

Anika Pękala, Małgorzata Ułańska, Maria Błasińska-Morawiec

Oddział Chorób Rozrostowych, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi

## Odpowiedź na leczenie ipilimumabem u pacjentki z rozpoznaniem uogólnionego czerniaka

A response to the ipilimumab treatment of a patient with a diagnosis of metastatic melanoma

### Adres do korespondencji:

lek. Anika Pękala  
Oddział Chorób Rozrostowych,  
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny  
im. M. Kopernika w Łodzi  
ul. Pabianicka 62, 93-513 Łódź  
Tel.: +48 (42) 689 54 71  
Faks: +48 (42) 689 54 72  
e-mail: anika@pekala.org.pl

### STRESZCZENIE

W ciągu ostatnich lat obserwuje się ogromny postęp w leczeniu zaawansowanych postaci czerniaka. Obecność przerzutów odległych wiąże się jednak ze złym rokowaniem. Szansę na długotrwałe przeżycie pacjentom z czerniakiem przerzutowym daje immuno-onkologia. Angażuje ona siłę układu immunologicznego do walki z komórkami nowotworowymi. Jednym z leków budzących ogromne nadzieje w leczeniu zaawansowanego czerniaka jest ipilimumab. W badaniach klinicznych z losowym doбором chorych udowodniono, że zastosowanie tego leku u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem po niepowodzeniu wcześniejszej terapii znacznie wydłuża przeżycie. Należy jednak pamiętać, że korzyść kliniczną z leczenia przeciwciałem anti-CTLA-4 odniesie tylko część pacjentów. Ponadto z uwagi na odmienną kinetykę odpowiedzi na immunoterapię ipilimumabem ważne jest, aby ocenę odpowiedzi na leczenie przeprowadzać przy użyciu zmodyfikowanych kryteriów immunologicznych (irRC). W pracy opisano przypadek 68-letniej chorej z rozpoznaniem czerniaka skóry w stadium rozsiewu, u której zastosowanie ipilimumabu spowodowało długotrwałą korzyść kliniczną.

**Słowa kluczowe:** czerniak, ipilimumab, leczenie, immunoterapia

### ABSTRACT

In the past years there has been a great progress in the treatment of advanced melanoma. Melanoma patients with distant metastases are still characterized by poor outcomes. Immunotherapeutic oncology gives a chance of long-term survival for patients with metastatic melanoma by engaging the strength of the immune system to fight the tumor cells. One of the drugs giving great hope in the treatment of advanced melanoma is ipilimumab. Randomized clinical trials demonstrated that the use of ipilimumab significantly prolongs overall survival of melanoma patients after the failure of previous systemic therapy. Although we need to remember that the clinical benefit of treatment with anti-CTLA-4 can only benefit a part of patients. Due to different kinetic responses to immunotherapy ipilimumab, it is important to assess the response to treatment carried out by modified immunological criteria (irRC). We describe the case of a 68-old year woman with a diagnosis of metastatic melanoma, in which the use of ipilimumab resulted in a long-term clinical benefit.

**Key words:** melanoma, ipilimumab, treatment, immunotherapy

Onkol. Prak. Klin. 2015; 11, supl. H: H1-H6

Onkologia w Praktyce Klinicznej  
2015, tom 11, supl. H, H1-H6  
Copyright © 2015 Via Medica  
ISSN 1734-3542  
www.opk.viamedica.pl

### Wprowadzenie

W 2012 roku w Polsce odnotowano 3083 nowych zachorowań na czerniaka, w tym 1390 wśród mężczyzn

i 1693 wśród kobiet. Jednocześnie liczba zgonów w 2012 roku z powodu tego nowotworu wyniosła 1302 (675 u mężczyzn i 627 u kobiet) [1, 2]. Czerniaki należą do nowotworów o największej dynamice wzrostu liczby

zachorowań w Polsce — w latach 1982–2002 zachorowalność na ten nowotwór wzrosła prawie 3-krotnie. Mediana wieku zachorowania jest podobna dla obu płci i wynosi około 50 lat [3]. Jednakże wzrastającej liczbie nowych zachorowań nadal towarzyszy złe rokowanie zaawansowanych postaci czerniaka i brak skutecznego leczenia. Mediana całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*) wśród chorych na czerniaki skóry w IV stopniu zaawansowania wynosi około 6–10 miesięcy, a 5-letnie przeżycia dotyczą mniej niż 10% chorych [2, 3].

