniach oraz krótkim pobycie szpitalnym, daje szybką odpowiedź kliniczną. W przypadku nawrotów można powtarzać doszczętne wycięcie, natomiast przy chemioterapii takie postępowanie jest ograniczone ze względu na wzrost oporności guza na leki [7]. Leczenie chirurgiczne jest usprawiedliwione tylko w grupie chorych o korzystnych czynnikach rokowniczych.

## II. Chemioterapia

Leczenie systemowe chorych na czerniaka w IV stopniu zaawansowania jest oparte przede wszystkim na substancjach alkilujących – głównie dakarbazynie (DTIC), leku o największej aktywności i pierwszym zarejestrowanym w monoterapii czerniaka [12]. W trakcie stosowania DTIC uzyskano obiektywne odpowiedzi u około 20% chorych, z medianą czasu trwania odpowiedzi wynoszącą 4 miesiące i wskaźnikiem przeżycia 5-letniego poniżej 2% [13]. Schematy monoterapii z DTIC to podawanie leku przez 5 kolejnych dni w dobowej dawce 200-250 mg/m<sup>2</sup> *iv* co 3 tygodnie lub 850 mg/m<sup>2</sup> *iv* 1 dnia co 3 tygodnie, ale nie ma dowodów na istnienie zależności między schematem podawania leku i wskaźnikami skuteczności [14]. Dakarbazyna jest przekształcana w wątrobie do aktywnego metabolitu 5-(3-metyl-1-triazeno) imidazol-4-karboksamid, nie przenika bariery krew – mózg, a jej główne działania niepożądane to nudności i wymioty. Temozolomid (TzM) jest doustnie podawanym analogiem DTIC, odznaczającym się dobrą penetracją do OUN. Schemat monoterapii to stosowanie leku przez 5 kolejnych dni w dobowej dawce 150-200 mg/m<sup>2</sup> p.o. co 4 tygodnie. Przenikanie przez barierę krew-mózg jest zaletą, która pozwala wykorzystać ten chemioterapeutyk w terapii czerniaka z przerzutami w OUN (monoterapia lub w radiochemioterapii) [12]. W badaniu III fazy porównywano skuteczność TzM (200 mg/m<sup>2</sup> przez 5 dni co 28 dni otrzymało 156 chorych) i DTIC (250 mg/m<sup>2</sup> przez 5 dni co 21 dni otrzymało 149 chorych), a obiektywne odpowiedzi odnotowano u mniej niż 15% badanych w obu grupach. Mediana przeżycia wyniosła odpowiednio 7,7 miesiąca dla TzM i 6,4 miesiąca dla DTIC (różnica nieznamienne statystycznie), natomiast czas wolny od progresji 1,9 miesiąca dla TzM i 1,5 miesiąca dla DTIC ( $p=0,012$ ). U większości leczonych TzM obserwowano poprawę albo stabilizację wskaźników aktywności fizycznej po 12 tygodniach, a w czasie dalszej obserwacji u części chorych przyjmujących TzM stwierdzano przerzuty do OUN [14, 15].

Innym lekiem wprowadzonym do chemioterapii zaawansowanego czerniaka, penetrującym do mózgu jest fotemustyna, dająca w monoterapii prawie dwukrotnie wyższy odsetek odpowiedzi klinicznych oraz wydłużenie czasu przeżycia o 1,6 miesiąca, w porównaniu z DTIC w badaniu III fazy [16]. Jako pochodna nitrozomocznika jest bardziej toksyczna hematologicznie od TzM. Kolej-

ną grupą cytostatyków, ocenianą w terapii obok leków alkilujących, były taksany [12]. Skuteczność paklitakselu w badaniach I i II fazy była ograniczona, natomiast wiązała się z dużą toksycznością [1]. W badaniach II i III fazy poddano ocenie wiele schematów polichemioterapii, stosowanych u chorych na uogólnionego czerniaka (obiektywne odpowiedzi 30-50%) [14, 17]. W badaniach II fazy wykorzystano połączenie paklitakselu i karboplatyny w pierwszym i drugim rzucie leczenia – nie uzyskano jednak zadowalających wyników [18, 19]. Podobnie w badaniach III fazy obserwowany wyższy odsetek odpowiedzi klinicznych nie przekładał się na poprawę przeżyć chorych na czerniaka (mediana wyniosła ok. 8 miesięcy dla monoterapii i polichemioterapii), a zastosowanie programów wielolekowych nasilało toksyczność bardziej niż monoterapia [1]. W leczeniu schematem CVD (cisplatyna, winkrystyna, dakarbazyna) uzyskano 30-35% odpowiedzi o czasie trwania podobnym do uzyskanego przy podawaniu samej dakarbazyny [14]. W badaniu III fazy wykorzystano program Dartmouth (karmustyna, cisplatyna i tamoksyfen) u 119 chorych, porównując go z DTIC podaną grupie 121 chorych [14]. Uzyskano wprawdzie więcej odpowiedzi w grupie polichemioterapii (18,5% vs 10,2%), obserwowano natomiast częściej działania niepożądane, a w obu grupach przeżycie i wskaźnik przeżycia 1-rocznego były podobne i wynosiły odpowiednio 8 miesięcy i 25%. Po wykazaniu ekspresji receptorów steroidowych w komórkach czerniaka podjęto próbę stosowania tamoksyfenu w połączeniu z DTIC, nie uzyskano jednak współdziałania tych leków [1, 20, 21].

Prowadzono liczne badania kliniczne nad skutecznością łączenia leków biologicznych z cytostatykami (tzw. biochemioterapia). Podejmowano próby terapii wielolekowych, np. cisplatyny z interleukiną-2 (IL-2) w wysokich dawkach lub IL-2 w niskich dawkach i interferonu  $\alpha$  (IFN $\alpha$ ). W badaniach tych uzyskano około 50% odpowiedzi (odpowiedzi częściowe trwały 4-6 miesięcy i nie wydłużały przeżycia), w tym, 10-20% odpowiedzi całkowitych, z medianą przeżycia około 11-12 miesięcy [14]. Możliwość stosowania takiego leczenia w praktyce jest ograniczona ze względu na jego toksyczność. Obiecujące wstępne doniesienia o większej skuteczności biochemioterapii nie zostały potwierdzone w wieloośrodkowych randomizowanych badaniach klinicznych, w porównaniu z monoterapią DTIC. Badania III fazy porównujące biochemioterapię z chemioterapią, z IL-2 i IFN $\alpha$  lub z chemioterapią i tamoksyfenem, przyniosły sprzeczne wyniki, w związku z tym żadnego z tych schematów nie wprowadzono do standardowego leczenia czerniaka [22-24]. W badaniu MD Anderson uzyskano wprawdzie u leczonych za pomocą biochemioterapii 2-krotnie więcej odpowiedzi (48% i 25%) oraz 3-miesięczne wydłużenie mediany przeżycia (11,8 i 9,5 miesiąca), nie wykazano jednak różnic w zakresie czasu do progresji, a terapia była obciążona wystąpieniem poważnych powikłań hematologicznych, oddechowo-krażeniowych i neurologicznych. Pozostałe badania nie wykazały korzyści w przeżyciu, mimo większego odsetka odpowiedzi w grupie biochemioterapii.

### III. Radioterapia

Metoda ta stosowana jest przede wszystkim w grupie chorych z nieoperacyjnymi przerzutami do OUN, tkanek miękkich czy układu kostnego [12, 25]. Pomimo początkowego przekonania o radiooporności komórek czerniaka, nowe doniesienia udowodniły znaczne zróżnicowanie rzeczywistej promieniotęplotności oraz potwierdziły skuteczność zarówno regionalnego zastosowania radioterapii, jak i w leczeniu przerzutów [26]. Radioterapia znajduje zastosowanie w uśmierzaniu licznych dolegliwości związanych z obecnością przerzutów czerniaka [8]. Objawami kwalifikującymi chorych do leczenia napromienianiem są zapobieganie krwawieniu i objawom uciskowym OUN, bóle układu kostnego oraz krwawiące i owrzodziałe zmiany w tkankach miękkich [4]. Przerzuty do mózgu, stanowiące jedną z głównych lokalizacji przerzutów czerniaka, pojawiają się w 10-40% przypadków, powodując znaczne pogorszenie, zarówno jakości życia chorych, jak i przeżywalności w tym stadium choroby [8, 25]. W IV stopniu zaawansowania czerniaka zabieg operacyjny jest najczęściej niemożliwy do wykonania, a chemioterapia nieskuteczna. Dlatego też podkreśla się efektywność radioterapii, zarówno w łagodzeniu objawów uciskowych OUN, jak i poprawy jakości życia, a także wydłużenia przeżycia w przypadkach nieoperacyjnych przerzutów [8]. Podstawę leczenia przerzutów do mózgu od wielu lat stanowi napromienianie całego mózgowia (*whole brain radiotherapy* – WBRT) [27]. Wskazaniem do zastosowania tej metody są liczne zmiany przerzutowe w mózgu oraz rozsiew nowotworowy poza obszarem OUN szczególnie u chorych w stanie ogólnym uniemożliwiającym metastasektomię lub radioterapię stereotaktyczną [25]. Mediana czasu przeżycia nieleczonych chorych z przerzutami do mózgu wynosi zaledwie 1 miesiąc [8]. Zastosowanie WBRT pozwala na wydłużenie czasu przeżycia do 4-6 miesięcy [8, 25]. Obecnie w Polsce stosuje się najczęściej 2 schematy radioterapii paliatywnej przerzutów do mózgu: 20 Gy w 5 frakcjach po 4 Gy lub 30 Gy w 10 frakcjach po 3 Gy. Profilaktyczne napromienianie całego mózgu można łączyć z radioterapią stereotaktyczną [8, 25, 26]. Metodami preferowanymi w leczeniu pojedynczych, izolowanych przerzutów czerniaka do mózgu jest resekcja neurochirurgiczna lub napromienianie stereotaktyczne. Radioterapia stereotaktyczna jest skuteczną metodą miejscowego leczenia pacjentów zdyskwalifikowanych z zabiegu neurochirurgicznego z uwagi na zły stan ogólny, głęboką lokalizację zmiany przerzutowej oraz położenie jej w zakresie struktur istotnych dla życia [25]. Radioterapia stereotaktyczna polega na zastosowaniu wysokich dawek promieniowania w jednej lub kilku frakcjach – radioterapia stereotaktyczna frakcjonowana, która jest uznana za skuteczną u chorych z przerzutami zlokalizowanymi w OUN, w ilości do 6 oraz wielkości do 4 cm [8, 25]. Skuteczność radioterapii stereotaktycznej porównywalna jest z zabiegiem operacyjnym, pozwalając na miejscowe opanowanie choroby w 80-96% przypadków; mediana czasu przeżycia przy pojedynczych przerzutach wynosi 7-12 miesięcy, przy mnogich jednak tylko 4 miesiące [8,

