



CZASOPISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA ONKOLOGII KLINICZNEJ



Onkologia

W PRAKTYCE KLINICZNEJ

ISSN 1734-3542

2015, tom 11, supl. A



*Paulina Jagodzińska-Mucha, Hanna Koseła-Paterczyk,
Katarzyna Kozak, Tomasz Świtaj, Piotr Rutkowski*

**Przypadki kliniczne chorych
na zaawansowane czerniaki
leczonych ipilimumabem**

ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ

Dwumiesięcznik Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

www.opk.viamedica.pl

Redaktor Naczelny/Editor-in-Chief

prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski

Zastępcy Redaktora Naczelnego/Deputy Editors

dr hab. med. Krzysztof Krzemieniecki
prof. nadzw. dr hab. med. Piotr Potemski
prof. dr hab. med. Piotr Wysocki

Redaktor działu „Onkologia na świecie”/ /Section Editor of „Oncology around the world”

prof. dr hab. med. Andrzej Kawecki

Przewodniczący Rady Naukowej/Scientific Board President

prof. dr hab. med. Marek Pawlicki

Rada Naukowa/Scientific Board

prof. dr hab. med. Witold Bartnik
prof. Tomasz M. Beer (Portland, Stany Zjednoczone)
dr hab. med. Renata Duchnowska
dr med. Beata Jagielska
dr med. Jerzy Jarosz
prof. dr hab. med. Jacek Jassem

Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami Redakcji

Onkologia w Praktyce Klinicznej (ISSN 1734–3542) 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,
<http://www.viamedica.pl>, [wap.viamedica.pl](http://www.viamedica.pl)

Adres Redakcji:

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej
Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa
Tel.: (22) 546 21 69
e-mail: sekretariat4@coi.waw.pl

Prenumerata: W roku 2015 cena prenumeraty (6 numerów) dla odbiorców indywidualnych z Polski wynosi 75 zł za prenumeratę elektroniczną, 125 zł za prenumeratę papierową oraz 155 zł za prenumeratę papierową + elektroniczną. Dla instytucji z Polski wynosi 150 zł za prenumeratę elektroniczną, 250 zł za prenumeratę papierową oraz 310 zł za prenumeratę papierową + elektroniczną. Istnieje możliwość zamówienia pojedynczego numeru (sprzedaz@viamedica.pl) w cenie: dla odbiorców indywidualnych — 20 zł za wersję elektroniczną oraz 25 zł za wersję papierową, a dla instytucji — 40 zł za wersję elektroniczną oraz 50 zł za wersję papierową. Wpłaty, z czytelnym adresem, należy przesyłać na konto: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k., Fortis Bank Polska SA oddz. Gdańsk 24 1600 1303 0004 1007 1035 9150
Zamówienia drogą elektroniczną: www.opk.viamedica.pl

Reklamy: należy kontaktować się z wydawnictwem Via Medica, tel.: (058) 326 78 20; 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 ściągane pod sankcją karną.

Nota prawna: <http://czasopisma.viamedica.pl/owpk/about/legalNote>

**Czasopismo indeksowane w Index Copernicus (3,96),
Ulrich's Periodicals Directory i CAS.**

**Za prenumeratę czasopisma Onkologia w Praktyce Klinicznej
przysługuje 5 pkt edukacyjnych*
Punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego przyznawana
za umieszczoną publikacją naukową: 6 pkt**

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 <http://czasopisma.viamedica.pl/owpk>

*na podstawie rozporządzenia Ministerstwa Zdrowia z dnia 6 października 2004 r. w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentyistów (Dz.U. 04.231.2326 z dnia 22 października 2004 r.)

prof. dr hab. med. Arkadiusz Jeziorski
prof. dr hab. med. Andrzej Kawecki
prof. dr hab. med. Jan Kornafel
prof. dr hab. med. Jan Kulpa
prof. dr hab. med. Radziław Kordek
dr hab. med. Maria Litwiniuk
dr med. Aleksandra Łacko
prof. Ruggero De Maria (Rzym, Włochy)
dr hab. med. Radosław Mądry
dr med. Janusz Meder
dr hab. med. Sergiusz Nawrocki
prof. dr hab. med. Włodzimierz Olszewski
prof. dr hab. med. Maria Podolak-Dawidziak
prof. dr hab. med. Tadeusz Robak
prof. dr hab. med. Kazimierz Roszkowski
prof. dr hab. med. Piotr Rutkowski
dr hab. med. Ewa Sierko
dr Ryszard Szydło (Londyn, Wielka Brytania)
prof. dr hab. med. Jerzy Walecki
prof. dr hab. med. Jan Walewski
prof. dr hab. med. Krzysztof Warzocha
prof. dr hab. med. Marek Wojtukiewicz

Redaktor Prowadzący/Managing Editor

Izabela Siemaszko

Opinions presented in the articles do not necessarily represent the opinions of the Editors

Onkologia w Praktyce Klinicznej (ISSN 1734–3542) is published six times a year by VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k. ul. Świętokrzyska 73, 80–180 Gdańsk, Poland
Tel.: (+48 58) 320 94 94, fax: (+48 58) 320 94 60
e-mail: redakcja@viamedica.pl,
<http://www.viamedica.pl>, [wap.viamedica.pl](http://www.viamedica.pl)

Editorial Address:

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej
Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa
Tel.: (+48 22) 546 21 69
e-mail: sekretariat4@coi.waw.pl

Subscription Rates: In 2015 the subscription price (for 6 issues) for individuals from Poland is 75 PLN for the electronic subscription, 125 PLN for the paper subscription and 155 PLN for both paper and electronic subscription. For institutions from Poland the price is 150 PLN for the electronic subscription, 250 PLN for the paper subscription and 310 PLN for both paper and electronic subscription. There is a possibility to order a single issue in the following prices: for individuals from Poland — 20 PLN for the electronic version and 25 PLN for the paper version, for institutions from Poland — 40 PLN for the electronic version and 50 PLN for the paper version. The above prices are inclusive of regular postage costs. Payment should be made to: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k., Fortis Bank Polska SA, Gdańsk, Poland, Acc.: 15 1600 1303 0004 1007 1035 9021; SWIFT: PPABPLPK
Single issues, subscriptions orders and requests for sample copies should be sent to e-mail: prenumerata@viamedica.pl
Electronic orders option available at: www.opk.viamedica.pl

Advertising: For details on media opportunities within this journal please contact the advertising sales department, ul. Świętokrzyska 73, 80–180 Gdańsk, Poland, tel.: (+48 58) 326 78 20; e-mail: dsk@viamedica.pl
The Editors accept no responsibility for the advertisement contents.

