

**Tomasz Świtaj¹, Piotr Wysocki², Marek Wojtukiewicz³, Piotr Potemski⁴, Lidia Rudnicka⁵,
 Witold Bartnik⁶, Wojciech Zgliczyński⁷, Piotr Zdunowski⁷, Ewa Kalinka-Warzocha⁸,
 Ewa Chmielowska⁹, Marek Ziobro¹⁰, Wojciech Poborski¹¹, Emilia Filipczyk-Cisarz¹²,
 Renata Zaucha¹³, Wojciech Rogowski¹⁴, Sławomir Falkowski¹, Kazimierz Drosik¹⁵,
 Monika Słowińska⁵, Marek Siemiątkowski¹⁶, Michał Szkatuła¹⁶, Cezary Ścibiorski¹⁶,
 Andrzej Mackiewicz², Piotr Rutkowski¹**

¹Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

²Zakład Diagnostyki i Immunologii Nowotworów, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu; Katedra Biotechnologii Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

³Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

⁴Klinika Chemioterapii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁵Klinika Dermatologii, Szpital MSWiA w Warszawie

⁶Klinika Gastroenterologii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

⁷Klinika Endokrynologii CMKP w Warszawie

⁸Oddział Chorób Rozrostowych, Klinika Nowotworów Układowych, Ośrodek Onkologiczny w Łodzi

⁹Centrum Onkologii w Bydgoszczy

¹⁰Centrum Onkologii — Instytut, Oddział w Krakowie

¹¹Oddział Onkologiczny, Szpital im. St. Leszczyńskiego w Katowicach

¹²Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

¹³Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Gdańsku

¹⁴Oddział Kliniczny Onkologii, Warmińsko-Mazurskie Centrum Onkologii, Oddział Chemioterapii w Olsztynie

¹⁵Centrum Onkologii w Opolu

¹⁶Bristol-Myers Squibb Polska

Ipilimumab — postęp w terapii chorych na zaawansowanego czerniaka

Ipilimumab — progress in therapy of advanced melanoma

Adres do korespondencji:

Dr hab. med. Piotr Rutkowski
 Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich,
 Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii
 — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
 ul. Roentgena 5, 02-791 Warszawa
 Tel.: +48 (22) 546 21 72
 e-mail: rutkowskip@coi.waw.pl

STRESZCZENIE

W ciągu roku na czerniaki skóry umiera w Polsce ponad tysiąc osób. Oprócz znacznej śmiertelności niepokój budzi także utrzymujący się wzrost zachorowalności, która ulega podwojeniu co 10 lat. Problem stanowią również ograniczone możliwości leczenia w stadium zaawansowanym i niesatysfakcjonujące wyniki stosowanej terapii systemowej z wykorzystaniem cytostatyków. Aktywowanie przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej przez blokowanie cząsteczki CTLA-4 na powierzchni limfocytów T wydaje się obiecującą metodą leczenia chorych na czerniaka. W badaniach klinicznych z losowym doбором chorych wykazano, że podanie przeciwciał anty-CTLA-4 (ipilimumab) chorym na zaawansowanego czerniaka po niepowodzeniu wcześniejszej terapii znamienne wydłuża przeżycie. Mimo że korzyść kliniczna dotyczy tylko części chorych, doprowadziło to do rejestracji ipilimumabu w leczeniu chorych na przerzutowego/nieresekcyjnego czerniaka. Ze względu na odmienną niż w przypadku standardowej chemioterapii kinetykę odpowiedzi na terapię ipilimumabem dla obiektywnej oceny skuteczności tego rodzaju leczenia wskazana jest znajomość zmodyfikowanych kryteriów RECIST (tzw. kryteriów immunologicznych). Możliwość wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym w przebiegu terapii ipilimumabem wymaga starannej kwalifikacji pacjentów do leczenia, a także obserwacji w trakcie i po zakończeniu terapii. Odpowiednio szybkie zastosowanie właściwego leczenia immunosupresyjnego i wspomagającego pozwala w większości przypadków uniknąć poważnych następstw niekontrolowanej aktywacji odpowiedzi autoimmunologicznej.