Jednym z leków budzących ogromne nadzieje w leczeniu zaawansowanych postaci czerniaka jest ipilimumab — rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne w podklasie IgG1 skierowane przeciwko CTLA-4 (*cytotoxic T lymphocyte antigen 4*). Antygen 4 cytotoksycznych limfocytów T (CTLA-4) to podstawowy regulator aktywności limfocytów T — wygasza ich aktywację. Ipilimumab jako inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego CTLA-4 prowadzi do aktywacji i proliferacji limfocytów T, a tym samym podtrzymania odpowiedzi immunologicznej. Pośród aktywowanych limfocytów T znajdują się również te, które odpowiadają za eliminację komórek czerniaka [4, 5].

## Opis przypadku

U opisywanej pacjentki czerniaka skóry rozpoznano w listopadzie 2010 roku. Chorą operowano na oddziale chirurgii z powodu guzka zlokalizowanego w okolicy lewego nadobojczyka — przeprowadzono zabieg radykalnej resekcji guza. W badaniu histopatologicznym po zabiegu rozpoznano: *Melanoma malignum exulcerans cutis. Excisio completa. Maksymalna grubość nacieku nowotworu 0,15 cm, III stopień według Clarka, IM 2fp/10HPF pT2bNx*. W grudniu 2010 roku u chorej zradykalizowano wycięcie oraz przeprowadzono limfadenektomię pachową lewostronną, stwierdzając w 1 z 8 węzłów chłonnych ogniska przerzutowe.

Na przełomie lutego i marca 2011 roku pacjentkę poddano uzupełniającej radioterapii na obszar regionalnych węzłów chłonnych — otrzymała wówczas napromienienie do dawki całkowitej 45,0 Gy w 20 dawkach frakcyjnych. W kontrolnym badaniu tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) jamy brzusznej ze stycznia 2014 roku uwidoczniło zmianę guzową w segmencie drugim wątroby. Wykonano biopsję aspiracyjną cienkoigłową, stwierdzając: *Cellulae neoplasticarum malignae probabiliter melanomatosae*. Zmianę uznano za resekcyjną. W lutym 2014 roku przeprowadzono zabieg laparoskopowego usunięcia segmentu III i II wątroby. W marcu 2014 roku u chorej wykryto mutację w obrębie kodonu pV600 genu *BRAF*. W maju 2014 roku w kontrolnych badaniach CT klatki piersiowej i jamy brzusznej stwierdzono progresję choroby pod postacią

powiększonych węzłów chłonnych śródpiersia i wnęk płucnych oraz ogniska przerzutowe w śledzionie. Pacjentkę zakwalifikowano do terapii z wykorzystaniem inhibitora kinazy *BRAF*. Po wykonaniu wymaganych programem lekowym badań chora otrzymała 1. kurs wemurafenibu w dawce należytnej 960 mg 2 razy na dobę. W 2. miesiącu leczenia wemurafenibem (lipiec 2014) u pacjentki wystąpiła drobnogrudkowa wysypka w stopniu 2. z towarzyszącą nadwrażliwością na światło słoneczne na skórze twarzy, pleców, klatki piersiowej i kończyn górnych oraz uporczywym świądem całego ciała. Z tego powodu chora nie przyjmowała leku przez 7 dni. Po ustąpieniu świądu i rumienia oraz złagodzeniu pozostałych objawów skórnych do stopnia 1. wznowiono podawanie wemurafenibu w dawce 720 mg 2 razy na dobę.