All rights reserved, including translation into foreign languages. No part of this periodical, either text or illustration, may be used in any form whatsoever. It is particularly forbidden for any part of this material to be copied or translated into a mechanical or electronic language and also to be recorded in whatever form, stored in any kind of retrieval system or transmitted, whether in an electronic or mechanical form or with the aid of photocopying, microfilm, recording, scanning or in any other form, without the prior written permission of the publisher. The rights of the publisher are protected by national copyright laws and by international conventions, and their violation will be punishable by penal sanctions.

Legal note: <http://czasopisma.viamedica.pl/owpk/about/legalNote>

Indexed in Index Copernicus (3.96), Ulrich's Periodicals Directory and CAS.

**Paulina Jagodzińska-Mucha, Hanna Koseła-Paterczyk, Katarzyna Kozak,
Tomasz Świtaj, Piotr Rutkowski**

Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Przypadki kliniczne chorych na zaawansowane czerniaki leczonych ipilimumabem

Onkol. Prak. Klin. 2015; 11, supl. A: A1–A8

Wyniki leczenia chorych na czerniaka skóry w IV stopniu zaawansowania są nadal niezadawalające, jednak wprowadzone w ostatnich latach nowe metody leczenia systemowego przyniosły poprawę przeżyć z medianą czasu całkowitego przeżycia sięgającą 10–15 miesięcy. Postępy w terapii uogólnionego czerniaka wiążą się z dwoma mechanizmami działania leków: leczeniem ukierunkowanym molekularnie za pomocą inhibitorów kinaz tyrozynowych (przede wszystkim inhibitorów zmutowanego szlaku białka BRAF — wemurafenibu lub dabrafenibu) oraz immunoterapią nieswoistą (głównie za pomocą przeciwciała monoklonalnego anty-CTLA4 — ipilimumabu) [1–3]. Wprowadzenie w 2014 roku w naszym kraju programu lekowego umożliwiło polskim chorym dostęp do terapii ipilimumabem. Poniżej przedstawiono przypadki kliniczne chorych na zaawansowanego czerniaka leczonych w ostatnich latach ipilimumabem w Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków Centrum Onkologii — Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie.

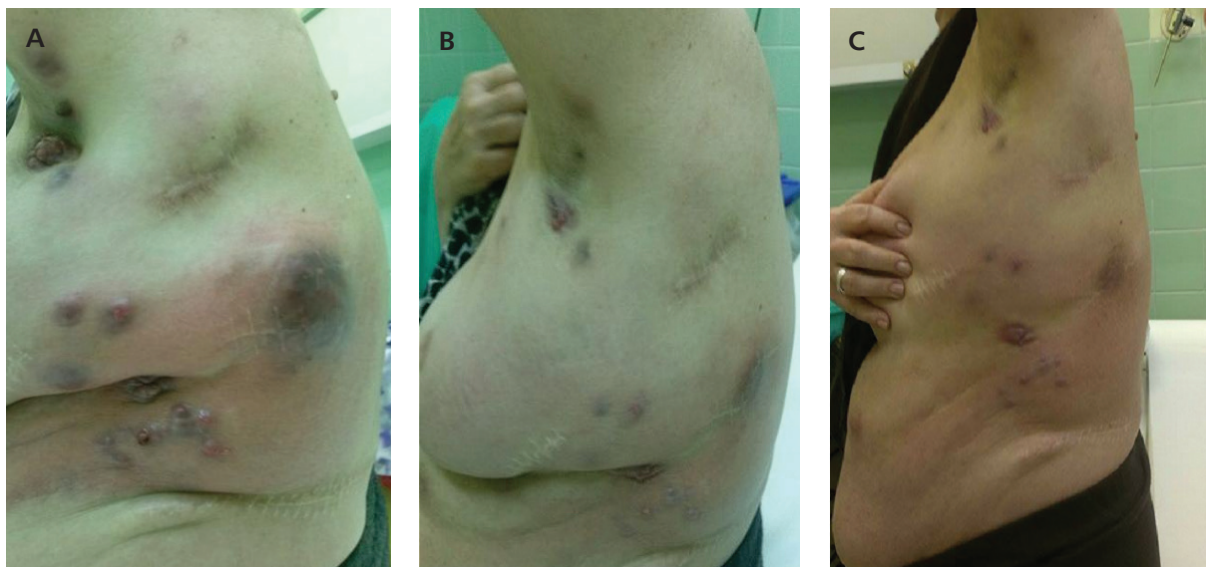
Przypadek nr 1

U 64-letniej pacjentki w dniu 06.06.2012 roku przeprowadzono zabieg wycięcia zmiany skórnej okolicy łędźwiowej lewej. Rozpoznano czerniaka w stopniu zaawansowania pT4b (zmiana owrzodziła, stopień nacieków wg Clarka IV, grubość nacieku wg Breslowa