Słowa kluczowe: czerniak, ipilimumab, immunoterapia

ABSTRACT

More than one thousand patients die due to cutaneous melanoma in Poland every year. Apart from high mortality constantly growing incidence with doubling rate in 10 years is also the great concern. Other problems include limited treatment modalities and unsatisfactory results of systemic therapy in advanced melanoma. Activation of antitumor immune response through blockade of CTLA-4 molecule expressed on T cells seems to be a promising treatment for melanoma. Randomized clinical trials showed that administration of anti-CTLA-4 antibodies statistically significantly prolongs overall survival of melanoma patients after failure of previous systemic therapy. Although clinical benefit is limited to minority of patients, this led to the market approval of this drug in US and Europe. Since kinetics of clinical response to ipilimumab is different from standard chemotherapy employment of the immune-related response criteria (modified RECIST criteria) is recommended for evaluation of objective responses to the therapy. The risk of immune related adverse events necessitates careful patient selection and incisive observation during and after ipilimumab treatment. Prompt application of appropriate immunosuppressive and supportive therapy might enable to avoid uncontrolled activation of autoreactive immune response.

Key words: melanoma, ipilimumab, immunotherapy

Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, 5: 231–245

Wstęp

W 2008 roku odnotowano w Polsce 2286 zachorowań na czerniaka skóry. Trudno jest jednak oszacować całkowitą liczbę chorych na czerniaka, gdyż nie ma dokładnych danych dotyczących zapadalności na czerniaki błon śluzowych oraz struktur oka. We wczesnych postaciach czerniaka wskaźniki 5-letnich przeżyć wynoszą 60–90%, natomiast w stadium regionalnego zaawansowania i uogólnienia odpowiednio 20–70% i 5–10%. Skutkiem późnego wykrywania w Polsce jest wysoka śmiertelność [1].

W ubiegłym roku opublikowano wyniki badania klinicznego III fazy z losowym doбором chorych wskazujące na istotny klinicznie efekt immunoterapii polegającej na blokowaniu białka CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4*) na powierzchni limfocytów T. Wyniki te stały się podstawą do rejestracji ipilimumabu w Stanach Zjednoczonych i Europie w leczeniu zaawansowanego czerniaka, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (chemioterapia, inne rodzaje immunoterapii) [2]. W listopadzie 2010 roku w Warszawie odbyły się spotkania panelu ekspertów zajmujących się leczeniem chorych na czerniaka w Polsce. Ich celem było omówienie wyników badań klinicznych ipilimumabu z uwzględnieniem nietypowego profilu toksyczności oraz zaproponowanie wytycznych do leczenia ipilimumabem w wybranych sytuacjach klinicznych. W 2011 roku opublikowano wyniki drugiego badania III fazy z losowym doбором chorych, w którym stwierdzono wydłużenie przeżycia całkowitego chorych otrzymujących ipilimumab w kombinacji z dakarbazyną w porównaniu z samą dakarbazyną w I linii leczenia zaawansowanego czerniaka. Możliwe, że wyniki tego badania będą podstawą do rozszerzenia wskazań rejestracyjnych leku w Unii Europejskiej o leczenie I linii [3]. W niniejszym

artykule, będącym następstwem spotkania ekspertów, przedstawiono podsumowanie najważniejszych badań klinicznych ipilimumabu w leczeniu czerniaka, przy czym zwrócono uwagę na odrębności kinetyki, a także oceny odpowiedzi klinicznych. Ponadto omówiono nietypowe jak dotąd dla leczenia onkologicznego — profil toksyczności i metody leczenia powikłań immunologicznych.