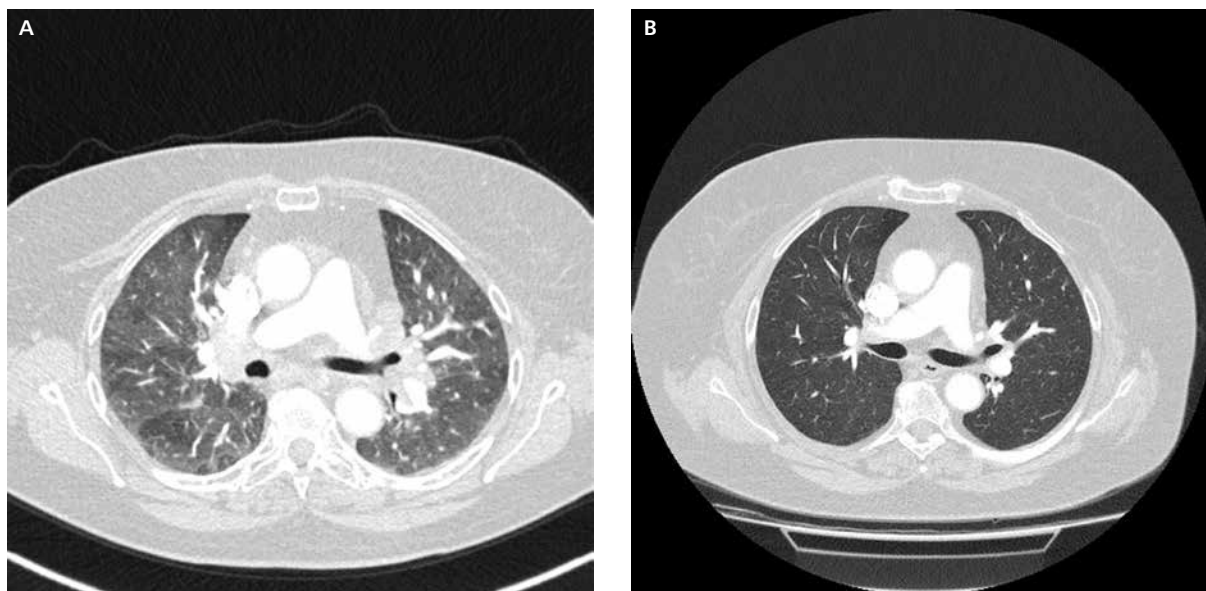
W badaniach obrazowych (CT) powtórzonych w sierpniu 2014 roku stwierdzono progresję choroby pod postacią licznych zmian przerzutowych w prawym płacie wątroby. W CT klatki piersiowej opisano wówczas całkowitą regresję zmian węzłowych śródpiersia i wnęk płucnych.

W związku z niepowodzeniem terapii pierwszego rzutu we wrześniu 2014 roku pacjentka rozpoczęła leczenie ipilimumabem w ramach programu terapeutycznego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Decyzję o rozpoczęciu leczenia podjęto, mając na względzie dobry stan sprawności pacjentki, brak objawów towarzyszących, brak wywiadu w kierunku współistnienia innych chorób o podłożu autoimmunologicznym. Pierwszą dawkę ipilimumabu chora otrzymała w Centrum Onkologii w Bydgoszczy, kolejne na Oddziale Chorób Rozrostowych Wojewódzkiego Szpitala Onkologicznego im. Mikołaja Kopernika w Łodzi. Pacjentce podawano lek w dawce 3 mg/kg mc., co 3 tygodnie (w 1., 4., 7. i 10. tygodniu leczenia). Ostatnią, 4. dawkę podano w listopadzie 2014 roku. Tolerancja leczenia była dobra, nie obserwowano żadnych powikłań immunoterapii.