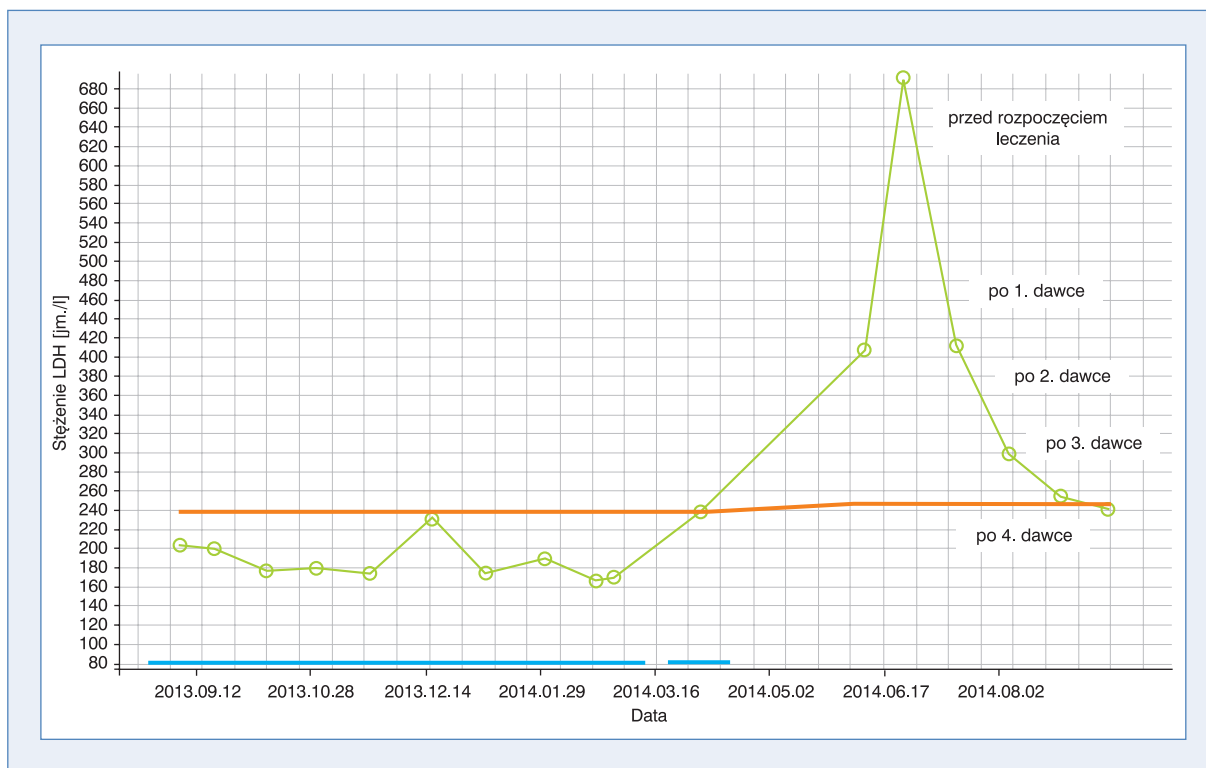
14 mm, indeks mitotyczny 10 mitoz/10 pól widzenia w dużym powiększeniu, ognisko satelitarne w odległości ok. 5 mm) BRAF minus. Następnie chora przeżyła zabieg docięcia blizny oraz biopsję węzła wartowniczego, której wynik był dodatni (w 2 węzłach stwierdzono przerzuty czerniaka). Wykonano limfadenektomię pachową lewostronną, w której również stwierdzono przerzuty. Badanie pozytonowej emisyjnej tomografii z tomografią komputerową (PET-TK) wykluczyło obecność przerzutów odległych. Pacjentka pozostawała w obserwacji do czasu wystąpienia nawrotu choroby pod postacią zmian *in-transit* okolicy łędźwiowej lewej na początku 2013 roku. Zmiany kilkakrotnie usuwano chirurgicznie. Z powodu kolejnych nieresekcyjnych, mnogich przerzutów do tkanki podskórnej zdecydowano o włączeniu leczenia systemowego. Od dnia 06.09.2013 roku pacjentka była leczona dakarbazyną. W dniu 14.02.2014 roku w wykonanej kontrolnej TK stwierdzono progresję mnogich ognisk przerzutowych w tkance podskórnej według *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours* (RECIST) 1.1.

Pacjentkę zakwalifikowano do leczenia II rzutu ipilimumabem w dawce 3 mg/kg masy ciała w ramach programu terapeutycznego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) od czerwca 2014 roku.

Po 1. dawce leku wystąpiła biegunka [stopień toksyczności 1. wg *Common Toxicity Criteria* (CTC) wersja 4.0], która szybko ustąpiła po zastosowaniu loperamidu, oraz świąd skóry (stopień 1. wg CTC), który ustąpił



Rycina 1. Efekt leczenia ipilimumabem [przed rozpoczęciem leczenia (A), w trakcie leczenia (B), po 4. dawce leku (C)]



Rycina 2. Stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w trakcie leczenia ipilimumabem — stopniowe obniżanie się aż do normalizacji

samoistnie po około 10 dniach. Po 2. dawce ze względu na nasilającą się wysypkę na skórze tułowia (stopień toksyczności 2. wg CTC) zastosowano z dobrym efektem H1-blokery. Po podaniu 3. i 4. dawki leku nie zaobserwowano działań niepożądanych. W 12. tygodniu leczenia w dostarczonej TK opisano częściowe zmniejszenie

się zmian przerzutowych widoczne także w badaniu przedmiotowym (ryc. 1). Pacjentka pozostaje w obserwacji onkologicznej w częściowej remisji do stycznia 2015 roku. Na rycinie 2 przedstawiono zmiany stężenia dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) w trakcie leczenia ipilimumabem.