Leczenie zaawansowanego czerniaka

Leczenie paliatywne chorych na uogólnionego czerniaka (w III nieoperacyjnym i IV stopniu zaawansowania) jest nadal trudne i kontrowersyjne. Wyniki tego leczenia, często niezależnie od zastosowanej metody, przez ostatnie dziesięciolecia były niezadowolające — mediana przeżycia wynosiła 6–10 miesięcy, a 5-letnie przeżycia dotyczyły mniej niż 10% chorych [4].

Tradycyjnie, o ile jest to możliwe, stosuje się operacyjne leczenie przerzutów. Wydaje się, że postępowanie takie ma szczególne znaczenie w wypadku pojedynczych zmian przerzutowych w ośrodkowym układzie nerwowym, płucach i tkance podskórnej. Nie istnieją jednak dowody o najwyższym stopniu referencyjności, które potwierdzałyby wpływ takiego postępowania na przeżycia całkowite chorych. W wypadku choroby wieloogniskowej i/lub nieoperacyjnej stosuje się leczenie systemowe. Dotychczas w badaniach randomizowanych III fazy nie wykazano istotnego statystycznie wpływu chemioterapii lub immunoterapii [z użyciem interleukiny-2 (IL-2, *interleukin 2*) i/lub interferonu alfa (IFN- α , *interferone alpha*)] lub chemioimmunoterapii na długość przeżycia chorych na zaawansowanego czerniaka. Co prawda obserwuje się obiektywne odpowiedzi na leczenie, a także nieliczne długotrwałe remisje po immunoterapii

z użyciem IL-2, rzadziej po chemioterapii, ale nie są znane czynniki predykcyjne dla wymienionych metod terapeutycznych [5].

Dakarbazyne (DTIC) jest jedynym cytostatykiem zarejestrowanym do leczenia uogólnionego czerniaka. Zastosowanie dakarbazyne w monoterapii pozwala na uzyskanie do 20% odpowiedzi obiektywnych z medianą czasu trwania 5–6 miesięcy [6]. Ostatnie duże badania randomizowane II i III fazy wykazały jednak, że odsetek odpowiedzi klinicznych nie jest tak wysoki i wynosi 4–12% [7]. Skojarzenie dakarbazyne z innymi cytostatykami w schematach wielolekowych (BOLD, CVD, Dartmouth) powoduje większy odsetek odpowiedzi obiektywnych, w tym zmian przerzutowych w wątrobie, kościach, mózgu, w przypadkach, w których zwykle nie jest możliwe uzyskanie odpowiedzi na monoterapię dakarbazyne. W przeglądach systematycznych badań klinicznych po zastosowaniu wielolekowej chemioterapii obserwuje się trend do poprawy przeżycia chorych, ale nie jest on istotny statystycznie [6, 8, 9]. Podobnie po zastosowaniu programów zawierających temozolomid lub paklitaksel i/lub karboplatinę nie stwierdzono istotnego statystycznie wydłużenia czasu przeżycia chorych [10, 11].

U stosunkowo niewielkiego odsetka pacjentów (13–16%) leczonych IL-2 w monoterapii lub w skojarzeniu ze szczepionkami lub cytostatykami obserwowano długie, ponad 4-letnie przeżycia. Ze względu na istotne działania niepożądane (zespół przeziębienia, hipotonia, kardiotoxyczność, nefrotoksyczność), a jednocześnie przy braku jednoznacznych wyników badań z losowym doбором chorych ten rodzaj leczenia nie został powszechnie zaakceptowany. Nie udało się też dobrze określić czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie i wydłużenia przeżycia [8, 12]. W związku z powyższym aktualne polskie zalecenia dotyczące leczenia chorych na czerniaka skóry rekomendowały w pierwszej kolejności rozważenie włączenia chorych do paliatywnej terapii w ramach badania klinicznego [13].