W CT klatki piersiowej wykonanej w 12. tygodniu po rozpoczęciu leczenia ipilimumabem stwierdzono wyraźną progresję zmian węzłowych w śródpiersiu i wnękach płucnych. W CT jamy brzusznej opisano natomiast całkowitą remisję zmian przerzutowych w wątrobie, odpowiedź ta utrzymywała się także w kolejnych badaniach; ognisko w śledzionie uznano za stabilne (ryc. 1). W kolejnym badaniu CT klatki piersiowej wykonanym w 16. tygodniu leczenia ipilimumabem zmiany węzłowe uległy zmniejszeniu, zaś w 24. spełniły kryteria całkowitej odpowiedzi immunologicznej na zastosowaną immunoterapię. Po początkowym wzroście wymiarów zmian węzłowych w śródpiersiu i wnękach płucnych doszło do późnej odpowiedzi na leczenie, choć w pierwszym momencie ich powiększenie nasuwało obawy o progresję choroby nowotworowej. W ostatnich badaniach radiagnostycznych wykonanych we wrześniu 2015 roku opisano: zmiany



**Rycina 1.** Odpowiedź na leczenie ipilimumabem — całkowita regresja zmian przerzutowych w wątrobie (tomografia komputerowa jamy brzusznej). **A.** Przed rozpoczęciem leczenia ipilimumabem (sierpień 2014) — zmiany przerzutowe w wątrobie wielkości do 16 mm; **B.** Po 12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia ipilimumabem (grudzień 2014) — całkowita regresja zmian przerzutowych w wątrobie; **C.** Badanie kontrolne po zakończeniu leczenia ipilimumabem (wrzesień 2015) — utrzymywanie się całkowitej regresji zmian przerzutowych w wątrobie



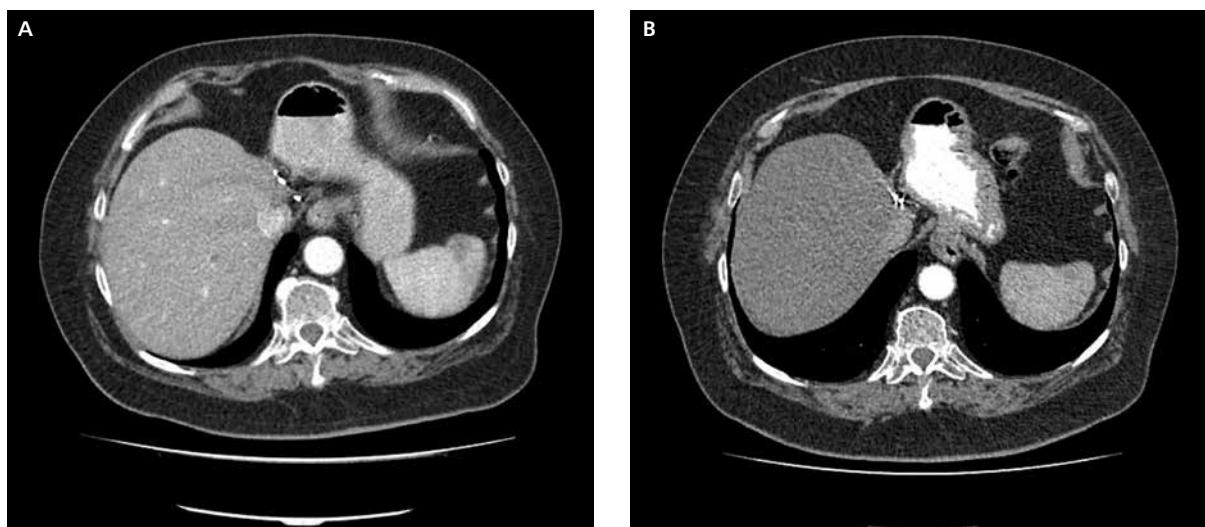
**Rycina 2.** Opóźniona odpowiedź na leczenie ipilimumabem (tomografia komputerowa klatki piersiowej). **A.** Po 12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia ipilimumabem (grudzień 2014) — pakiet powiększonych węzłów chłonnych prawej wnęki płucnej wielkości 38 × 26 mm; **B.** Badanie radiagnostyczne wykonane 11 miesięcy po zakończeniu leczenia ipilimumabem (wrzesień 2015) — węzły chłonne prawej wnęki płucnej wielkości do 10 mm w osi krótkiej

węzłowe w klatce piersiowej do 10 mm w osi krótkiej, utrzymującą się całkowitą remisję zmian przerzutowych w wątrobie oraz regresję zmiany przerzutowej w śledzionie (ryc. 2, 3). Dynamikę odpowiedzi na leczenie ipilimumabem u opisywanej chorej przedstawiono w tabeli 1 (na podstawie wykonywanych badań radiagnostycznych — CT klatki piersiowej i CT jamy brzusznej).