Przypadek nr 2

Pacjentka, lat 39, zgłosiła się do chirurga w szpitalu rejonowym w celu wycięcia podejrzanego znamienia skóry ramienia prawego w 2006 roku. Wynik badania histopatologicznego wykazał zmianę o charakterze łagodnym. Kilkakrotnie resekowano nawroty zmian skórnych tej okolicy. Ostateczny wynik badania histopatologicznego wykazał czerniaka. W listopadzie 2009 roku pacjentkę zakwalifikowano do uzupełniającej radioterapii na obszar blizny po usunięciu czerniaka. Podano dawkę 49 Gy w 23 frakcjach. W dniu 30.11.2010 roku wykonano kolejny zabieg chirurgiczny z powodu rozsiewu *in-transit* czerniaka w okolicy ramienia prawego (potwierdzono w badaniu histopatologicznym). Następnie chorą zakwalifikowano do badania klinicznego z immunoterapią anti-MAGE-A3, zmiana targetowa przed rozpoczęciem leczenia mierzyła 10 mm. Podano 18 szczepień (ostatnie podanie 08.05.2011 r.). Pacjentka wycofała zgodę na dalszy udział w badaniu ze względu na powiększającą się zmianę *in-transit* w obrębie ramienia (powiększenie zmiany nie spełniało kryteriów progresji choroby w tym badaniu klinicznym) (ryc. 3).

Zadecydowano o włączeniu leczenia II rzutu. W dniu 20.06.2012 roku pacjentkę zakwalifikowano do leczenia ipilimumabem.

Po podaniu 2. dawki leku wystąpiła swędząca wysypka na skórze kończyn górnych w stopniu 1. według CTC, która ustąpiła samoistnie bez leczenia (ryc. 4). Po 3. dawce leku pacjentka wymagała hospitalizacji z powodu biegunki w stopniu 2. według CTC, która ustąpiła po leczeniu wspomagającym i podaniu glikokortykosteroidów w dawce 1 mg/kg masy ciała.

Czwartą dawkę leku chora otrzymała w dniu 18.09.2012 roku. W wykonanym badaniu TK w 12. tygodniu leczenia nie uwidoczono zmian o charakterze przerzutowym w narządach miękkich, guzki *in-transit* wykazały częściową remisję zmian w porównaniu z badaniem wyjściowym (ryc. 5). Do chwili obecnej chora pozostaje pod ścisłą obserwacją onkologiczną, utrzymuje się częściowa remisja zmian w ponad 2-letnim okresie obserwacji.

Przypadek nr 3

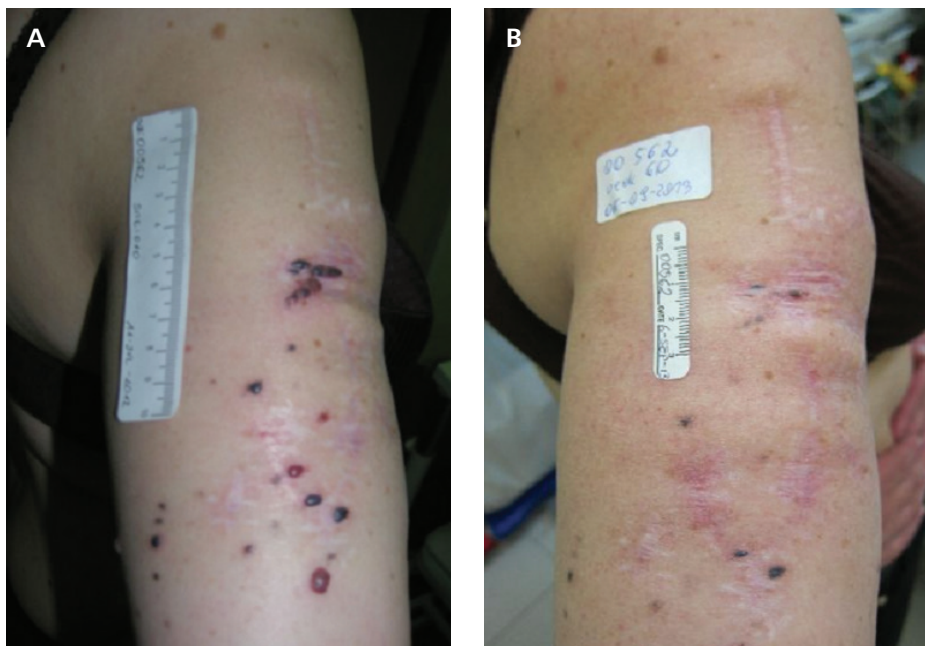
Pacjentka, lat 54, zgłosiła się do Centrum Onkologii — Instytutu w Warszawie z powodu zmiany guzowatej w pachwinie lewej. W dniu 27.08.2013 roku wycięto guz oraz wykonano limfadenektomię pachwinową prawą. Wynik histopatologiczny wykazał przerzut czerniaka do jednego węzła chłonnego. W pozostałych wyciętych węzłach chłonnych nie znaleziono komórek przerzutowych. W badaniu fizykalnym nie odnaleziono ogniska pierwotnego choroby. W kontrolnej TK z dnia 15.01.2014 roku opisano wzmacniające się po podaniu kontrastu guzki w płucach. Ze względu na brak mutacji w kodonie



Rycina 3. Po zakończeniu leczenia w ramach badania klinicznego z immunoterapią anti-MAGE-A3 wymiar zmiany targetowej wynosił 18 mm, zmiany nietargetowe powiększyły się



Rycina 4. Wysypka grudkowa w trakcie leczenia ipilimumabem



Rycina 5. Efekt terapeutyczny obserwowany po zastosowaniu ipilimumabu. Zmiany *in-transit* przed rozpoczęciem leczenia ipilimumabem (A) i po podaniu 3. dawki leku (B)