25]. Radiochirurgię stereotaktyczną można łączyć z podawaniem TMZ lub WBRT, co pozwala uzyskać lepsze wyniki leczenia. U chorych leczonych metodą skojarzoną (z WBRT) uzyskano znaczące zmniejszenie ryzyka wystąpienia metachronicznych przerzutów do mózgu, z 64% do 17% w okresie kolejnych 6 miesięcy. Schemat leczenia zmniejsza ryzyko wystąpienia nawrotu miejscowego [8, 25]. Dzięki zastosowaniu leczenia przeciwobrzękowego i WBRT można uzyskać zadowalający efekt paliatywny u około 60-70% chorych poprzez uśmierzenie dolegliwości neurologicznych oraz poprawę ogólnego funkcjonowania [8].

### IV. Immunoterapia

#### 1. Interleukina-2 i interferon alfa

Ze względu na immunologiczne podłoże czerniaka prowadzone są badania nad wpływem układu odpornościowego na jego biologię, a wśród dowodów na udział mechanizmów immunologicznych wymienia się spontaniczną remisję, występowanie autoimmunologicznie uwarunkowanego bielactwa, towarzyszącą reakcję limfocytarną, zmiany aktywności komórek dendrytycznych (*interdigitating dendritic cells* – IDC), aktywność licznych kinin, czy też zmiany ekspresji głównego układu zgodności tkankowej [28]. Od lat 90. w terapii czerniaka stosuje się naturalne, rekombinowane lub syntetyczne cytokiny, modyfikujące reakcję immunologiczną organizmu. W praktyce klinicznej wykorzystuje się interferon alfa i interleukinę-2 [29]. IFN został zaaprobowany przez FDA jako forma adiuwantowej terapii czerniaka o wysokim stopniu ryzyka, za jaki uważa się chorobę w stopniach IIb-IV. Terapię interferonową cechuje duża toksyczność, w tym objawy grypopodobne, gorączka, dreszcze, bóle mięśni, nudności, wymioty, biegunka, zmęczenie, depresja, brak łaknienia, oraz mielosupresja. IL-2 to kolejny środek modulujący odporność, który został zaaprobowany przez FDA do leczenia czerniaka w stopniu IV. W analizie z 2000 r., dotyczącej wyników stosowania IL-2 u 270 chorych, uzyskano medianę czasu trwania odpowiedzi powyżej 59 miesięcy, w tym 16% odpowiedzi ogółem i 6% odpowiedzi całkowitych, które występowały najczęściej u chorych bez objawów w dobrym stanie ogólnym. Progresji choroby nie wykazano w 30-miesięcznej obserwacji po uzyskaniu obiektywnej odpowiedzi, natomiast w ciągu 5-letniej obserwacji żyło 10% chorych [30]. Zaobserwowano niestety wiele działań niepożądanych, takich jak hipotonię, zespół zwiększonego przesączania kapilarnego, zapalenie mięśnia serca, przejściową niewydolność nerek. Nie udowodniono przewagi połączenia IL-2 z IFN $\alpha$  nad monoterapią IL-2 [31].

#### 2. Przeciwciała anty-CTLA4

Jednym z możliwych celów immunoterapii jest receptor CTLA4 (*cytotoxic T lymphocyte-associated antigen*), występujący na powierzchni limfocytów T. Częsteczką ta działa pośrednio poprzez IDC lub bezpośrednio



w wyniku kontaktu limfocytu supresorowego z efektorowym, a jej aktywacja hamuje namnażanie się limfocytów T. Przeciwciała anti-CTLA4 blokują interakcję CTLA-4 z CD80/86 (cząsteczki kostymulujące na powierzchni APC), a w wyniku zablokowania tego receptora, replikacja DNA i podziały komórkowe w limfocytach T mogą się toczyć bez przeszkód. Wyłączenie tego mechanizmu supresji immunologicznej umożliwia ciągłe stymulowanie limfocytów T przez IDC [1, 32]. W badaniach klinicznych testowano ipilimumab ( IgG1a ) oraz tremelimumab (IgG2) – ludzkie przeciwciała anti-CTLA4.

### a. Ipilimumab

Ipilimumab jest najbardziej obiecującym lekiem w terapii czerniaka uogólnionego [12]. Badania wykazały, że zastosowanie ipilimumabu jest pierwszym rodzajem terapii, wydłużającym całkowite przeżycie u pacjentów z nieresekcyjnym zaawansowanym czerniakiem, co daje szansę na rejestrację leku przez FDA w 2011 r. W 2010 r. ukazały się wyniki badania II fazy, oceniającego zastosowanie ipilimumabu w monoterapii u chorych leczonych z powodu zaawansowanego czerniaka. Jego celem było ustalenie najskuteczniejszej i najbezpieczniejszej dawki ipilimumabu. Uczestnicy zostali zakwalifikowani odpowiednio do grup otrzymujących lek w dawce 10 mg/kg, 3 mg/kg, lub 0,3 mg/kg co 3 tygodnie w 4 cyklach, a następnie jako terapię podtrzymującą co 3 miesiące. Większe odsetki odpowiedzi klinicznych i dłuższe czasy przeżycia uzyskano przy dawce 10 mg/kg co 3 tygodnie – 11,1%, podczas gdy dla badanych dawek 3 mg/kg i 0,3 mg/kg wyniosły odpowiednio 4,2% i 0%. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były immunologiczne działania dotyczące skóry i przewodu pokarmowego, a ich częstość i stopień wzrastały wraz z dawką ipilimumabu [33]. W innych badaniach II i III fazy, z zastosowaniem ipilimumabu w dawce 10 mg/kg co 3 tygodnie, odsetek 18-miesięcznych przeżyć wyniósł 39%, 24-miesięcznych przeżyć 33% [34]. Mediana przeżycia tej grupy wahała się od 10,2 do 19,3 miesiąca, obserwowano również przeżycia trwające 37,5 miesiąca [34]. W grupie chorych otrzymujących ipilimumab w pierwszej linii leczenia 24-miesięczne przeżycia uzyskano u 56,6% badanych [34]. Obserwowano również późne wystąpienie odpowiedzi na terapię po 12 tygodniach od początku leczenia, nawet po stwierdzonej wcześniej progresji choroby [35]. Podczas ASCO w czerwcu 2010 r. zaprezentowano wyniki III fazy badania klinicznego MDX-020, porównującego skuteczność monoterapii ipilimumabem ze szczepionką peptydową gp100 oraz połączenie obu leków u chorych w III lub IV stadium czerniaka [36]. Uczestnicy zostali zakwalifikowani odpowiednio do grup, w których zastosowano ipilimumab ze szczepionką gp100, sam ipilimumab lub samą szczepionkę. Punktem końcowym badania był odsetek całkowitych przeżyć. Zaobserwowano, że całkowity czas przeżycia chorych leczonych ipilimumabem był dłuższy niż tych, którzy otrzymywali gp100. Średni czas przeżycia chorych przyjmujących przeciwciało wydłużył się z 6,4 miesiący do 10 miesięcy [36]. Po-