Mechanizm działania ipilimumabu

Ipilimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, w podklasie IgG1, o okresie półtrwania 12–14 dni, wiążącym się z cząsteczką CTLA-4 (CD152) [14]. Cząsteczka CTLA-4 wykrywana jest na powierzchni limfocytów T po ich aktywacji w węzłach chłonnych. Aktywacja limfocytów T jest skutkiem dwóch mechanizmów: rozpoznawania przez receptor limfocytu T (TCR, *T-cell lymphocyte receptor*) fragmentów antygenów prezentowanych przez cząsteczki głównego układu zgodności tkankowej (MHC, *major histocompatibility complex*) obecne na powierzchni komórek prezentujących antygeny (APC, *antigen*

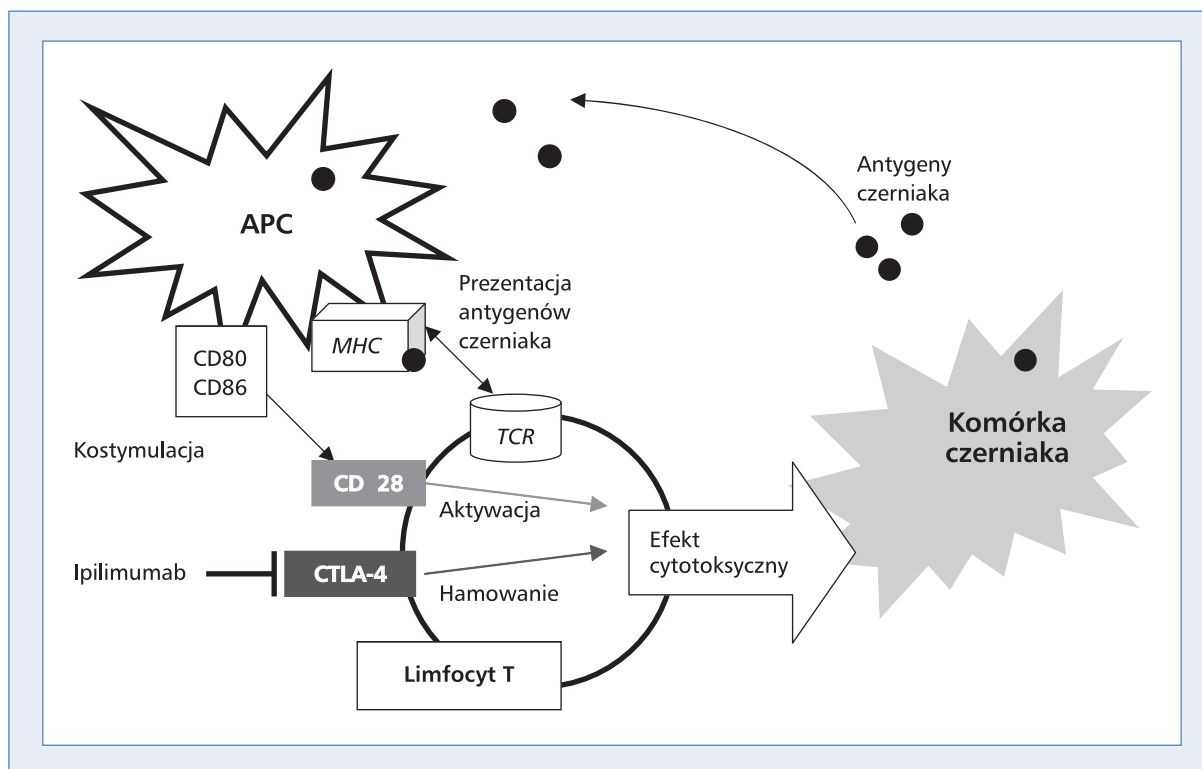
presenting cell) oraz wiązania cząsteczki CD28 z białkami CD80 i 86 (ryc. 1). Przez wiązanie z białkami CD80 i 86 na powierzchni APC CTLA-4 hamuje aktywację limfocytów T, powoduje ich anergię i zmniejszenie wydzielania IL-2. Jest to jeden z niezbędnych obwodowych mechanizmów tolerancji immunologicznej zabezpieczających przed nadmierną aktywacją układu immunologicznego w trakcie zakażenia [15]. Ipilimumab blokuje ten mechanizm, co z kolei może indukować niekontrolowaną aktywację i proliferację limfocytów T o różnej swoistości (ryc. 1). Aktywowane limfocyty T poprzez mechanizmy cytotoxyczności i wydzielane cytokiny powodują apoptozę komórek czerniaka. Aktywacji mogą ulegać nie tylko limfocyty T zdolne do rozpoznawania antygenów czerniaka prezentowanych przez cząsteczki zgodności tkankowej, ale również limfocyty autoreaktywne, co z kolei odpowiada za obserwowane po podaniu ipilimumabu działania niepożądane [16]. Nie u wszystkich chorych otrzymujących ipilimumab dochodzi do aktywacji przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej, co wskazuje na to, że inne mechanizmy tolerancji immunologicznej lub immunosupresji indukowane przez obecność nowotworu mogą przeważać nad aktywacją związaną z blokadą cząsteczki CTLA-4 [17].