V600 genu *BRAF* pacjentkę zakwalifikowano do leczenia chemioterapią według schematu CVD (cisplatyna, winblastyna, dakarbazyna) podawaną w cyklach 1 raz na tydzień. W badaniu przedmiotowym zaobserwowano wyjściowo obrzęk limfatyczny kończyny dolnej lewej oraz wznówę miejscową w pachwinie lewej wielkości około 10 cm. W kolejnej TK z dnia 01.04.2014 roku opisano znaczne zmniejszenie masy guzowej w obrębie mięśnia przywodziciela długiego, mięśnia krawieckiego i mięśnia smukłego (17 × 17,5 mm w przekroju poprzecznym; w badaniu poprzednim 45 × 38 mm). Opisano również zmniejszenie się zmian przerzutowych w płucach. Wobec tego kontynuowano leczenie według schematu CVD 1 raz w tygodniu do czasu progresji zmian płucach uwidocznionej w kolejnym badaniu obrazowym. U pacjentki stosowano powyższe leczenie około 4 miesiące. Następnie chorą włączono do programu lekowego dla rozsianego czerniaka skóry i błon śluzowych w sierpniu 2014 roku. Otrzymała ipilimumab w dawce 3 mg/kg masy ciała.

Po około tygodniu po 3. dawce leku wystąpiła wysypka grudkowa obejmująca całe ciało — najmniej nasilona na tułowiu i twarzy, bez gorączki, bez świądu, zastosowano leczenie antyhistaminowe (stopień 3. wg CTC, ryc. 6). Po 4. dawce leku również wystąpiła wysypka, lecz o mniejszym nasileniu. Zastosowano prednizon w dawce 10 mg raz dziennie do czasu ustąpienia objawów.

W 12. tygodniu leczenia wykonano kontrolną TK, w której uwidoczniono nowe ognisko o charakterze przerzutowym w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), zwiększenie ognisk guzkowych oraz zmian węzłowych

w płucach. Pojawiły się nowe pakiety węzłowe w jamie brzusznej oraz miednicy mniejszej. Powiększeniu uległ pakiet węzłowy w lewej pachwinie. Pacjentkę zakwalifikowano do radioterapii paliatywnej na obszar OUN — podano dawkę 5 × 4 Gy. Na kolejną wizytę kontrolną po 6 tygodniach chora dostarczyła kolejne badanie TK, w której opisano dalszy wzrost ognisk przerzutowych. Ze względu na zły stan ogólny pacjentki zakończono leczenie przyczynowe i skierowano do opieki hospicyjnej.

Przypadek nr 4

Mężczyzna, lat 31, zgłosił się na konsultacje do Centrum Onkologii — Instytutu w Warszawie 27.12.2009 roku z powodu potwierdzonego histopatologicznie przerzutu czerniaka w węzle chłonny pachwinowym. Nie zlokalizowano ogniska pierwotnego choroby. Podczas badania przedmiotowego zwracała jedynie uwagę 4 cm blizna na wewnętrznej powierzchni podudzia prawego — stan po wycięciu plamy soczewicowatej złośliwej (*lentigo maligna*) przed 8 laty. Pacjenta zakwalifikowano do limfadenektomii biodrowo-zasłonowej prawej oraz zastosowano uzupełniającą radioterapię na obszar pachwiny prawej do łącznej dawki 24 Gy w 3 frakcjach. W grudniu 2011 roku z powodu podejrzenia przerzutu *in-transit* w tkance podskórnej podudzia prawego wykonano resekcję zmiany i histopatologicznie potwierdzono komórki czerniaka. Od tego czasu pacjent kilkakrotnie był kwalifikowany do leczenia chirurgicznego tej okolicy z powodu na-



Rycina 6. Wysypka grudkowa w trakcie leczenia ipilimumabem

wracających przerzutów w tkance podskórnej. Przebył również radykalne napromienianie na obszar podudzia prawego do dawki 24 Gy. Choremu zaproponowano wykonanie izolowanej perfuzji kończynowej, jednak pacjent nie wyraził zgody na tę procedurę. Ze względu na stwierdzoną mutację w kodonie V600 *BRAF* pacjenta zakwalifikowano do leczenia wemurafenibem w dawce 2×960 mg (1920 mg/dobę) w ramach programu terapeutycznego NFZ.

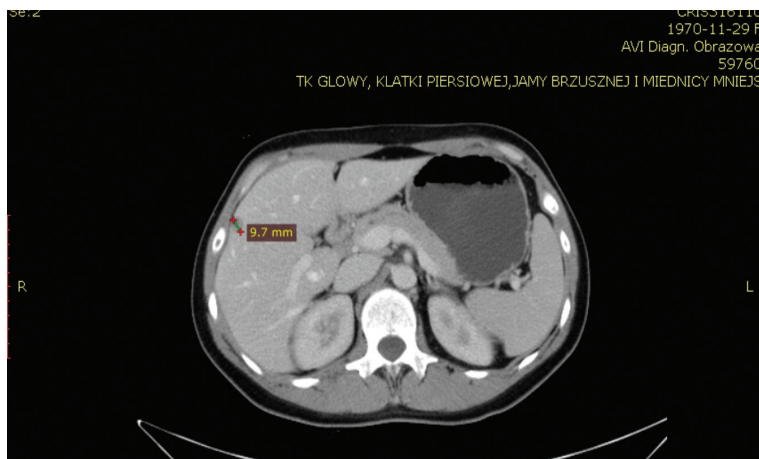
W badaniu TK z dnia 06.08.2013 roku (przed rozpoczęciem leczenia) opisano kilkanaście nieprawidłowych ognisk w tkance podskórnej prawej kończyny dolnej — dwa największe ogniska mierzyły 20×14 mm i 20×9 mm. W trakcie przyjmowania wemurafenibu obserwowano stopniowe zmniejszenie się zmian przerzutowych — do 10×4 mm i 11×1 mm. W dniu 29.08.2014 roku zakończono leczenie wemurafenibem z powodu progresji choroby nowotworowej w badaniu TK (uwidoczniono nową zmianę w obrębie podudzia prawego). Rozpoczęto leczenie II rzutu w ramach programu terapeutycznego NFZ. Włączono ipilimumab w dawce 3 mg/kg masy ciała. W trakcie kuracji nie wystąpiły istotne działania niepożądane. W 12. tygodniu leczenia pacjent zgłosił się do Poradni Onkologicznej w celu kontroli. W dostarczonej kontrolnej TK wykonanej po zakończonym leczeniu oraz w badaniu klinicznym stwierdzono częściową remisję choroby. Pacjent do dnia dzisiejszego pozostaje pod kontrolą (styczeń 2015 r.) bez cech progresji choroby.

