

## Komentarz

**Piotr Rutkowski**

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

# Ipilimumab w leczeniu zaawansowanych czerniaków — komentarz do opisów przypadków

Onkol. Prak. Klin. 2015; 11, supl. H: 11–13

W Polsce ponad 1000 osób rocznie umiera z powodu zaawansowanego czerniaka skóry, mimo że jest to nowotwór łatwy do zdiagnozowania i wyleczenia (głównie za pomocą metod chirurgicznych), o ile zostanie wykryty we wczesnym stadium. W przypadku powstania przerzutów niestety większości chorych nie udaje się wyleczyć. Ostatnie lata przynoszą poprawę tych statystyk. W 2015 roku potwierdzono, że kierunek prowadzonych badań był słuszny i obecnie przeżycia 2-letnie w przerzutowych czerniakach sięgają już 50%. Przełomowe w leczeniu uogólnionych czerniaków są ostatnie 4 lata, co wiąże się z rozwojem zarówno leczenia ukierunkowanego molekularnie, jak i immunoterapii [1]. Nowe terapie wprowadzone do codziennej praktyki klinicznej sprawiły, że obecnie sposób postępowania w przypadku stwierdzenia nieresekcyjnego, przerzutowego czerniaka skóry ma niewiele wspólnego z praktyką kliniczną sprzed 5 lat. W ostatnich 4 latach w Europie zarejestrowano ipilimumab, wemurafenib, dabrafenib, trametynib, niwolumab i pembrolizumab [1–7].

Pierwszą metodą o udowodnionej skuteczności w leczeniu zaawansowanych czerniaków jest immunoterapia nieswoista — w Polsce za pomocą przeciwciała monoklonalnego anty-CTLA4 (*anti-cytotoxic T lymphocyte antigen 4*) — ipilimumabu w II linii w ramach programu lekowego [2, 3, 5], hamującego ogólnoustrojowe mechanizmy immunosupresji w celu indukcji odpowiedzi przeciwnowotworowej, zarejestrowanego w 2011 roku do leczenia chorych na przerzutowe czerniaki po niepo-

wodzeniu wcześniejszej terapii. W badaniach wykazano znamienne wydłużenie przeżyć całkowitych (OS, *overall survival*) po zastosowaniu ipilimumabu (Yervoy) przy jednocześnie niewielkim odsetku odpowiedzi. W przeciwieństwie do innych leków odsetek odpowiedzi objektywnych na leczenie jest jednak niewielki (ok. 10%), ale u około 25% chorych dochodzi do długoletnich przeżyć nieobserwowanych nigdy wcześniej u chorych na zaawansowanego czerniaka. Takie 2 przypadki chorych przedstawiono w niniejszym suplemencie. Wyniki analiz (obejmujących dane ponad 4000 chorych) wskazują, że około 20% pacjentów leczonych tym przeciwciałem żyje nawet 10 lat. Do chwili obecnej terapii ipilimumabem zostało poddanych około 20 000 ludzi na całym świecie. Z uwagi na nietypową kinetykę odpowiedzi na leczenie, która może wystąpić nawet po początkowej progresji, skuteczność leku ocenia się przy wykorzystaniu immunologicznych kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie [8]. Z kolei odmienny profil toksyczności ipilimumabu związany z reakcją autoimmunologiczną wymaga znajomości algorytmu postępowania w przypadku wystąpienia powikłań o podłożu immunologicznym.

Przeprowadzono 2 badania III fazy z zastosowaniem ipilimumabu u chorych na zaawansowane czerniaki. W badaniu rejestracyjnym MDX010-20 676 chorych, wcześniej leczonych z powodu nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka, poddano randomizacji w proporcji 3:1:1 do grup: otrzymującej ipilimumab ze szczepionką peptydową gp100, ipilimumab w monote-