dwojeniu uległy odsetki 1-rocznego i 2-letniego całkowitego przeżycia – po roku badania z 25% do 46%, po 2 latach z 14% do 24%, natomiast czas odległego przeżycia wyniósł 4,5 roku. Terapia ipilimumabem była dobrze tolerowana. Śmiertelność związana z terapią wynosiła od 2,1% do 3,1%. Działania niepożądane, które stwierdzano u blisko 15% leczonych ipilimumabem to zapalenie jelita grubego, biegunka i stany zapalne skóry, zazwyczaj odwracalne o umiarkowanym lub średnim stopniu nasilenia i wynikające z nadmiernej stymulacji układu odpornościowego, spowodowanej przez zastosowanie przeciwciała [36]. W tym roku przedstawiono również wyniki badania III fazy, z reindukcją ipilimumabem u wcześniej leczonych chorych w III i IV stopniu [37]. Uczestnicy zostali zakwalifikowani odpowiednio do grup, w których zastosowano ipilimumab ze szczepionką gp100, sam ipilimumab lub samą szczepionkę. Reindukcja dozwolona była w ciągu 28 dni od udokumentowanej progresji, pod warunkiem, że odpowiedzią na pierwszy cykl terapii była stabilizacja choroby trwająca  $\geq 3$  miesiący od 12 tygodnia, częściowa lub całkowita odpowiedź. Chorzy byli reindukowani za pomocą 1-3 dodatkowych cykli pierwotnie przepisaneleczenia. Terapia przeciwciałem wiązała się z wysokim ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych o charakterze immunologicznym, ale jednocześnie pozwoliła uzyskać 65-75% obiektywnych odpowiedzi, w porównaniu z 0% grupy otrzymującej gp100 [37]. Na ASCO 2010 zaprezentowano wyniki z badania klinicznego fazy II (CA184-042), mającego na celu ocenę bezpieczeństwa i aktywności ipilimumabu u chorych na czerniaka z przerzutami do mózgu. Wykazano podobny poziom aktywności przeciwciała w przypadku zmian przerzutowych w mózgu oraz zmian poza OUN. To badanie jest pierwszym, które ocenia potencjał ipilimumabu u chorych na czerniaka z przerzutami do mózgu, a uzyskane dane potwierdzają jego potencjalną użyteczność w leczeniu tych pacjentów. Aktualnie ogłoszono wyniki badania III fazy, oceniającego skuteczność w pierwszym rzucie leczenia połączenia DTIC z ipilimumabem. Ipilimumab (w dawce 10 mg/kg) w połączeniu z dakarbazyzną znacząco poprawia czas całkowitego przeżycia u osób z wcześniej nieleczonym przerzutowym czerniakiem (11,2 miesiący *versus* 9,1 miesiący w grupie placebo + DTIC). Uzyskano również wyższy wskaźnik przeżycia w grupie ipilimumab-dakarbazyzna, który wyniósł odpowiednio w stosunku do grupy DTIC z placebo: w pierwszym roku 47,3% *vs* 36,3%, po dwóch latach 28,5% *vs* 17,9%, a po trzech latach 20,8% *vs* 12,2%. Działania niepożądane 3. i 4. stopnia w postaci zaburzeń żołądkowo-jelitowych i podwyższonego poziomu enzymów wątrobowych wystąpiły u 56,3% chorych leczonych ipilimumabem i 27,5% otrzymujących dakarbazynę i placebo [38].

### b. Tremelimumab

Skuteczność leku oceniano w badaniu II fazy (jako kolejny rzut leczenia), uzyskując obiektywne odpowiedzi kliniczne tylko u 8,3% chorych, a mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 10 miesięcy [39]. W bada-

niach III fazy, porównujących tremelimumab i chemioterapię DTIC/TMZ w pierwszej linii leczenia, nie wykazano przewagi przeciwciała nad standardową chemioterapią (czas całkowitego przeżycia 11,8 vs 10,7 miesięcy) [40]. Połączenie tremelimumabu i wysokich dawek IFN-2b spowodowało odpowiedź u 19% badanych. Najczęściej obserwowane działania niepożądane to: zmęczenie (38%), neutropenia (19%), podwyższenie wartości enzymów wątrobowych (13%) i niepokój (13%) [41].

### 3. Inne przeciwciała immunomodulujące

Poza przeciwciałami anti-CTLA4 w badaniach znajdują się inne przeciwciała monoklonalne, skierowane przeciw różnym cząsteczkom modulującym czynność układu immunologicznego PD-1, CD137 (4-1BB) czy CD40. Receptor hamujący apoptozę (ang. *programmed death-1*; PD-1), obecny na aktywnych limfocytach T, to cząsteczka podobna do CTLA-4, która zmniejsza proliferację komórek T CD8. Medarex (MDX-1106) jest to ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG4, blokujące PD-1. Blokowanie tą drogą prowadzi do przywrócenia produkcji cytokin oraz proliferacji komórek T, co może spowodować zwiększenie odporności komórek T, dające w badaniach I i II fazy regresję guzów przerzutowych u chorych na czerniaka; terapia ta jest obciążona niewielką toksycznością leczenia [42, 43]. Przeciwciało BMS-663513 IgG4 jest skierowane przeciw cząsteczce kostymulującej CD137 (4-1BB), a związanie przeciwciała anti-CD137 z receptorem 4-1BB na powierzchni limfocytu T daje sygnał pobudzający jego podział. W badaniu I fazy wykazano łatwą do opanowania toksyczność leczenia, a aktywność kliniczna BMS-663513 zachęca do jego stosowania w monoterapii i leczeniu skojarzonym [44]. Kolejnym ludzkim agonistycznym przeciwciałem monoklonalnym w jest CP-870,893. Ten lek skierowany przeciw cząsteczce kostymulującej CD40 dał w badaniu I fazy częściową remisję u 27% badanych oraz 1 całkowitą remisję, trwającą 18 miesięcy po jednorazowym podaniu; obecnie testuje się go w skojarzeniu z CBDCA i PXL [45, 46].

### 4. Immunoterapia swoista – szczepionki czerniakowe

Dowiedziona na podstawie przypadków samoistnych regresji i zależna od kontroli układu odpornościowego, immunogenność czerniaka, stała się podstawą rozwoju badań nad immunoterapią tego nowotworu [3, 47, 48]. Głównym narzędziem immunoterapii swoistej są różne rodzaje szczepionek. Szczepionki antygenowe stanowią jeden z typów szczepionek przeciwczerńiakowych, w których wykorzystywane są antygeny występujące w komórkach czerniaka, np. MAGE (melanoma antigen gene), MART (melanoma antigen recognized by T-cells), tyrozylnaza czy gangliozydy GM2, GM3 [47, 49-51]. Jak dotychczas nie osiągnięto zadowalających wyników badań nad szczepionkami antygenowymi [49]. Innym rodzajem są szczepionki komórkowe, których formuła bazuje na napromienianych lizatach komórkowych allogenicznych. Preparat Canvaxin, złożony z napromienionych komó-

rek trzech, ustalonych linii ludzkiego czerniaka, dobranych pod kątem obecności jak największej liczby antygenów, był oceniany w badaniu II fazy u chorych w IV stadium zaawansowania czerniaka po resekcji chirurgicznej. Uzyskane wyniki wykazały wyższy odsetek przeżyć całkowitych w grupie otrzymującej Canvaxin – 39% niż w grupie kontrolnej 20%. Jednak kolejne badanie III fazy, porównujące schemat Canvaxin z placebo w połączeniu ze szczepionką BCG, zamknięto z uwagi na brak danych wskazujących na przewagę immunizacji (a nawet gorsze wyniki w grupie eksperymentalnej – Canvaxin/ BCG) [47, 49-51]. Inna szczepionka komórkowa, Melacine, uzyskana z lizatu komórek dwóch ustalonych linii czerniaka z adiuwantem DETOX, oceniana była w badaniu III fazy, w którym uzyskano niewielki odsetek obiektywnych odpowiedzi i nie stwierdzono istotnych różnic w przeżyciach wolnych od choroby [47, 49-51]. Badania inżynierii genetycznej przyczyniły się do stworzenia szczepionek komórkowych modyfikowanych genetycznie (genetically modified tumor vaccines – GMTV). Modyfikacja genetyczna antygenów nowotworowych zwiększa immunogenność preparatu oraz pobudza układ odpornościowy do rozpoznawania i niszczenia komórek czerniaka [47, 49]. Wzbogacenie szczepionki o geny cząsteczek prezentujących antygeny MHC, a także różne cytokiny, jak np. IL-2 czy IL-6, wzmacnia odpowiedź przeciwnowotworową poprzez modyfikację środowiska cytokinowego wokół guza i aktywację komórek efektorowych (np. TL i komórek NK) [47, 51]. Prowadzono badania II fazy nad szczepionką złożoną z napromienianych komórek allogenicznych, modyfikowanych przez wprowadzenie do nich, za pomocą wektora retrowirusowego, genów IL-6 i agonistycznego rozpuszczalnego receptora IL-6 (sIL-6R) [47, 49, 52]. Stwierdzono kliniczną korzyść z leczenia u 54% chorych, natomiast u pozostałych progresję [47, 52]. Istnieją również próby immunoterapii czerniaka z wykorzystaniem komórek dendrytycznych [49, 53]. Wzbudzanie antygenowo-swoistej odpowiedzi immunologicznej odbywa się poprzez stymulację komórek macierzystych i prekursorów komórek dendrytycznych, a następnie inkubację *in vitro* z wybranymi antygenami nowotworowymi [51, 53]. Pomimo obiecujących perspektyw w badaniach klinicznych stwierdzono zaledwie 7% obiektywnych odpowiedzi, a badania III fazy, porównujące zastosowanie szczepionek z komórek dendrytycznych oraz DTIC, zostały zakończone przy braku różnic pomiędzy obu ramionami badania [50, 51]. W szczepionkach DNA wykorzystywane są plazmidy, zawierające gen kodujący charakterystyczne dla komórek czerniaka białko lub antygen, bezpośrednio wprowadzane do organizmu chorego [49, 50, 52]. W badaniu klinicznym, oceniającym podanie doustne szczepionki plazmidowej DNA, nie zaobserwowano obiektywnych odpowiedzi klinicznych, jednak zauważono dłuższe przeżycia w grupie chorych otrzymujących wysokie dawki DNA w szczepionce [49, 51].