Obecnie pacjentka pozostaje pod obserwacją Poradni Onkologii Ogólnej, minęło 11 miesięcy od zakończenia immunoterapii ipilimumabem. Stan ogólny chorej ocenia się jako dobry.

## Omówienie

Ipilimumab jest pierwszym zarejestrowanym lekiem stosowanym w przypadku rozpoznania zaawansowanych postaci czerniaka, który w istotny sposób wydłużył całkowity czas przeżycia chorych. W badaniu rejestracyjnym III fazy (MDX010-20) z zastosowaniem tego leku u pacjentów chorych na zaawansowanego (nieresekcyjnego lub przerzutowego) czerniaka po wcześniejszym leczeniu wykazano, że mediana OS wyniosła 10,1 miesiąca w przypadku monoterapii ipilimumabem i 10 miesięcy



**Rycina 3.** Odpowiedź na leczenie ipilimumabem — częściowa remisja zmiany przerzutowej w śledzionie (tomografia komputerowa jamy brzusznej). **A.** Przed rozpoczęciem leczenia ipilimumabem (sierpień 2014) — zmiana przerzutowa w śledzionie średnicy 20 mm; **B.** Badanie radiagnostyczne wykonane 11 miesięcy po zakończeniu leczenia ipilimumabem (wrzesień 2015) — zmiana przerzutowa w śledzionie średnicy 7 mm

**Tabela 1.** Odpowiedź na leczenie ipilimumabem u opisywanej chorej

| Etapy leczenia                                                        | CT klatki piersiowej<br>— zmiany węzłowe                                               | CT jamy brzusznej<br>— zmiany w wątrobie i śledzionie                                          |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Przed leczeniem (sierpień 2014)                                       | Węzły chłonne prawej wnęki płucnej do 10 mm w osi krótkiej                             | Wątroba: zmiany przerzutowe wielkości do 16 mm<br>Śledziona: zmiana przerzutowa średnicy 20 mm |
| Po 12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia ipilimumabem (grudzień 2014) | irPD (pakiet powiększonych węzłów chłonnych prawej wnęki płucnej wielkości 38 × 26 mm) | Wątroba: irCR<br>Śledziona: irSD                                                               |
| Po 16 tygodniach od rozpoczęcia leczenia ipilimumabem (styczeń 2015)  | irPR (pakiet powiększonych węzłów chłonnych prawej wnęki płucnej wielkości 19 × 12 mm) | Nie wykonano                                                                                   |
| Po 24 tygodniach od rozpoczęcia leczenia ipilimumabem (luty 2015)     | irCR (węzły chłonne prawej wnęki płucnej do 10 mm w osi krótkiej)                      | Wątroba: irCR<br>Śledziona: irSD                                                               |
| 7 miesięcy po zakończeniu leczenia ipilimumabem (koniec maja 2015)    | irCR                                                                                   | Wątroba: irCR<br>Śledziona: irSD                                                               |
| 11 miesięcy po zakończeniu leczenia ipilimumabem (wrzesień 2015)      | irCR                                                                                   | Wątroba: irCR<br>Śledziona: irPR (7 mm)                                                        |