rapii lub gp100. Do badania włączono jedynie chorych z HLA-A\*0201 z uwagi na mechanizm działania białka gp100. Lek w dawce 3 mg/kg mc. i/lub gp100 stosowano w 4 podaniach, co 3 tygodnie. W przeciwieństwie do badań II fazy nie stosowano leczenia podtrzymującego. W przypadku progresji choroby u chorych ze stabilizacją choroby (SD, *stable disease*) utrzymującą się przez minimum 3 miesiące po zakończonym leczeniu lub u pacjentów, u których uzyskano wcześniej całkowitą (CR, *complete remission*) lub częściową remisję (PR, *partial remission*), możliwe było leczenie reindukcyjne. Mediana OS u chorych leczonych ipilimumabem wyniosła 10,1 miesiąca w przypadku monoterapii [95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 8,0–13,8] i 10,0 miesiąca w przypadku skojarzeniu z gp100 (95% CI 8,5–11,5). Była ona znamienne wyższa niż u chorych leczonych gp100 w monoterapii, mediana OS w tej grupie pacjentów wyniosła 6,4 miesiąca (95% CI 5,5–8,7). Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (PR i CR) był najwyższy w grupie chorych leczonych ipilimumabem w monoterapii i wyniósł 11%. Korzyść kliniczną (CR, PR, SD) w tej grupie odniosło 28,5% badanych. Odsetek rocznych przeżyć u pacjentów leczonych ipilimumabem wyniósł 46% (w grupie kontrolnej 25%), a przeżyć 2-letnich — 24% (14% w grupie kontrolnej) [2].

W wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym CA 184-024 z podwójnie ślełą próbą oceniano skuteczność skojarzenia ipilimumabu z dakarbazyną u chorych na uogólnionego czerniaka w I linii leczenia — 502 chorych przydzielono losowo w stosunku 1:1 do grupy chorych otrzymujących ipilimumab (10 mg/kg mc.) z dakarbazyną — DTIC (850 mg/m<sup>2</sup>) lub grupy z dakarbazyną (850 mg/m<sup>2</sup>) i placebo (ramię kontrolne).

Ipilimumab podawano co 3 tygodnie, w przypadku odpowiedzi na leczenie lub SD stwierdzonej w 24. tygodniu terapii możliwe było leczenie podtrzymujące. Przeżycie całkowite było znamienne dłuższe w ramieniu DTIC z ipilimumabem (11 miesięcy; 95% CI 9,4–13,6) niż w ramieniu kontrolnym (9 miesięcy; 95% CI 7,8–10,5). Odotowano zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji choroby o 24% w przypadku dołączenia ipilimumabu do DTIC [ryzyko względne (HR, *hazard ratio*) dla progresji 0,76; p = 0,006]. Pod względem toksyczności w grupie chorych otrzymujących ipilimumab plus DTIC obserwowano dużo większe nasilenie działań niepożądanych w stopniu  $\geq 3$ . według *Common Toxicity Criteria* niż w grupie pacjentów otrzymujących DTIC plus placebo (odpowiednio 56% i 28%). Ponadto częściej niż we wcześniejszych badaniach występowała hepatotoksyczność (20%), która była najprawdopodobniej skutkiem połączenia ipilimumabu z dakarbazyną [3].

W tabeli 1 zamieszczono podsumowanie wyników badań III fazy z zastosowaniem ipilimumabu w leczeniu zaawansowanego czerniaka.

Leczenie ipilimumabem wiąże się z występowaniem działań niepożądanych spowodowanych aktywacją odpowiedzi immunologicznej. Działania niepożądane o podłożu immunologicznym (irAEs, *immune-related adverse events*) występujące podczas terapii ipilimumabem są częste (ok. 60% chorych), ale zazwyczaj o niewielkim nasileniu i możliwe do kontrolowania leczeniem immunosupresyjnym. Rzadko (przy szybkim wdrożeniu odpowiednich algorytmów postępowania) występują poważne działania niepożądane mogące stanowić zagrożenie życia. Po leczeniu ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. odsetek chorych z ciężkimi irAEs (w stopniach 3.–5.)

Tabela 1. Wyniki badań III fazy z zastosowaniem ipilimumabu w leczeniu zaawansowanego czerniaka

Wyniki leczenia w poszczególnych badaniach	Grupy leczone ipilimumabem	Grupy kontrolne bez ipilimumabu	Różnice w przeżyciach całkowitych
<b>Hodi-O'Day, 2010 MDX010-20</b>	<b>IPI + gp100</b>	<b>gp100</b>	
Mediana OS	10 miesięcy	6,4 miesiąca	HR = 0,68; p < 0,001
1-roczone OS (%)	43,6	25,3	18,3
2-letnie OS (%)	21,6	13,7	7,9
	<b>IPI</b>	<b>gp100</b>	
Mediana OS	10,1 miesiąca	6,4 miesiąca	HR = 0,66; p = 0,003
1-roczone (%)	45,6	25,3	20,3
2-letnie (%)	23,5	13,7	9,8
<b>Wolchok-Robert, 2011 CA184-024</b>	<b>IPI + DTIC</b>	<b>DTIC</b>	
Mediana OS	11,2 miesiąca	9,1 miesiąca	HR = 0,72; p = 0,0009
1-roczone OS (%)	47,3	36,3	11
2-letnie OS (%)	28,5	17,9	10,6
3-letnie OS (%)	20,8	12,2	8,6