## V. Terapie celowane

### 1. Terapia genowa

Główne założenia terapii genowej opierają się na sterowaniu ekspresją genów w celu przywrócenia kontroli nad cyklem komórkowym i apoptozą w komórkach guza. Terapia genowa w swym założeniu opiera się zastosowaniu m.in. genów hamujących angiogenezę, cytokin, genów samobójczych czy sekwencji antysensownych oraz genów odpowiedzialnych za kontrolę cyklu komórki [52]. Geny samobójcze, takie jak gen kinazy tymidynowej wirusa opryszczki pospolitej, deaminazy cytozyny czy enterotoksyny gronkowcowej, uczulają komórki na wybrane leki, co z kolei hamuje podziały zmodyfikowanych komórek. Pomimo stałego udoskonalania nośników genowych poprzez modyfikacje otoczki wirusów i stosowanie tkanekowo swoistych promotorów, nadal nie istnieją wektory umożliwiające dostarczenie genów do wszystkich komórek docelowych. Trwają badania nad tzw. efektem *bystander*, opartym na pośrednim oddziaływaniu toksycznych metabolitów na komórki nowotworu [47, 52].

Terapia antysensowna polega na wprowadzaniu do komórki oligonukleotydów DNA lub RNA, celem blokowania ekspresji zmutowanego genu, odpowiedzialnego za nadmierną proliferację komórek nowotworowych [52]. Zastosowanie swoistych powierzchniowych proteaz nowotworowych, opartych na receptorach dla wektorów retro-, adeno- oraz lentiwirusowych – opartych na wirusie HIV, ma zwiększyć odsetek zainfekowanych komórek

docelowych [51, 52]. Istotnym ograniczeniem obu strategii jest fakt, iż skuteczna eliminacja nowotworu uzależniona jest od wprowadzenia wystarczającej ilości kopii genu do komórek guza, w przeciwnym razie komórki niezmodyfikowane mogą doprowadzić do odrostu nowotworu. Upośledzenie zdolności do apoptozy komórek czerniaka wiąże się z mutacją genu p53 i Apaf-1, które stały się również celem terapii genowej [54]. Chemooporność czerniaka może być spowodowana nadekspresją białka antyapoptotycznego – Bcl-2, która jest stwierdzana w wielu nowotworach [1, 55]. W badaniu III fazy wykazano większą skuteczność oblimersenu sodu (Genasense), skierowanemu przeciwko genowi Bcl-2, w połączeniu z DTIC, w porównaniu do samego DTIC, udowadniając przewagę pierwszego schematu. Całkowite przeżycie uzyskane w tym badaniu wyniosło odpowiednio 9 vs 7,8 miesiący, odsetek obiektywnych odpowiedzi klinicznych 13,5% vs 7,5%, przeżycie wolne od progresji 2,6 vs 1,6 miesiąca. W badaniu dowiedziono również, że lepsze wyniki leczenia dotyczą chorych z prawidłowymi wartościami LDH w surowicy krwi (mediana OS 11,4 vs 9,7 miesiąca) [1, 48, 55, 56]. Trwają badania I lub II fazy nad ekspresją genów inhibitorów angiogenezy (endostatyna, angiostatyna) [52].

### 2. Inhibitory szlaku m-TOR

Inhibitory szlaku PI3-K/Akt, zwane są inaczej inhibitorami kinazy serynowo-treoninowej m-TOR (*mammalian target of rapamycin*), mają wpływ na przemianę i przeży-

Tab. I. Terapia celowana w leczeniu czerniaka

Grupy leków	Przykłady	Główny cel molekularny
Inhibitory szlaku m-TOR (inhibitory szlaku PI3-K/Akt)	rapamycyna temsirolimus ewerolimus	szlak m-TOR (szlak PI3-K/Akt)
Inhibitor VEGF	bewacyzumab	VEGF
Inhibitory integryny	MEDI-523 (Vitaxin) volociksimab intetumumab (CNTO 95)	integryna $\alpha$
Inhibitory PARP	AG014699	PARP
Inhibitory RAF	sorafenib (Nexavar, BAY 43-006) PLX4032 PLX4720	BRAF, CRAF, VEGFR, KIT, FLT
Inhibitory MEK	slumetinib (AZD6244) GSK1120212	MEK
Inne inhibitory kinaz tyrozynowych	imatynib (Gleevec, STI-571) dasatinib (BMS-354825) sunitinib (SU-11248) aksitinib (AG-013736)	KIT, SCF, PDGFR, VEGFR, RET, CSF, Bcr-Abl
Przeciwciała anti-CTLA4	ipilimumab tremelimumab	CTLA4
Inne przeciwciała immunomodulujące	MDX-1106 (Medarex) BMS-663513 CP-870,893	PD-1 CD137 (4-1BB) CD40
Terapia genowa	oblimersen sodu (Genasense)	Bcl-2

walność komórek czerniaka [56, 57]. W skład tej grupy wchodzi: rapamycyna, temsirolimus, ewerolimus [57]. Kinaza m-TOR jest kluczową kinazą, sterującą procesami inicjacji, translacji, transkrypcji i procesu degradacji białek. Inhibitory m-TOR łączą się z białkiem wewnątrzkomórkowym FKBP-12, a następnie ten kompleks zostaje związany z kinazą mTOR (FRAP), blokując jej zdolność fosforylowania czynników translacji białek. Zablockowanie kinazy m-TOR uniemożliwia komórce przejście z fazy G1 do S. Kinaza mTOR może również wpływać na translację czynników regulowanych hipoksją HIF-1 i HIF-2, odpowiadających za proces adaptacji nowotworów do warunków niedoboru tlenu oraz do produkcji naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu (*vascular endothelial growth factor* – VEGF). Zmniejszając stężenie HIF i VEGF, inhibitory m-TOR działają anty-proliferacyjnie i anty-angiogenne. Skuteczność preparatu ewerolimus oceniano w badaniu II fazy, uzyskano jedynie stabilizację choroby u 35% chorych [58]. W badaniu I/II fazy testowano skojarzenie temsirolimus i sorafenib u 21 chorych, nie otrzymując żadnej obiektywnej odpowiedzi klinicznej, a stabilizację choroby u 9 chorych [59].

### 3. Bewacyzumab

Działanie anty-angiogenne ma też bewacyzumab – rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne, skierowane przeciwko VEGF, którego ekspresja jest związana z gorszym rokowaniem u chorych na czerniaka [1, 60]. Lek łączy się z VEGF, hamując jego wiązanie z receptorami Flt-1 i KDR na powierzchni komórek śródbłonka; ograniczając ich aktywność zmniejsza unaczynienie, a przez to wzrost guzów. Angiogeneza jest ważnym czynnikiem w rozwoju czerniaka, a złośliwe melanocyty wydzielają VEGF, co było podstawą oceny skuteczności bewacyzumabu w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka [1, 61, 63]. Badanie II fazy, w którym oceniano połączenie tego przeciwciała z IFN $\alpha$  w małych dawkach, nie wykazało wydłużenia całkowitego przeżycia, natomiast skojarzenie z TMZ dało obiektywne odpowiedzi kliniczne u 26% chorych i stabilizację choroby trwającą 1,5–7,5 miesiąca u 30% chorych [1, 62-65]. Dłuższą medianę całkowitego przeżycia, wynoszącą 12,3 miesiąca, uzyskano w kolejnym badaniu II fazy, stosując jako pierwszą linię leczenia bewacyzumab z CBDCA i PXL (grupa kontrolna CBDCA z PXL – 8,6 miesiąca) [66]. Wstępne wyniki badania oceniającego połączeniu bewacyzumabu z PXL (połączenie z albuminą dla redukcji toksyczności PXL) wskazują na 83% przeżyć w 1. roku [67].

### 4. Inhibitory integryn

Działanie antyangiogenne można osiągnąć również przez inhibicję integryn. Integryny są przezbłonowymi białkami, biorącymi udział w komunikacji międzykomórkowej. Odgrywają ważną rolę w angiogenezie oraz przerzutowaniu nowotworów [68]. W badaniu II fazy oceniano efektywność i bezpieczeństwo antagonisty integryn Vitaxin

(MEDI-523) bez/lub w połączeniu z DTIC, uzyskano zachęcające wyniki [69]. Kolejnym inhibitorem integryn jest volociksimab – humanizowane przeciwciało monoklonalne przeciwko integrynie  $\alpha 5\beta 1$  [1, 68]. Skuteczność leku testowano w badaniu II fazy, z udziałem chorych na zaawansowanego czerniaka po niepowodzeniu leczenia I linii, uzyskując obiektywne odpowiedzi kliniczne u 5% badanych, przy dobrej tolerancji [70]. Działanie przeciwnowotworowe i anty-angiogenne wykazano badając intetumumab (CNTO 95) – ludzkie przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko integrynie  $\alpha v$  [1, 71]. Badania II fazy, oceniające skuteczność tego leku w monoterapii lub w połączeniu z DTIC, dało największą medianę przeżycia całkowitego w ramieniu intetumumabu w dawce 10 mg/kg [72].