CT (computed tomography) — tomografia komputerowa; irCR (*immune-related complete response*) — całkowita remisja immunologiczna; irPR (*immune-related partial response*) — częściowa remisja immunologiczna; irSD (*immune-related stable disease*) — stabilizacja immunologiczna choroby; irPD (*immune-related progressive disease*) — progresja immunologiczna choroby

w skojarzeniu ze szczepionką peptydową gp100. W badaniu CA 184-024 (również badanie III fazy) mediana OS w grupie pacjentów otrzymujących w I linii leczenia ipilimumab z dakarbazyną wyniosła 11,2 miesiąca [6, 7]. Choć odsetek obiektywnych odpowiedzi (OR, *objective response*) na leczenie ipilimumabem jest niewielki (wynosi ok. 10%), u części pacjentów (20–25%) notuje się

znaczące wydłużenie przeżycia, przy czym po 4 latach obserwuje się *plateau* krzywych przeżyć [7, 8].

Ipilimumab zarezerwowany jest do stosowania u pacjentów chorych na zaawansowanego czerniaka o małej dynamice przebiegu choroby, którzy są w dobrym stanie sprawności, z minimalnymi objawami towarzyszącymi, bez wywiadu wskazującego na współwystępowanie

Tabela 2. Kryteria odpowiedzi immunologicznej na leczenie ipilimumabem (irRC) [6, 8, 11]

**KRYTERIA ODPOWIEDZI IMMUNOLOGICZNEJ (irRC)**

| Kategoria odpowiedzi | Ocena sumy wymiarów zmian                                                                                                                                                                     |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| irCR                 | Całkowite ustąpienie wszystkich zmian (zarówno mierzalnych, jak i niemierzalnych oraz brak nowych zmian) potwierdzone przez powtórzną ocenę wykonaną w odstępie przynajmniej 4 tygodni        |
| irPR                 | Zmniejszenie łącznej masy zmian nowotworowych* o przynajmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowych potwierdzone przez powtórzną ocenę wykonaną w odstępie przynajmniej 4 tygodni            |
| irSD                 | Nieobecność kryteriów irCR lub irPR oraz nieobecność irPD                                                                                                                                     |
| irPD                 | Zwiększenie łącznej masy zmian nowotworowych* o więcej niż 25% względem nadir (minimalnej zarejestrowanej sumy) potwierdzone przez powtórzną ocenę wykonaną w odstępie przynajmniej 4 tygodni |

\*Łączna masa zmian nowotworowych = suma wymiarów zmian głównych + suma wymiarów nowych, mierzalnych zmian; irCR (*immune-related complete response*) — całkowita remisja immunologiczna; irPR (*immune-related partial response*) — częściowa remisja immunologiczna; irSD (*immune-related stable disease*) — stabilizacja immunologiczna; irPD (*immune-related progressive disease*) — progresja immunologiczna

innych schorzeń o podłożu autoimmunologicznym. Wynika to ze specyficznej kinetyki i czasu trwania odpowiedzi na lek [3]. We wspomnianym wyżej badaniu MDX010-20 z zastosowaniem ipilimumabu wykazano, że terapia przeciwciałem anty CTLA-4 rzadko wiąże się z wystąpieniem szybkich odpowiedzi. U wielu pacjentów dochodzi do niekonwencjonalnych, opóźnionych odpowiedzi na leczenie, często za to długo trwających. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie w powyższym badaniu wyniosła 3,2 miesiąca [8, 9]. W przeprowadzonej analizie zbiorczej 5 badań dotyczących immunoterapii ipilimumabem pacjentów z czerniakiem w III lub IV stopniu zaawansowania wykazano, że spośród 41 pacjentów u 28 po 12. tygodniu immunoterapii obserwowano OR [8, 10]. Dlatego też ocena odpowiedzi na immunoterapię ipilimumabem powinna zostać przeprowadzona dopiero po zakończeniu leczenia, a więc po co najmniej 12 tygodniach od rozpoczęcia podawania leku [4, 9].

W badaniach klinicznych z zastosowaniem ipilimumabu wyróżniono 4 specyficzne mechanizmy odpowiedzi na leczenie:

- odpowiedź konwencjonalną;
- powolne, równomierne zmniejszanie się masy nowotworu;
- późną odpowiedź po początkowym wzroście całkowitej objętości guza;
- pojawienie się nowych zmian chorobowych z następczą remisją zarówno nowych, jak i wyjściowych mas nowotworowych [2, 11].