Przypadek nr 5

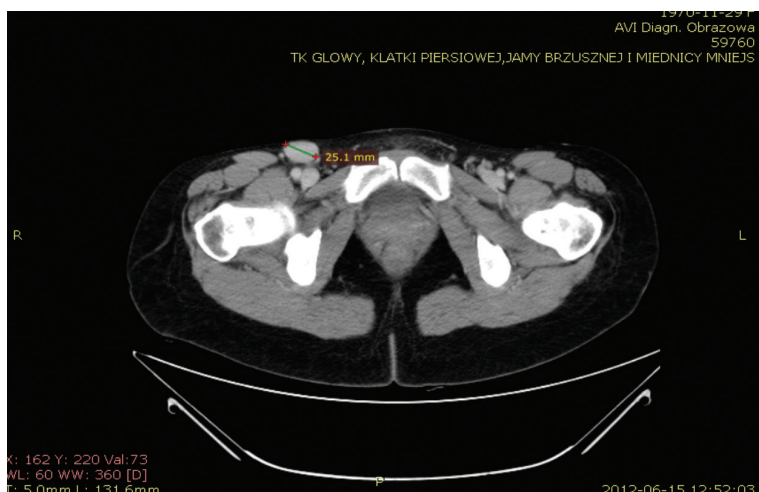
Pacjentka, lat 42, zgłosiła się do Centrum Onkologii — Instytutu w dniu 14.05.2012 roku z powodu podejrzanej zmiany skórnej na grzbiecie. Wykonano zabieg wycięcia zmiany, a wynik histopatologiczny potwierdził obecność czerniaka w stopniu pT4b. W badaniu TK wykazano obecność zmian przerzutowych w płucach i wątrobie (ryc. 7). W badaniu przedmiotowym stwierdzano powiększone węzły chłonne w obu pachwinach (ryc. 8).

W związku z powyższym pacjentkę zdyskwalifikowano z biopsji węzła wartowniczego i rozpoczęto leczenie ipilimumabem. Po 2. dawce leku zaobserwowano obniżenie stężenia tyreotropiny (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) (w stopniu toksyczności 1. wg CTC) przy prawidłowym stężeniu fT3 i fT4. Po 3. dawce nadal utrzymywało się obniżone stężenie TSH, natomiast pacjentka nie zgłaszała żadnych objawów. W wykonanym badaniu ultrasonograficznym tarczycy nie stwierdzano zmian patologicznych. Zdecydowano o podaniu 4. (ostatniej) dawki leku. Po kilku dniach pacjentka zgłosiła się do szpitala z powodu nasilającej się biegunki (w stopniu 2. wg CTC), która ustąpiła samoistnie, bez leczenia. Ponadto w badania laboratoryjnych była obecna niewielka, przemijająca toksyczność wątrobowa (stopień 1. wg CTC).

W 12. tygodniu leczenia u pacjentki wykonano kontrolną TK, w której w wątrobie nie uwidoczniono zmian ogniskowych (całkowita remisja zmian), w płucach obraz



Rycina 7. W wątrobie obecne 4 hipodensyjne zmiany przerzutowe — największe mierzalne ognisko o wymiarach 11 × 10 mm, kolejne 3 ogniska o wymiarach do 8 × 5 mm



Rycina 8. W prawej pachwinie stwierdzano powiększone węzły chłonne o wymiarach 27 × 17 mm i 10 × 9 mm, w lewej pachwinie o wymiarach 30 × 13 mm

zmian był stabilny, węzły chłonne pachwinowe stabilne w porównaniu z badaniem wykonanym przed rozpoczęciem leczenia (ryc. 9, 10).

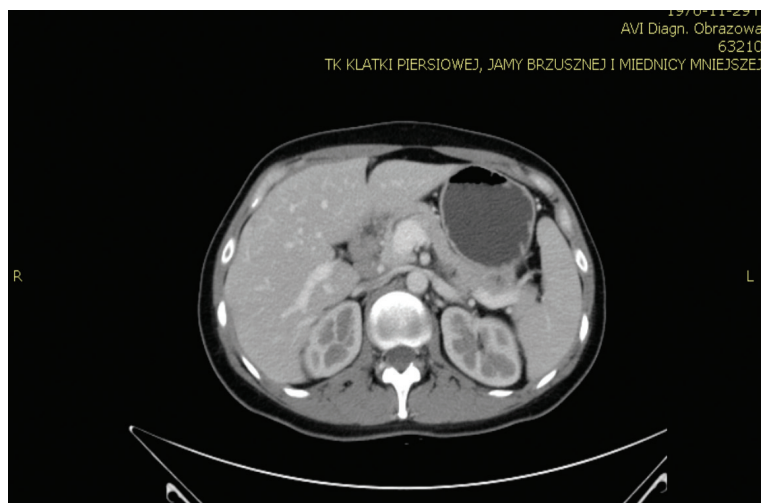
Pacjentka do dnia dzisiejszego pozostaje pod opieką poradni, bez cech progresji choroby w 15-miesięcznym okresie obserwacji.