### 5. Inhibitory PARP

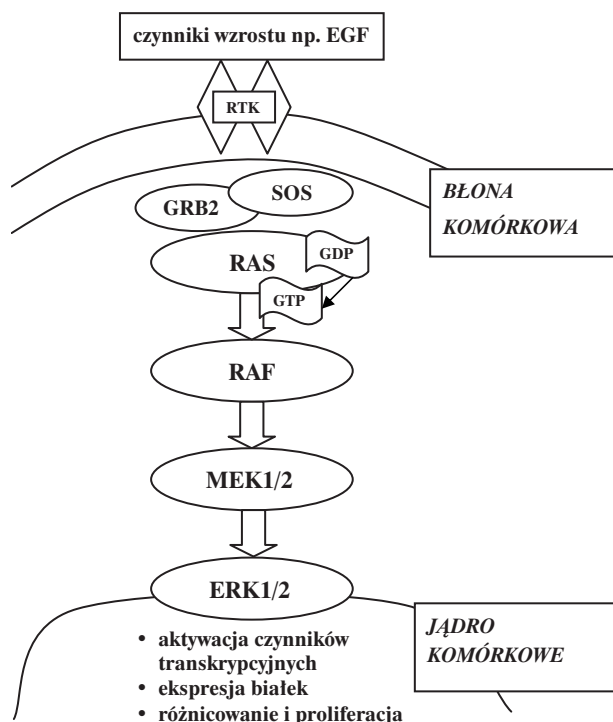
Polimeraza poli-(ADP-rybozy) (PARP) nazywana inaczej syntazą poli-(ADP-rybozy) (PARS) jest enzymem regulacyjnym, występującym w jądrach komórek i związanym z naprawą uszkodzeń DNA [1]. Wolne rodniki, takie jak anion nadtlenny, NO i nadtlenek wodoru, prowadzą do uszkodzenia DNA, aktywując w ten sposób enzym PARP. Hamowanie enzymu PARP może stanowić nową zasadę terapeutyczną dla leczenia onkologicznego, ponieważ zaobserwowano działanie wobec tkanki nowotworowej, zwłaszcza w kombinacji z cytostatykami [1]. Nadekspresja enzymu PARP w czerniaku jest związana z gorszym rokowaniem dla pacjenta [1, 73]. Pierwszym inhibitorem PARP ocenianym w badaniach klinicznych był AG014699 [74]. W badaniu II fazy u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem testowano skojarzenie AG014699 z TMZ (pierwsza linia leczenia), uzyskując u 4 częściową regresję, a u 4 kolejnych chorych stabilizację choroby [75].

Na przestrzeni ostatnich lat szczególne zainteresowanie badaczy czerniaka budzi szlak sygnałowy MAPK (*mitogen-activated protein kinase*), w którego skład wchodzi kinazy białkowe BRAF, będące kluczowym elementem tej drogi, RAS, MEK1/2 oraz ERK (Ryc. 1). W prawidłowych warunkach fizjologicznych droga MAPK reguluje przeżycie i wzrost komórek oraz przekazywanie sygnałów z powierzchni komórki do jądra poprzez szlak fosforylacji. Aktywacyjne mutacje w zakresie szlaku MAPK spotykane są nawet w 30% w różnych rodzajach nowotworów, w tym również w czerniaku, gdzie obserwowane są nawet w 90% przypadków i najczęściej są to mutacje NRAS i BRAF [48, 55, 76].

### 6. Inhibitory RAF

Nowymi celami w terapii czerniaka stały się między innymi substancje należące do grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych. Obecnie toczy się wiele badań klinicznych, oceniających możliwość zastosowania nowych substancji, ukierunkowanych na różne składowe szlaków sygnalizacyjnych [77, 78]. Do mutacji najczęściej stwierdzanych w komórkach czerniaka należą mutacje w rodzinie onko-





Ryc. 1. Szlak transdukcji sygnału RAS/RAF/MEK

EGF – czynnik wzrostu naskórka; ERK – rodzina kinaz regulowanych sygnałem zewnątrzkomórkowym; GTP – guanozylotrifosforan; GDP – guanozylodifosforan; GRB2 – białko adapterowe *growth factor receptor-bound protein 2*; MEK – kinaza białkowa, substrat ERK; RAF – specyficzna kinaza serynowo-treoninowa; RAS – białko, błonowa GTP-aza; RTK – receptor tyrosine kinase; SOS – białko *son-of-sevenless* aktywator wymiany nukleotydów guanilowych

genów BRAF (inhibitory konserwatywnego szlaku przekazywania sygnału Raf), które wykrywa się w 82% znamion i 50% przypadków czerniaka. Transformacja nowotworowa uwarunkowana jest wystąpieniem aktywacji szlaku Ras/Raf/MAPK, a mutacją pojawiającą się najczęściej (ok. 90%) jest V600E. Mutacja BRAF V600E, która wiąże się z progresją czerniaka w 50-80%, stała się niezwykle istotną, za sprawą obiecujących wyników badań nad molekułą PLX4032 [76, 79-82].

**a. Sorafenib (Nexavar, BAY 43-9006)** jest inhibitorem wielokinazowym o działaniu antyproliferacyjnym i antyangiogennym. Jak dotychczas, jedynie badania oceniające zastosowanie sorafenibu weszły w III fazę badań klinicznych [77, 78]. Początkowo sądzono, że jego aktywność ogranicza się jedynie do hamowania aktywności kinaz BRAF [77, 83, 84]. Kolejne doniesienia pozwoliły ustalić, że spektrum jego działania dotyczy również hamowania aktywności docelowych enzymów w komórce guza – CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT i FLT-3 oraz w unaczynieniu guza – VEGFR-2, VEGFR-3 (*vascular endothelial growth factor receptor*) i PDGFR- $\beta$  (*platelet derived growth factor receptor*) [82, 85, 86]. Dowiedziano, że obecność mutacji w genach BRAF i V600E stwierdzana jest u 70% chorych na uogólnionego czerniaka, co dało podstawę do badań sorafenibu, leku ukierunkowanego na obecność m.in. tej mutacji [1, 77, 87]. Badania kliniczne II fazy nie potwierdziły skuteczności sorafenibu w monoterapii [1]. W innym badaniu II fazy z randomi-

zacja, które oceniało sorafenib w skojarzeniu z chemioterapią DTIC vs DTIC z placebo, zaobserwowano niepełna dwukrotnie wyższy PFS w grupie chorych otrzymujących sorafenib – PFS 21,1 tygodnia (RR: 24%) vs 11,7 tygodnia (RR: 12%) w grupie kontrolnej [1]. Sorafenib był również oceniany w dwóch badaniach III fazy, w których porównywano dwa schematy leczenia: sorafenib z PXL i CBDCA vs chemioterapia dwulekowa [48, 78, 82]. W badaniu PRISM porównywano oba schematy u chorych po niepowodzeniu leczenia I rzutu, nie uzyskując znaczącej różnicy – PFS 17,9 vs 17,4 tygodnia; RR: 12 vs 11% [1, 84, 85]. W badaniu prowadzonym przez ECOG chorzy na zaawansowanego czerniaka otrzymywali ww. leczenie w pierwszym rzucie. Jednak badanie zamknięto z powodu braku dowodów na wyższość schematu z zastosowaniem sorafenibu [1, 82, 85]. W kolejnym badaniu uzyskano zadowalające wyniki stosowania schematu złożonego z sorafenibu w połączeniu z TMZ [85].

**b. Vemurafenib (PLX4032, RG7204).** Nowa molekuła PLX4032, będąca silnym inhibitorem BRAF, jest uważana obecnie obok ipilimumabu za najbardziej obiecującą substancję w terapii celowanej uogólnionego czerniaka [12]. Udowodniono, że zastosowanie PLX4032 pozwala osiągnąć regresję guza w 70% przypadków (przy 9-miesięcznym PFS), wykazujących ekspresję specyficznej mutacji BRAF V600E [1, 85, 87, 88]. Badania nad zastosowaniem PLX4032 u chorych z czerniakiem wykazały, że jest on również aktywny wobec mutacji BRAF V600K. Mutacja ta nie była dotychczas włączana do badań nad inhibitorami kinaz, a może ona występować nawet u 10% chorych z czerniakiem i stanowić nawet do 30% wszystkich mutacji BRAF V600 [89]. Aktualnie toczy się badanie III fazy, porównujące PLX4032 z DTIC w I linii leczenia chorych z czerniakiem [78].

**c. PLX4720.** PXL4720 jest selektywnym inhibitorem mutantów BRAF i jego analogów. Molekuła ta wywołuje apoptozę w populacji ludzkich komórek czerniaka z obecną mutacją BRAF [90, 91]. Jednocześnie dowiedziano w badaniach, że zastosowanie PXL4720 w leczeniu wywołuje gwałtowną hiperaktywację szlaku MEK-ERK1/2 w komórkach czerniaka z mutacją N-RAS oraz przyczynia się do promocji oporności na apoptozę, zarówno inwazyjnych, jak i nieinwazyjnych postaci tych komórek [92]. W innym badaniu ustalono, że ponowny wzrost czerniaka po zastosowaniu PLX4720 może nie odpowiadać na inhibitory MEK, ale jednocześnie być podatnym na terapię opartą na hamowaniu szlaku PI3k/Akt [93].