Wyniki leczenia ipilimumabem — w badaniach II i III fazy

W badaniach II fazy ipilimumab otrzymało ponad 4000 pacjentów, zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu ze szczepionkami, chemioterapią lub IL-2. Lek podawano w pojedynczych dawkach w zakresie od 0,3–20 mg/kg, powtarzając je, w cyklach co 3–8 tygodni nie przekraczając dawki 10 mg/kg/cykl [16, 18].

Przeprowadzono 3 badania fazy II (CA184-022, CA184-008 i CA184-007) z zastosowaniem ipilimumabu w monoterapii u chorych na zaawansowanego czerniaka. Lek podawano w 4 dawkach w odstępach co 3 tygodnie. Pierwszą ocenę leczenia przeprowadzano po 12 tygodniach, a następnie po kolejnych 12 tygodniach. Po okresie indukcji chorych, u których nie wystąpiła progresja i nieakceptowalna toksyczność, włączano do leczenia podtrzymującego z podaniem leku co 12 tygodni do progresji lub nietolerancji.

W pierwszym z przytoczonych badań (CA184-022) u chorych z uogólnionym czerniakiem (n = 217) po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia systemowego podawano ipilimumab w dawkach 0,3 mg/kg; 3 mg/kg i 10 mg/kg [19]. U połowy chorych zaawansowanie choroby oceniono na stopień M1c (według klasyfikacji TNM), u połowy chorych obserwowano również podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*). Odsetek chorych, u których uzyskano



Rycina 1. Mechanizmy przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej. Symbolem — pokazano działanie hamujące ipilimumabu względem cząsteczki CTLA-4; APC — komórka prezentująca antygeny; TCR — receptor limfocyta T; MHC — cząsteczki głównego układu zgodności tkankowej; CD80, CD86 — cząsteczki ko-stymulujące

Figure 1. The mechanisms of immunological anticancer response. The symbol — presents inhibiting activity of ipilimumab to CTLA-4 molecule; APC — antigen presenting cell; TCR — T-cell lymphocyte receptor; MHC — major histocompatibility complex; CD80, CD86 — co-stimulants

odpowiedź na leczenie lub stabilizację choroby, był najwyższy w grupie leczonej dawką 10 mg/kg i 3 mg/kg i wynosił odpowiednio 29% i 26%, a u chorych otrzymujących dawkę 0,3 mg/kg — 14%. Mediana przeżycia wynosiła 8,6–11,0 miesięcy, a odsetek rocznych przeżyć 39–48%. Najnowsze dane pokazują 24-miesięczne przeżycia na poziomie 30% [20], i 36-miesięczne — 25% przy zastosowanej dawce 10 mg/kg [21]. Podobne wyniki zaobserwowano w badaniu CA184-008 przy użyciu dawki leku 10 mg/kg (27% chorych z odpowiedzią lub stabilizacją choroby, mediana całkowitego przeżycia 10,6 miesiąca, przeżycia roczne 47%) [22]. W trzecim z wymienionych badań (CA 184-007) oceniano skuteczność monoterapii ipilimumabem w dawce 10 mg/kg w porównaniu z leczeniem ipilimumabem w dawce 10 mg/kg w kombinacji z profilaktycznym podaniem budezonidu (36–56% chorych otrzymywało leczenie ipilimumabem w I linii, pozostali po niepowodzeniu wcześniejszej terapii) [23]. Nie zaobserwowano różnic w skuteczności leczenia związanych z podaniem steroidu, a wyniki w grupie otrzymującej ipilimumab bez budezonidu były następujące: odpowiedź obiektywna