Z uwagi na tę odmienną kinetykę odpowiedzi na immunoterapię ipilimumabem ważne jest, aby ocenę odpowiedzi na leczenie przeprowadzać przy użyciu zmodyfikowanych kryteriów immunologicznych (irRC, *immune-related response criteria*) (tab. 2) [11]. Są one nadal przedmiotem wielu dyskusji, wciąż trwają prace nad ich udoskonaleniem [2].

## Podsumowanie

W zaleceniach *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) z 2015 roku dotyczących leczenia pacjentów z przerzutowym czerniakiem rekomenduje się między innymi leczenie systemowe z zastosowaniem immunoterapii, w tym ipilimumabu [12]. Mechanizm działania leku ma szczególny charakter. Oceniając efekt terapii z jego zastosowaniem, należy wykazać się szczególną cierpliwością, by zbyt wcześnie nie przerwać leczenia [2]. Należy również pamiętać o możliwości wystąpienia we wczesnym okresie terapii zjawiska paradoksalnej progresji związanej z naciekaniem komórek aktywnych immunologicznie [3]. Dlatego też odpowiedź na leczenie ipilimumabem powinno się oceniać najwcześniej po 12 tygodniach od rozpoczęcia immunoterapii, a jeżeli pacjent został wstępnie sklasyfikowany jako chory z progresją choroby, to progresję tę należy potwierdzić w kolejnym badaniu radiagnostycznym, wykonanym w odstępie co najmniej 4 tygodni. Główny mechanizm działania przekładający się na poprawę OS wśród chorych leczonych ipilimumabem wiąże się z występowaniem długotrwałych stabilizacji choroby [6].

Opisany przypadek jest przykładem skuteczności ipilimumabu i długotrwałej odpowiedzi na leczenie u pacjentki z rozpoznaniem przerzutowego czerniaka. Jednocześnie dynamika odpowiedzi na zastosowaną immunoterapię u przedstawionej chorej doskonale odzwierciedla specyficzną kinetykę działania ipilimumabu.

## Piśmiennictwo

1. Didkowska J., Wojciechowska U. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty> (dostęp 10.2015).
2. Mackiewicz J., Siemiątkowski M., Sciborski C., Krzemieniecki K. Nowe strategie leczenia zaawansowanego czerniaka: analiza danych

- klinicznych dla zarejestrowanych w Polsce wskazań. Onk. Prak. Klin. 2014; 10: 336–343.
3. Rutkowski P., Wysocki P.J., Nowecki Z.I. i wsp. Czerniaki skóry — zasady postępowania. Onkol. Prak. Klin. 2012; 8: 219–233.
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Yervoy (ipilimumab). [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002213/WC500109299.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf) (dostęp 10.2015).
5. Fong L., Small E.J. Anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 antibody: The first in an emerging class of immunomodulatory antibodies for cancer treatment. J. Clin. Oncol. 2008; 26: 5275–5283.
6. Rutkowski P. (red.). Złośliwe nowotwory skóry. Wydanie 2. Via Medica, Gdańsk 2014.
7. Kozak K., Świtaj T., Rutkowski P. Ipilimumab. Via Medica, Gdańsk 2014.
8. Świtaj T., Wysocki P., Wojtukiewicz M. i wsp. Ipilimumab — postęp w terapii chorych na zaawansowanego czerniaka. Onkol. Prak. Klin. 2011; 7: 231–245.
9. 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.
10. Hamid O., Urba W.J., Yellin M. i wsp. Kinetics of response to ipilimumab (MDX-010) in patients with stage III/IV melanoma. J. Clin. Oncol. 2007 (supl. 25): abstract 8525.
11. Wolchok J.D., Hoos A., O'Day S.J. i wsp. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. Clin. Cancer. Res. 2009; 15: 7412–7420.
12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma v. 3.2015. [www.nccn.org](http://www.nccn.org) (dostęp 10.2015).