## 7. Inhibitory MEK

MEK (*mitogen-activated protein kinase*) należy do grupy kinaz serynowo-treoninowych i jest, obok BRAF, kluczowym członkiem szlaku sygnałowego MAPK. MEK w prawidłowo funkcjonującej komórce stanowi kluczowy element w sieci enzymów fosforyzujących, zarządzający odpowiedzią komórki na bodźce mitogenne i metaboliczne

ne. Zaburzenia przekazywania sygnału na szlaku MAPK mają wyraźny wpływ na biologię melanocytów i indukcję transformacji czerniaka, dlatego szlak ten stał się odpowiednim celem dla terapii tego nowotworu [79, 81, 87].

**a. Slumetinib (AZD6244).** Slumetinib był oceniany w porównaniu z TMZ, w badaniu klinicznym II fazy. Nie stwierdzono korzyści z zastosowania molekuly AZD6244, a samo jej działanie uznano za niewystarczające do prowadzenia dalszych badań nad wykorzystaniem w monoterapii [79, 81].

**b. GSK1120212.** GSK1120212 jest silnym i wysoce selektywnym inhibitorem aktywacji kinazy MEK. Zaplanowano wielośrodkowe badanie kliniczne II fazy, którego celem jest ocena odsetka obiektywnych odpowiedzi, bezpieczeństwa i farmakokinetyki GSK1120212 u chorych z mutacją BRAF czerniaka, którzy wcześniej byli leczeni inhibitorem BRAF [55, 79].

## 8. Inne inhibitory kinaz tyrozynowych

Ekspresja receptorów dla czynników wzrostu różni się zależnie od stopnia zaawansowania czerniaka. Im wyższy stopień zaawansowania tym większa ekspresja EGFR, a mniejsza c-kit. Wysoka liczba mutacji i amplifikacja genu *c-kit* dotyczy chorych na czerniaka pierwotnie wywodzącego się z błon śluzowych oraz czerniaka akralnego [1, 87]. Dlatego w tej grupie chorych prowadzono badania nad zastosowaniem imatynibu, sunitynibu czy dasatinibu [1]. Aktualnie toczą się badania kliniczne oceniające efektywność nilotinibu (Tasigna) w porównaniu z DTIC u chorych na uogólnionego czerniaka z mutacją c-Kit [79].

**a. Imatynib (Gleevec, STI-571).** Imatynib jest silnym inhibitorem kinazy tyrozynowej Bcr-Abl, kinaz tyrozynowych receptorów PDGF i SCF, ponadto wybiórczo hamuje protoonkogen c-kit i ekspresję białka KIT. Dowiedziono braku skuteczności imatynibu w monoterapii chorych na uogólnionego czerniaka [84]. W leczeniu chorych inhibitorami kinaz niezwykle istotny jest dokładny dobór chorych do badań klinicznych, uwzględniający obecność określonych mutacji [83]. W badaniach z zastosowaniem imatynibu u chorych na czerniaka błon śluzowych, z obecnością mutacji – L576P w eksonie 11 i V642E w eksonie 13, stwierdzono, że tylko ta konkretna grupa chorych odpowiada na terapię tym lekiem [87, 88]. Badania II fazy nad zastosowaniem imatynibu u chorych niedobranym pod względem obecności typu mutacji kończyły się niepowodzeniem [83, 94].

**b. Dasatinib (BMS-354825).** Dasatinib hamuje aktywność kinaz onkogennych c-KIT i PDGF- $\beta$ , tyrozynowej Bcr-Abl, rodziny kinaz Scr [1]. Dasatinib, w przeciwieństwie do imatynibu, dobrze przenika barierę krew-mózg, jednak dotychczas nie badano możliwości zastosowania tego leku u chorych z przerzutami do CUN [83]. Oceniano stosowanie dasatinibu *in vitro*, w ludzkich liniach ko-

mórkowych czerniaka, w połączeniu z różnymi chemioterapeutykami, wykazując obiecujące wyniki w połączeniu z TMZ [86]. Leczenie dasatinibem oceniano w badaniu klinicznym II fazy u chorych na uogólnionego czerniaka błon śluzowych, gałki ocznej i czerniaka akralnego. Wyniki potwierdziły związek obecności mutacji c-kit w komórkach guza z odpowiedzią na zastosowaną terapię oraz uzyskano PR do 16 miesięcy [1].

**c. Sunitinib (SU-11248).** Sunitinib jest inhibitorem wielokinazowym. Posiada zarówno działanie antyangiogenne i antyproliferacyjne, poprzez hamowanie receptorów przede wszystkim kinazy tyrozynowej, tj. PDGFR- $\alpha$ , PDGFR- $\beta$ , VEGFR1, 2, 3, Kit, czynnika stymulującego powstawanie kolonii – CSF-1R oraz glejopochodnego czynnika neurotroficznego (RET) [1, 77]. Dokonano oceny odpowiedzi na leczenie sunitinibem w II linii leczenia u 18 chorych uzyskując PR u 2, a SD u 5 chorych [1].

**d. Aksitinib (AG-013736).** Aksitinib, stosowany doustnie, inhibitor receptorów kinaz tyrozynowych przeciwko VEGFR-1, 2, 3, c-Kit i PDGFR  $\alpha$  i  $\beta$ , był oceniany w badaniu II fazy. Uzyskano odpowiedź kliniczną u 6 (19%) spośród 32 chorych, natomiast SD u 9 (28%) [1, 85].

## Podsumowanie

Odkrycie kolejnych miejsc uchwytu w strukturach komórki nowotworowej, dla nowych leków o działaniu molekularnym, pozwoli na stworzenie skuteczniejszych metod leczenia czerniaka w każdym stadium zaawansowania, co może przyczynić się do poprawy rokowania. Jednak ze względu na nadal niepewne wyniki odległe immunoterapii ważne jest stworzenie schematów leczenia skojarzonego lekami celowanymi oraz dokładna ocena efektów leczenia w badaniach klinicznych.

**Prof. dr hab. Wojciech P. Polkowski**

Klinika Chirurgii Onkologicznej  
Uniwersytetu Medycznego  
w Lublinie  
ul. Staszica 11, 20-081 Lublin  
e-mail: wojciech.polkowski@am.lublin.pl

## Piśmiennictwo

1. Mackiewicz J, Kwinta Ł. Nowe terapie celowane stosowane u chorych na czerniaka uogólnionego. *Współcz Onkol* 2010; 14: 15-22.
2. Lee JH, Gulec SA, Kyshtoobayeva A i wsp. Biological factors, tumor growth kinetics, and survival after metastasectomy for pulmonary melanoma. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 2834-9.
3. Boyle P, Levin B. *World Cancer Report 2008*. IARC Press, Lyon, France 2008.
4. Ruka W i wsp. Ustalenia ekspertów. Czerniaki skóry – zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. *Onkol Prak Klin* 2009; 5: 20-32.
5. Lens M, Bataille V, Krivokapic Z. Melanoma of the small intestine. *Lancet Oncol* 2009; 10: 516-21.
6. Balch CM, Genshenwald JE, Soong i wsp. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6199-206.