Przypadek nr 6

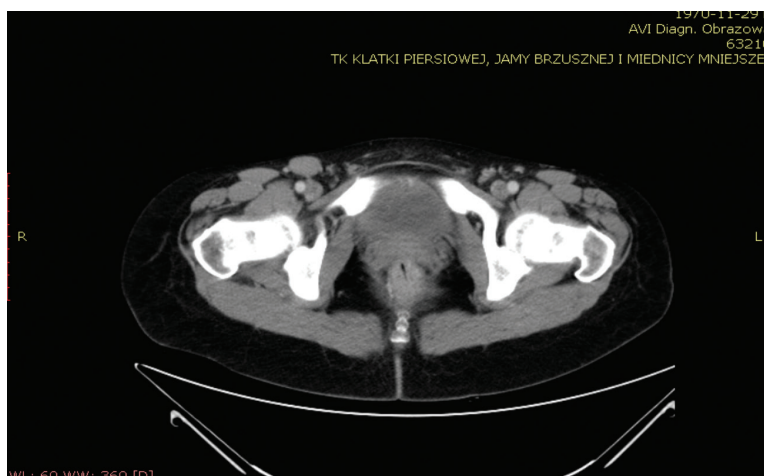
Kobieta, lat 61, w 2004 roku zgłosiła się do chirurga w celu wycięcia podejrzanego znamienia skórniego o wymiarach 1,7 × 1 × 5 cm o powierzchni guzowatej w obrębie podudzia prawego. Mikroskopowo z resektowanej zmiany rozpoznano wielogniskowego czerniaka pT2b. Od 2010 roku kilkakrotnie wykonywano resekcje w tej okolicy z powodu wznowy miejscowej. W 2013 roku

zdiagnozowano przerzut w obrębie tkanek miękkich piersi lewej, który usunięto chirurgicznie. Następnie w wykonanych badaniach obrazowych potwierdzono rozsiew choroby do węzłów chłonnych pachowych lewych oraz płuc. Pacjentkę zakwalifikowano do paliatywnej radioterapii na obszar pachy, ponieważ zgłaszała silne dolegliwości bólowe tej okolicy oraz pojawił się obrzęk w obrębie kończyny górnej lewej. Łącznie otrzymała napromienianie paliatywne fotonami X 6Mev na obszar zmian w obrębie pachy i piersi lewej do łącznej dawki 24 Gy.

Ze względu na brak mutacji *BRAF* pacjentce wykonano badanie na obecność mutacji *NRAS* (wynik pozytywny) i zaproponowano udział w badaniu klinicznym z inhibitorem MEK. W trakcie kwalifikacji wykonano badania obrazowe, w których stwierdzono przerzuty do OUN, co dyskwalifikowało pacjentkę z udziału w protokole. Zastosowano leczenie przeciwozręko-



Rycina 9. Badanie tomografii komputerowej z dnia 21.09.2013 roku. Opisywane wyjściowo zmiany ogniskowe w wątrobie niemierzalne w badaniu kontrolnym po leczeniu ipilimumabem



Rycina 10. Badanie tomografii komputerowej z dnia 21.09.2013 roku. W prawej pachwinie utrzymują się powiększone węzły chłonne o wymiarach 27×17 mm i 10×9 mm (stabilne), w lewej pachwinie o wymiarach 15×8 mm — zmniejszenie zmian

we oraz napromienianie na obszar OUN do łącznej dawki 20 Gy. Po leczeniu zaobserwowano zmniejszenie się zmian przerzutowych w obrębie mózgowia (w wykonanym badaniu TK z lipca 2014 r.). Pacjentka pozostawała w dobrym stanie ogólnym, bez objawów choroby, dlatego podjęto leczenie systemowe według schematu CVD (winblastyna, dakarbazyna, cisplatyna) w schematach 1-dniowych co 7 dni. Po 2 miesiącach terapii w wykonanym kontrolnym badaniu TK w OUN nie uwidoczniło żadnych zmian ogniskowych, natomiast pojawiła się nowa zmiana ogniskowa w płucach. Pacjentkę zakwalifikowano do leczenia ipilimumabem w dawce 3 mg/kg masy ciała w ramach programu terapeutycznego NFZ. Otrzymała ona łącznie 4 dawki leku, po których nie obserwowano działań niepożądanych. W 12. tygodniu leczenia chora zgłosiła się do ambula-

torium w celu kontroli z aktualnym wynikiem badania TK, w którym zmiany w płucach były niemierzalne, natomiast w OUN opisano jedno ognisko wielkości 9 mm. Obecnie pacjentka jest w trakcie kwalifikacji do radioterapii stereotaktycznej na obszar pojedynczej zmiany w mózgowiu, w stanie sprawności 0 według *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG), bez dalszych cech progresji choroby.

Komentarz

Ipilimumab jest pierwszym lekiem w historii leczenia uogólnionego czerniaka, który istotnie wydłużył czas przeżycia całkowitego chorych. Jest to rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne, w podklasie IgG1,

wiążące się z cząsteczką CTLA-4 (CD152) [1]. Wyniki badań klinicznych drugiej i trzeciej fazy doprowadziły do rejestracji leku w Stanach Zjednoczonych w marcu 2011 roku, a następnie w Europie (lipiec 2011 r.) [2, 3]. Obecnie w niektórych krajach Unii Europejskiej i w Stanach Zjednoczonych jest on zarejestrowany do leczenia chorych na nieresekcyjnego/przerzutowego czerniaka skóry w I linii leczenia w dawce 3 mg/kg w cyklach 3-tygodniowych, w 1., 4., 7. i 10. tygodniu leczenia. W Polsce od niedawna możliwe jest leczenie ipilimumabem (4 podania w dawce 3 mg/kg masy ciała) chorych na nieresekcyjnego/przerzutowego czerniaka skóry i błony śluzowej po niepowodzeniu jednej linii leczenia systemowego w ramach programu lekowego. W chwili rozpoczęcia terapii chorzy powinni być w stopniu sprawności 0 lub 1 według ECOG, z prawidłową funkcją szpiku, nerek i wątroby oraz z nieobecnymi istotnymi działaniami niepożądanymi poprzedniej terapii. W niniejszej pracy przedstawiono przykładowe przypadki chorych leczonych ipilimumabem w Centrum Onkologii — Instytucie w Warszawie.