OS (*overall survival*) — przeżycie całkowite; IPI — ipilimumab; DTIC — dakarbazyna

wynosił 7% w badaniu II fazy (CA184-022) oraz 10–13% w badaniu III fazy (CA-184-020). Do najczęstszych irAEs należą zmiany skórne i zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (biegunka, zapalenie błony śluzowej jelita grubego — *colitis*). Rzadziej obserwowano zapalenie wątroby, zaburzenia endokrynologiczne (niedoczynność tarczycy i/lub niedoczynność przysadki), neuropatie i zapalenie tęczy/ciała rzęskowego. W większości przypadków wdrożenie odpowiedniego leczenia immunosupresyjnego (w pierwszym rzędzie steroidoterapia) prowadzi do szybkiego ustąpienia irAEs. Wystąpienie powyższych objawów u chorego leczonego ipilimumabem powinno skutkować jak najszybszym przekazaniem chorego pod opiekę do ośrodka o odpowiednim doświadczeniu w zakresie leczenia powikłań immunoterapii. W przypadku znacznego nasilenia objawów uniemożliwiających transport należy bezzwłocznie zastosować kortykosteroidy [dek-sametazon (lub równoważnik) 1–2 mg/kg mc. na dobę] i prowadzić dalsze leczenie we współpracy z ośrodkiem referencyjnym. Odpowiednie algorytmy postępowania są dostępne i powinny być rygorystycznie stosowane od momentu wystąpienia pierwszych objawów sugerujących toksyczność immunologiczną. Leczenie ipilimumabem powinno być prowadzone jedynie w ośrodkach o najwyższym poziomie referencyjności, które zapewniają możliwość kompleksowego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.

Choć odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie ipilimumabem wynosi jedynie około 10%, u części chorych (20–25%) obserwuje się znaczące wydłużenie OS. 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 dane 2965 chorych z Programu Rozszerzonego Dostępu (EAP, *Extensible Authentication Protocol*). Okres czasu obserwacji wynosił do 10 lat. Dane łączne z grupy 1861 pacjentów wskazują na medianę OS 11,4 miesiąca (zakres 10,7–12,1 miesiąca) i odsetek 3-letnich OS 22% (95% CI 20–24), przy czym przeżycia te są zbliżone

dla dawki 3 mg/kg mc. i 10 mg/kg mc. Nieco dłuższe przeżycia uzyskano w grupie chorych na zaawansowane czerniaki bez wcześniejszego leczenia systemowego (mediana 13,5 miesiąca, odsetek 3-letnich OS 26%) niż w grupie pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (mediana OS 10,7 miesiąca, odsetek 3-letnich OS 20%). Jak dotąd brak jest czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie ipilimumabem. Bez względu na tę terapię należy kwalifikować chorych w bardzo dobrym stanie sprawności.

Podsumowując, stosowanie przeciwciał anti-CTLA-4 jest zalecane zarówno w rekomendacjach polskich, europejskich (ESMO, *European Society for Medical Oncology*), jak i amerykańskich (NCCN, *National Comprehensive Cancer Network*) jako standardowa opcja terapeutyczna o potwierdzonej skuteczności w terapii zaawansowanych czerniaków niezależnie od statusu mutacji *BRAF* [6, 7]. Ipilimumab wszedł na trwałe do armamentarium terapeutycznego w leczeniu zaawansowanych czerniaków.

## Piśmiennictwo

1. Rutkowski P. (red.). Złośliwe nowotwory skóry. Wydanie 2. 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. *NEJM* 2010; 19: 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. Robert C., Long G.V., Brady B. i wsp. nivolumab in previously untreated melanoma without *BRAF* mutation. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 320–330.
5. Świtaj T., Wysocki P., Wojtukiewicz M. i wsp. Ipilimumab — postęp w terapii chorych na zaawansowanego czerniaka. *Onkol. Prak. Klin.* 2011; 7: 231–245.
6. Dummer R., Hauschild A., Lindenblatt N., Pentheroudakis G., Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2015; 26 (supl. 5): v126–v132.
7. Melanoma. Version 1.2016. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. NCCN.org.
8. 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.