7. Martinez R., Young SE. A rational surgical approach to the treatment of distant melanoma metastases. *Cancer Treat Rev* 2008; 34: 614-20.
8. Testori A, Rutkowski P, Marsden J i wsp. Surgery and radiotherapy in the treatment of cutaneous melanoma. *Ann Oncol* 2009; 20: 22-29.
9. Mosca PJ, Teicher E, Suresh P i wsp. Can surgeons improve survival in stage IV melanoma? *J Surg Oncol* 2008; 97: 462-8.
10. Morton DL, Ollila DW, Hsueh EC i wsp. Cytoreductive surgery and adjuvant immunotherapy: a new management paradigm for metastatic melanoma. *CA Cancer J Clin* 1999; 49 (2): 101-16.
11. Morton DL, Mozzillo N, Thompson JF i wsp. An international, randomized, double-blind, phase 3 study of the specific active immunotherapy agent, onmelatucel-L (Canvaxin) compared to placebo as a post-surgical adjuvant in AJCC stage IV melanoma. Presented at the Society of Surgical Oncology 59th Annual Cancer Symposium; San Diego, Calif; March 23-26, 2006.
12. *Central Europe RMN Prague Report* 04-02-2010.
13. Serrone L, Zeuli M, Segà FM i wsp. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res* 2000; 19: 21-34.
14. Krzakowski M. Leczenie systemowe czerniaka skóry. *Współcz Onkol* 2003; 7, 8: 604-10.
15. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N i wsp. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 158-66.
16. Aamadal S, Avril MD, Grob JJ i wsp. A phase III randomized trial of fotemustine (F) versus dacarbazine (DTIC) in patients with disseminated malignant melanoma with or without brain metastases. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 136.
17. Rigel DS, Carucci JA. Malignant melanoma: prevention, early detection, and treatment in the 21st century. *CA Cancer J Clin* 2000; 50: 215-36.
18. Hodi FS, Soiffer RJ, Clark J i wsp. Phase II study of paclitaxel and carboplatin for malignant melanoma. *Am J Clin Oncol* 2002; 25: 283-6.
19. Zimpfer-Rechner C, Hofmann U, Figl R i wsp. Randomized phase II study of weekly paclitaxel versus paclitaxel and carboplatin as second-line therapy in disseminated melanoma: a multicentre trial of the Dermatologic Co-operative Oncology Group (DeCOG). *Melanoma Res* 2003; 13: 531-6.
20. Gibbs P, Iannucci A, Becker M. A phase II study of biochemotherapy for metastatic malignant melanoma. *Melanoma Res* 2000; 10: 171-9.
21. Philip PA, Flaherty LE. Biochemotherapy for melanoma. *Curr Oncol Rep* 2000; 2: 314-21.
22. Eton O, Legha SS, Bedikian A i wsp. Phase III randomized trial of cisplatin, vinblastine and dacarbazine (CVD) plus interleukin-2 (IL2) and interferon-alpha-2b (INF) versus CVD in patients with metastatic melanoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 552a.
23. Keilholz U, Punt CJ, Gore M i wsp. Dacarbazine, cisplatin and IFN- $\alpha$  with or without IL-2 in advanced melanoma. *Ann Oncol* 2000; 114 (supl. 4).
24. O'Day SJ, Boasberg PD, Kristedja TS i wsp. Updated results of maintenance biotherapy with interleukin-2 (IL-2) and granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) for patients with metastatic melanoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 352a.
25. Niwińska A, Pogoda K. Rola radioterapii w leczeniu przerzutów do mózgu. *Współcz Onkol* 2009; 13: 255-61.
26. Morysiński T. Rola radioterapii w leczeniu czerniaka skóry. *Współcz Onkol* 2003; 7: 601-3.
27. O'Day SJ, Ibrahim R, DePril V i wsp. Efficacy and safety of ipilimumab induction and maintenance dosing in patients with advanced melanoma who progressed on one or more prior therapies. *J Clin Oncol* 2008; 26: Abstract 9021.
28. Kycler W, Teresiak M. Czerniak skóry: aktualne możliwości leczenia w Polsce na podstawie analizy leczonych pacjentów i przeglądu literatury. *Współcz Onkol* 2006; 10: 437-48.
29. Zolnierek J i wsp. Biochemioterapia przerzutowego czerniaka skóry – doświadczenia kliniczne i analiza perspektyw. *Współcz Onkol* 2003; 7: 611-8.
30. Atkins MB, Kunkel L, Sznol M i wsp. High-dose recombinant interleukin-2 therapy in patients with metastatic melanoma: long-term survival update. *Cancer J Sci Am* 2000; 6: 11-4.
31. Atkins MB, Shet A, Sosman JA. IL-2 clinical applications: melanoma. *Cancer-Principles & Practice of Oncology* DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (red.). Philadelphia: Lippincott; 2000; 50-73.
32. Wysocki PJ, Zolnierek J, Szczylik C i wsp. Recent developments in renal cell cancer immunotherapy. *Expert Opin Biol Ther* 2007; 7: 727-37.
33. Attia P, Phan GQ, Maker AV i wsp. Autoimmunity correlates with tumor regression in patients with metastatic melanoma treated with anticytotoxic T-lymphocyte antigen-4. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6043-53.
34. Hersh EM, Weber JS, Powderly JD i wsp. Disease control and long term survival in chemotherapy-naïve patients with advanced melanoma treated with ipilimumab (MDX-010) with or without dacarbazine. 2008 ASCO Annual proceeding Part I. *J Clin Oncol* 2008; 26: Abstract 9022.
35. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF i wsp. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 711-23.
36. Hamid O, Chin K, Li J i wsp. Dose effect of ipilimumab in patients with advanced melanoma: Results from a phase II, randomized, dose-ranging study. 2008 ASCO Annual proceeding Part I. *J Clin Oncol* 2008; 26: Abstract 9025.
37. O'Day S, Weber J, Lebbe M. Effect of ipilimumab treated on 18-month survival: Update of patient (pts) with advanced melanoma treated with 10 mg/kg ipilimumab in three phase II clinical trials. *J Clin Oncol* 2009; 27: Abstract 9033.
38. Robert C, Thomas L i wsp. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* June 5, 2011 (10.1056/NEJMoa1104621)
39. Kirkwood JM, Lorigan P, Hersey P i wsp. A phase II trial of tremelimumab (CP-675,206) in patients with advanced refractory or relapsed melanoma. 2008 ASCO Annual Proceedings Part 1. *J Clin Oncol* 2008; 26: Abstract 9023.
40. Ribas A, Hauschild A, Kefford R i wsp. Phase III, open-label, randomized, comparative study of tremelimumab (CP-675,206) and chemotherapy (temozolomide [TMZ] or dacarbazine [DTIC]) in patients with advanced melanoma. 2008 ASCO Annual proceedings Part 1. *J Clin Oncol* 2008; 26: Abstract LBA9011.
41. Tarhini AA, Moschos SS, Schlesselman JJ i wsp. Phase II trial combination biotherapy of high-dose interferon alfa-2b and tremelimumab for recurrent inoperable stage III or IV melanoma. 2008 ASCO Annual Proceedings Part 1. *J Clin Oncol* 2008; 26: Abstract 9009.
42. Brahmer JR, Topalian S, Wollner I i wsp. Safety and activity of MDX-1106 (ONO-4538), an anti-PD-1 monoclonal antibody, in patients with selected refractory or relapsed malignancies. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3006.
43. Brahmer JR, Topalian SL, Powderly J. Phase II experience with MDX-1106 (Ono-4538), an anti-PD-1 monoclonal antibody, in patients with selected refractory or relapsed malignancies. *J Clin Oncology* 2009 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 27, No 15S (May 20 Supplement), 2009: 3018.
44. Sznol M, Hodi FS, Margolin K. Phase I study of BMS-663513, a fully human anti-CD137 agonist monoclonal antibody, in patients (pts) with advanced cancer (CA). 2008 ASCO Annual Proceedings. *J Clin Oncol* 2008; 26: Abstract 3007.
45. Vonderheide RH, Flaherty K, Khalil M i wsp. Clinical activity and immune modulation in cancer patients treated with CP-870,893, a novel CD40 agonist monoclonal antibody. *J Clin Oncol* 2007; 25: 876-83.
46. Trikha M, Zhou Z, Nemeth JA i wsp. CNTO 95, a fully human monoclonal antibody that inhibits v integrins, has antitumor and antiangiogenic activity in vivo. *Int J Cancer* 2004; 110: 326-35. NIH. Information on Clinical Trials and Human Research. US National Institutes of Health. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00607048?term=CP-870%2C893&rank=1NIH> 62.
47. Nawrocki S, Mackiewicz A. Terapia biologiczna nowotworów – pierwsze sukcesy kliniczne i perspektywy na przyszłość. *Nowa Med – Onkol* 2000; 10: 39-44.
48. Jilaveanu L, Zito Ch, Lee SJ. Expression of Sorafenib Targets in Melanoma Patients Treated with Carboplatin, Paclitaxel and Sorafenib. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 1076-85.
49. Wysocki PJ, Mackiewicz A. Szczepionki czerniakowe. *Współcz Onkol* 2003; 7, 8: 626-9.
50. Sondak VK, Sabel MS, Mule J. Allogeneic and Autologous Melanoma Vaccines: Where Have We Been and Where Are We Going? *Clin Cancer Res* 2006; 12(7 Suppl): 2337-41.
51. Terando AM, Faries MB, Morton DL. Vaccine therapy for melanoma: Current status and future directions. *Vaccine* 2007; 25: 4-16.
52. Nawrocki S, Mackiewicz A. Terapia genowa nowotworów wyzwaniem XXI wieku. *Współcz Onkol* 2000; 4: 190-4.
53. Markowicz S. Wykorzystanie komórek dendrytycznych w leczeniu czerniaka. *Współcz Onkol* 2003; 7: 630-4.
54. Pawlicki M, Ziobro M. Postępy w leczeniu czerniaka złośliwego. *Współcz Onkol* (2001) vol. 5, 6, 260-265.
55. Infante JR i wsp. Safety and efficacy results from the first-in-human study of the oral MEK 1/2 inhibitor GSK1120212. *J Clin Oncol* (May 20 Suppl) 2010 ASCO Annual Meeting Proceedings – Post-Meeting Edition 2010.
56. Bedikian AY, Millward M, Pehamberger H i wsp. Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: the Oblimersen Melanoma Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4738-45.