Podstawą do rejestracji ipilimumabu były wyniki badania III fazy (MDX010-20) opublikowane w *New England Journal of Medicine* [2]. Zastosowanie tego leku w monoterapii w dawce 3 mg/kg masy ciała u chorych na zaawansowanego czerniaka pozwoliło na uzyskanie mediany przeżycia całkowitego wynoszącej 10 miesięcy, przy czym odsetek rocznych przeżyć wyniósł 46%, a 2-letnich 24%. Choć odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie ipilimumabem wynosi jedynie około 10%, u części chorych (20–25%) obserwuje się znaczące wydłużenie przeżycia całkowitego [4, 5]. Przedstawione w 2013 roku dane dotyczyły 1861 chorych leczonych w ramach 2 badań III fazy, 8 badań II fazy i 2 badań obserwacyjnych. Dodatkowo włączono 2965 chorych z Programu Rozszerzonego Dostępu (EAP, *Extensible Authentication Protocol*) [6]. Czas obserwacji wyniósł do 10 lat. Dane łączne z grupy 1861 chorych wskazują na medianę całkowitego przeżycia wynoszącą 11,4 miesiąca (zakres: 10,7–12,1 miesiąca) i odsetek 3-letnich przeżyć całkowitych równy 22% (95% CI: 20–24). Nieco dłuższe przeżycia uzyskano w grupie chorych na zaawansowane czerniaki bez wcześniejszego leczenia systemowego (mediana 13,5 miesiąca, odsetek 3-letnich przeżyć 26%) niż dla chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (mediana OS 10,7 miesiąca, odsetek 3-letnich przeżyć całkowitych 20%). Brak, jak dotąd, czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie ipilimumabem.

Ze względu na kinetykę odpowiedzi na leczenie korzyść z leczenia odnoszą chorzy po 3–4 miesiącach terapii — zastosowanie ipilimumabu możliwe jest tylko u chorych w dobrym stanie sprawności (ECOG 0–1) z niewielkimi objawami choroby i powolnym jej

przebiegiem [1, 7]. Z uwagi na odmienny mechanizm działania, rodzaj i czas trwania odpowiedzi należy stosować odrębne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie niż przy standardowym leczeniu przeciwnowotworowym. Pierwszej oceny skuteczności terapii dokonuje się najwcześniej w 12. tygodniu terapii oraz przy wykorzystaniu immunologicznych kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie (irRC, *immune-related response criteria*) [1].

Problemem w terapii ipilimumabem może być toksyczność leczenia. Działania niepożądane ipilimumabu mają podłoże immunologiczne (irAEs, *immune related adverse events*) i mogą wynikać z nadmiernej aktywacji układu odpornościowego. Łącznie w badaniach I–III fazy irAEs występowały u ponad 60% chorych, w tym u około 18% chorych były to ciężkie działania niepożądane w stopniu 3.–5. według CTC [8]. Działania niepożądane o typie immunologicznym najczęściej występują w pierwszych tygodniach leczenia i poprzedzają uzyskanie odpowiedzi na leczenie. Do najczęstszych należą zmiany skórne i zaburzenia ze strony układu pokarmowego (biegunka, zapalenie błony śluzowej jelita grubego). Rzadziej występują: zapalenie wątroby, endokrynopatie, neuropatie i zapalenie tęczówki/ciała rzęskowego [1, 9, 10]. Bardzo duże znaczenie ma szybkie rozpoznanie i zastosowanie odpowiedniego leczenia, gdyż pozwala to uniknąć poważnych następstw i powikłań związanych z irAEs. Obecnie rzadko (przy szybkim wdrożeniu odpowiednich algorytmów postępowania) występują poważne działania niepożądane mogące stanowić zagrożenie życia.

Piśmiennictwo

1. Rutkowski P. (red.) Złośliwe nowotwory skóry. Via Medica, Gdańsk 2014.
2. Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F. i wsp. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 711–723.
3. Robert C., Thomas L., Bondarenko I. i wsp. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 2517–2526.
4. Lebbe C., Weber J.S., Maio M. i wsp. Five-year survival rates for patients (pts) with metastatic melanoma (MM) treated with ipilimumab (ipi) in phase II trials. *Ann. Oncol.* 2012; 23 (supl. 9): 363–364.
5. Wolchok J.D., Weber J.S., Maio M. i wsp. Four-year survival rates for patients with metastatic melanoma who received ipilimumab in phase II clinical trials. *Ann. Oncol.* 2013; 24: 2174–2180.
6. Schadendorf D., Hodi F.S., Robert C. i wsp. Pooled Analysis of Long-term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Metastatic or Locally Advanced, Unresectable Melanoma. *ECC 2013. Abstract Number 24LBA.*
7. Świtaj T., Wysocki P., Wojtukiewicz M. i wsp. Ipilimumab — postępowanie w terapii chorych na zaawansowanego czerniaka. *Onkol. Prakt. Klin.* 2011; 7: 231–245.
8. Ibrahim R., Berman D., de Pril V. i wsp. Ipilimumab safety profile: summary of findings from completed trials in advanced melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: abstr. 8583.34.
9. Weber J. Ipilimumab: controversies in its development, utility and autoimmune adverse events. *Cancer Immunol. Immunother.* 2009; 58: 823–830.
10. Fecher L.A., Agarwala S.S., Hodi S.F. i wsp. Ipilimumab and its toxicities: a multidisciplinary approach. *The Oncologist* 2013; 18: 733–743.