— 16%, korzyść kliniczna (odpowiedź obiektywna lub stabilizacja) — 35%, mediana przeżycia — 19 miesięcy, odsetek rocznych przeżyć — 62% (51% u chorych wcześniej nieleczonych i aż 71% u chorych otrzymujących ipilimumab w I linii).

Najnowsze analizy badań CA184-008 i CA 184-007 dokumentują 2-letnie przeżycia u chorych leczonych ipilimumabem w dawce 10 mg/kg, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, odpowiednio na poziomie 30% i 24%, a 3-letnie 25% i 24% [21], jednak nie ma żadnych dostępnych danych wskazujących, że lek ten prowadzi do trwałych wyleczeń u chorych na czerniaka.

W 2010 roku przedstawiono na konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) i opublikowano wyniki badania III fazy (MDX010-20) z zastosowaniem ipilimumabu u chorych na zaawansowanego czerniaka [2]. W badaniu tym uczestniczyło 676 chorych z HLA-A*0201, wcześniej leczonych, u których stopień zaawansowania oceniono na III lub IV. Chorych losowo podzielono na grupy w proporcji 3:1:1 do: grupy

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

Table 1. Results of clinical study phase III with ipilimumab in advanced melanoma

Wyniki leczenia	Grupy leczone ipilimumabem	Grupy kontrolne bez ipilimumabu	Różnice w przeżyciach całkowitych
Hodi i wsp. [2]	Ipi + gp100	gp100	
Mediana OS	10 miesięcy	6,4 miesiąca	HR = 0,68; p < 0,001
1-roczone	43,6%	25,3%	18,3%
2-letnie	21,6%	13,7%	7,9%
	Ipi	gp100	
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%
Wolchok-Robert [41]	Ipi + DTIC	DTIC	
Mediana OS	11,2 miesiąca	9,1 miesiąca	HR = 0,72; p = 0,0009
1-roczone	47,3%	36,3%	11%
2-letnie	28,5%	17,9%	10,6%
3-letnie	20,8%	12,2%	8,6%

OS (overall survival) — przeżycie całkowite; HR (hazard ratio) — ryzyko względne; Ipi — ipilimumab; gp100 — szczepionka peptydowa; DTIC — dakarbazyna