57. Stahl JM, Sharma A, Cheung M i wsp. Deregulated Akt3 activity promotes development of malignant melanoma. *Cancer Res* 2004; 64: 7002-10.
58. Rao RD, Windschitl H, Allred JB i wsp. Phase II trial of the mTOR inhibitor everolimus (RAD-001) in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2007; 24: 8043.
59. Kim KB, Davies MA, Papadopoulos NE i wsp. Phase I/II study of combination of sorafenib and temsirolimus in patients with metastatic melanoma. ASCO 2009. Abstract 9026.
60. Ugurel S, Rappel G, Tilgen W i wsp. Increased serum concentration of angiogenic factors in malignant melanoma patients correlates with tumor progression and survival. *J Clin Oncol* 2001; 19: 577-83.
61. Streit M, Detmar M. Angiogenesis, lymphangiogenesis, and melanoma metastasis. *Oncogene* 2003; 22: 3172-9
62. Kurzen H, Schmitt S, Naher H i wsp. Inhibition of angiogenesis by non-toxic doses of temozolomide. *Anticancer Drugs* 2003; 14: 515-22.
63. Lev DC, Onn A, Melinkova VO i wsp. Exposure of melanoma cells to dacarbazine results in enhanced tumor growth and metastasis in vivo. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2092-100.
64. Varker KA, Biber JE, Kefauver C i wsp. A randomized phase 2 trial of bevacizumab with or without daily low-dose interferon alfa-2b in metastatic malignant melanoma. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2367-76.
65. Von Mos R, Seifert B, Ochsenbein A i wsp. Temozolomide combined with bevacizumab in metastatic melanoma. A multicenter phase II trial (SAKK 50/07). I. ECCO-ESMO 2009; Abstract 24LBA.
66. O'Day SJ, Kim GP, Sosman JA i wsp. A randomized phase II study evaluating the activity of bevacizumab in combination with carboplatin plus paclitaxel in patients with previously untreated advanced melanoma. ECCO-ESMO 2009; Abstract 23LBA.
67. Boasberg P, Cruickshank S, Hamid O i wsp. Nab-paclitaxel (Abraxane) and bevacizumab as first line therapy in patients with unresectable stage III nad IV melanoma. *J Clin Oncol* 2009; 27. Abstract 9061.
68. Rolski J, Niemiec M. Inhibitory integryn w leczeniu nowotworów. *Współcz Onkol* 2008; 12: 374-9.
69. Sosman J, O'Day S. A phase II, randomized, open-label study evaluating the antitumor activity of MEDI-522, a humanized monoclonal antibody directed against the human alpha v beta 3 (avb3) integrin, ± dacarbazine (DTIC) in patients with metastatic melanoma (MM) Hersey. *J Clin Oncol* 2005, ASCO Annual Meeting Proceedings. Part I of II. Vol 23, No. 16S (June 1 Supplement), 2005: 7507.
70. Linette G, Cranmer L, Hodi S i wsp. A multicenter phase II study of volociximab in patients with relapsed metastatic melanoma. 2008 ASCO Annual Proceeding Part I. *J Clin Oncol* 2008; 26. Abstract 3505.
71. Trikha M, Zhou Z, Nemeth JA i wsp. CNTO 95, a fully human monoclonal antibody that inhibits  $\alpha$  v integrins, has antitumor and antiangiogenic activity in vivo. *Int J Cancer* 2004; 110: 326-35.
72. Rando Loquai C, Pavlick A, Lawson D i wsp. Phase 2 study of the safety and efficacy of a human  $\alpha$  v-integrin monoclonal antibody Intetumumab (CNTO 95) alone and in combination with dacarbazine in patients with stage IV melanoma: 12 month results. *J Clin Oncol ASCO* 2009; Abstract 9029.
73. Staibano S, Pepe S, Lo Muzio L i wsp. Poly(adenosine diphosphate-ribose) polymerase 1 expression in malignant melanomas from photoexposed areas of the head and neck region. *Hum Pathol* 2005; 36: 724-31.
74. Plummer ER, Middleton M, Wilson R i wsp. First in human Phase I trial of the PARP inhibitor AG-014699 with temozolomide (TMZ) in patients (pts) with advanced solid tumor. *J Clin Oncol* 2005; 23. Abstract 208s.
75. Plummer ER, Lorigan P, Evans J i wsp. First and final report of a phase II study of the poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor, AG014699, in combination with temozolomide (TMZ) in patients with metastatic malignant melanoma (MM). *J Clin Oncol* 2006; 24. Abstract 456s.
76. Niculescu-Duvaz D i wsp. Novel tricyclic pyrazole BRAF inhibitors with imidazole or furan central scaffolds. *Bioorg Med Chem* 2010; 18: 6934-52.
77. Morabito A i wsp. Tyrosine kinase inhibitors of vascular endothelial growth factor receptors in clinical trials: current status and future directions. *Oncologist* 2006; 11: 753-64.
78. Algazi AP, Soon CW, Daud AI. Treatment of cutaneous melanoma: current approaches and future prospects. *Cancer Manag Res* 2010; 2: 197-211.
79. Kyrgidis A, Tzellos TG, Triaridis S. Melanoma: Stem cells, sun exposure and hallmarks for carcinogenesis, molecular concepts and future clinical implications. *J Carcinogenesis* 2010; 9: 1: 3.
80. Lamperska K i wsp. Podłoże genetyczne czerniaka – badania własne i przegląd piśmiennictwa. *Współ Onkol* 2006; vol 10, 6: 297-302.
81. Tawbi H, Nimmagadda N. Targeted therapy in melanoma. *Biol. Targets & Therapy* 2009; 3: 475-84.
82. Ott PA i wsp. A Phase II Trial of Sorafenib in Metastatic Melanoma with Tissue Correlate PLoS ONE5 (12) 2010.
83. Garrido M, Bastian BC. KIT as a therapeutic target in melanoma. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 20-7.
84. Sosman J A, Puzanov I. Molecular Targets in Melanoma from Angiogenesis to Apoptosis. *Clin Cancer Res* 2006;12: 2376-2383.
85. Hersey P, Bastholt L, Chiarion-Sileni V i wsp. Small molecules and targeted therapies in distant metastatic disease. *Ann Oncol* 2009; 20 (suppl 6): 35-40.
86. Eustace A J, Crown J, Clynes M. Preclinical evaluation of dasatinib, a potent Src kinase inhibitor, in melanoma cell lines. *J Translational Med* 2008; 6: 53.
87. Ascierto PA, Streicher HZ, Sznol M. Melanoma: a model for testing new agents in combination therapies. *J Transl Med* 2010; 8: 38.
88. Satzger I, Küttler U, Völker B. Anal Mucosal Melanoma with KIT – Activating Mutation and Response to Imatinib Therapy – Case Report and Review of the Literature. *Dermatology* 2010; 220: 77-81.
89. Rubinstein i wsp. Incidence of the V600K mutation among melanoma patients with BRAF mutations and potential therapeutic response to the specific BRAF inhibitor PLX4032. *J Translational Med* 2010; 8: 67.
90. Halaban R, Zhang W, Bacchioc A. PLX4032, a selective BRAFV600E kinase inhibitor, activates the ERK pathway and enhances cell migration and proliferation of BRAFWT melanoma cells. *Pigment Cell Melanoma Res* 2010; 23: 190-200.
91. Harsey P, Zhang X, Jiang C. Induction of apoptosis in human melanoma by the BRAF inhibitor PLX4720: The key to therapeutic success? *J Clin Oncol* 2010; 20: (suppl; abstr 8559) 15s.
92. Kaplan FM, Shao Y, Mayberry MM i wsp. Hyperactivation of MEK-ERK1/2 signaling and resistance to apoptosis induced by the oncogenic B-RAF inhibitor, PLX4720, in mutant N-RAS melanoma cells. *Oncogene* 2011; 30, 3: 366-71.
93. Jiang C, Lai F i wsp. MEK-independent survival of B-RAF V600E melanoma cells selected for resistance to apoptosis induced by the RAF inhibitor PLX4720. *Clin Cancer Res* 2010; 17: 1-10.
94. Kim KB i wsp. Phase II trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma. *Br J Cancer* 2008; 99: 734-40.

Otrzymano: 3 stycznia 2011 r.

Przyjęto do druku: 25 lutego 2011 r.

## Skróty

CUN	– centralny układ nerwowy
CTLA	– cytotoxic T lymphocyte-associated antigen
CBDCA	– karboplatyna
DTIC	– dakarbazylna
ECOG	– Eastern Cooperative Oncology Group
ERK	– extracellular signal-regulated kinases
FDA	– Food and Drug Administration
FLT	– FMS-like tyrosine kinase
GMTV	– genetically modified tumor vaccines
HIF	– hypoxia-inducible factors
IL-2	– interleukina-2
IL-6	– interleukina-6
IFN $\alpha$	– interferon $\alpha$
IDC	– komórki dendrytyczne ang. <i>interdigitating dendritic cells</i>
IgG	– immunoglobulina G
LDH	– dehydrogenaza kwasu mlekowego
MAGE	– melanoma antigen gene
MAPK	– mitogen-activated protein kinase
MART	– melanoma antigen recognized by T-cells
MHC	– major histocompatibility complex
MEK	– mitogen-activated protein kinase
mTOR	– mammalian target of rapamycin
OS	– overall survival
OUN	– ośrodkowy układ nerwowy



PFS – *progression free survival*  
PDGFR – *platelet derived growth factor receptor*  
PXL – paklitaksel  
PD-1 – *programmed death-1*  
PR – *progressive disease*  
RAF – *serine/threonine-specific protein kinase*

SD – *stable disease*  
TMZ – temozolomid  
VEGF – *vascular endothelial growth factor*  
VEGFR – *vascular endothelial growth factor receptor*  
WBRT – *whole brain radiotherapy* – napromienianie całego mózgowia