otrzymującej ipilimumab + szczepionka peptydowa gp100 (n = 403), ipilimumab w monoterapii (n = 137) oraz tylko gp100 (n = 136). Lek w dawce 3 mg/kg i/lub gp100 stosowano w 4 podaniach co 3 tygodnie. W odróżnieniu od badań II fazy, w których stosowano leczenie podtrzymujące po fazie indukcji, w badaniu III fazy możliwe było jedynie leczenie reindukcyjne u chorych z progresją choroby po wcześniejszym uzyskaniu częściowej lub całkowitej remisji lub stabilizacji choroby przez minimum 3 miesiące w postaci kolejnych 4 podań leku co 3 tygodnie. Do badania włączono jedynie chorych z HLA-A*0201 z uwagi na mechanizm działania białka gp100. Zastosowanie ipilimumabu w skojarzeniu lub bez gp100 pozwoliło na zmniejszenie względnego ryzyka (HR, hazard ratio) zgonu o 32% i 34% w porównaniu z monoterapią gp100 (HR = 0,68 p < 0,001; HR = 0,66, p = 0,003). Mediana czasu przeżycia chorych leczonych ipilimumabem wyniosła 10,0 miesięcy, leczonych ipilimumabem oraz gp100 10,1 miesiąca i w obu przypadkach była znamienne większa niż w grupie kontrolnej (mediana czasu przeżycia 6,4 miesiąca). Nie stwierdzono różnic pomiędzy obiema grupami leczonymi ipilimumabem. Odsetek rocznych przeżyć u chorych leczonych ipilimumabem wyniósł 46% (w grupie kontrolnej 25%), a 2-letnich 24% (14% w grupie kontrolnej). Wyniki opublikowano po okresie obserwacji klinicznej, którego mediana wynosiła około 28 miesięcy — estymowana krzywa prawdopodobieństwa przeżycia na wykresie Kaplana-Meiera utrzymuje się po tym czasie na stałym poziomie (ok. 20%), co sugeruje, że w pewnej grupie chorych można spodziewać się długookresowych przeżyć po terapii ipilimumabem [2]. W opublikowanym w tym

roku badaniu oceniającym skuteczność ipilimumabu w dawce 10 mg/kg (w skojarzeniu z dakarbazyną) w terapii pierwszej linii ponownie wykazano długotrwałe odpowiedzi u części chorych i poprawę przeżyć całkowitych (odsetek 2-letnich OS wyniósł 28,5%) [3]. Podsumowanie wyników badań III fazy dotyczących przeżyć całkowitych przedstawiono w tabeli 1.

Problem oceny odpowiedzi na leczenie ipilimumabem

Występowanie obiektywnych odpowiedzi na leczenie obserwowano u 7–15% chorych leczonych ipilimumabem w badaniach II i III fazy [18]. Wyniki badań II fazy sugerowały, że skuteczność kliniczna rośnie wraz z dawką ipilimumabu (0,3 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg). Brak jednoznacznych wyników badań III fazy nie pozwala określić optymalnej dawki leku. Nie są znane niestety czynniki predykcyjne odpowiedzi na leczenie, natomiast obserwuje się korelację występowania obiektywnych odpowiedzi z pojawieniem się działań niepożądanych związanych z aktywacją limfocytów autoreaktywnych [24]. U 36% pacjentów, u których wystąpiły reakcje autoimmunologiczne w III i IV stopniu toksyczności według *Common Toxicity Criteria* obserwowano obiektywne odpowiedzi kliniczne, podczas gdy u chorych bez reakcji autoimmunologicznych odsetek ten wyniósł 5–11% odpowiedzi [16].

W przytaczanym już badaniu III fazy [2] odsetek chorych z odpowiedzią obiektywną (częściowa lub całkowita remisja) wyniósł 11% u otrzymujących ipilimumab w mo-

Tabela 2. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie ipilimumabem (irRC). Kryteria pomiaru zmian docelowych (suma najdłuższych wymiarów) i ich liczba w jednym narządzie (maksymalnie 5) i ogółem (10 zmian) nie różnią się od kryteriów RECIST [26]

Table 2. Criteria of response to ipilimumab (irRC). Criteria of evaluation of final lesions (the sum of the longest dimensions) and their number in one organ (max 5) and Total number of lesions (10 lesions) are similar to RECIST criteria [26]

IrCR	Ustąpienie wszystkich zmian, w tym również tych, które pojawiły się w trakcie (jeżeli zaobserwowano je klinicznie lub w badaniach obrazowych w trakcie terapii indukcyjnej) i bezpośrednio po leczeniu indukcyjnym. Ze względu na powyższe zjawiska zaleca się przeprowadzić pierwszą ocenę po pełnym leczeniu indukcyjnym (po 12 tygodniach od podania 1 dawki ipilimumabu). Całkowita remisja immunologiczna wymaga potwierdzenia w 2-krotnej ocenie przeprowadzonej w odstępie przynajmniej 4 tygodni
irPR	Zmniejszenie o przynajmniej 50% sumy wymiarów wszystkich ocenianych zmian, w tym ewentualnych nowych ognisk, które zaobserwowano w trakcie leczenia indukcyjnego lub po nim. Częściowej remisji immunologicznej nie wyklucza stwierdzenie nowych zmian w pierwszej ocenie po pełnym leczeniu indukcyjnym. Nowe zmiany powinny być zmierzone i porównane również przy kolejnej ocenie
IrSD	Zmniejszenie o mniej niż 50% lub zwiększenie o mniej niż 25% sumy wymiarów ocenianych zmian, w tym nowych zmian stwierdzonych w trakcie lub po leczeniu indukcyjnym. Dopuszczalne jest wykrycie nowych ognisk choroby w pierwszej ocenie po pełnym leczeniu indukcyjnym
IrPD	Zwiększenie jednej lub większej liczby ocenianych zmian o więcej niż 25% lub wzrost o więcej niż 25% nowych ognisk czerniaka stwierdzonych przy pierwszej ocenie odpowiedzi

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. Leczenie indukcyjne składa się z 4 kolejnych podań ipilimumabu w cyklach co 3 tygodnie

noterapii oraz 5,7% w przebiegu leczenia ipilimumabem w skojarzeniu z gp100. Dane te w zestawieniu z wysokim odsetkiem rocznych i 2-letnich przeżyć potwierdzają nietypową kinetykę odpowiedzi na ipilimumab z rzadko występującymi szybkimi odpowiedziami i remisjami przy jednoczesnej obserwacji późnych, choć często długotrwałych odpowiedzi na leczenie (lub stabilizacji choroby). Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na ipilimumab wynosiła nieco powyżej 3 miesięcy, a mediana czasu trwania odpowiedzi — 11,5 miesiąca. Jednocześnie mediana czasu do progresji wynosiła 2,8 miesiąca. Około 40% chorych nie otrzymało całości zaplanowanego trwającego 9 tygodni leczenia ipilimumabem — przede wszystkim z powodu progresji. Również we wcześniejszych badaniach obserwowano występowanie u części chorych późnych odpowiedzi na leczenie ipilimumabem w dawkach od 0,3 do 10 mg/kg. Całkowita remisja występowała w przedziale czasowym 10–106 tygodni, a częściową remisję rozpoznawano pomiędzy 5. a 62. tygodniem leczenia [25]. W powyższej analizie 68% (28 spośród 41) odpowiedzi obiektywnych na ipilimumab obserwowano po 12 tygodniu leczenia, nie wykazując korelacji pomiędzy czasem wystąpienia odpowiedzi a dawką leku, schematem leczenia lub zastosowaniem leczenia skojarzonego.

Przerwanie leczenia ipilimumabem w przypadku progresji należy rozważać tylko u pacjentów, u których dojdzie do wyraźnego pogorszenia stanu sprawności, znacznej progresji objawowej (co jest wskazaniem do wykonania dodatkowych badań obrazowych) lub ewidentnej progresji zmian dostępnych w badaniu fi-

zykalnym stwierdzanej w dwóch badaniach w odstępie 3–4 tygodni. Możliwość pojawienia się nowych ognisk czerniaka przed uzyskaniem odpowiedzi na leczenie ipilimumabem wskazuje na celowość wykonania pierwszej oceny skuteczności terapii za pomocą badań obrazowych najwcześniej w 12. tygodniu od pierwszej dawki leku oraz przy wykorzystaniu immunologicznych kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie (irRC, *immune-related response criteria*) [26] (tab. 2).

W łącznej analizie badania CA184-022 i CA184-008 (dawka 10 mg/kg) wykazano, że 39% chorych (22 spośród 57) z progresją choroby według mWHO można zakwalifikować jako częściową remisję lub stabilizację choroby według irRC. W retrospektywnej analizie przeżycia wykazano, że krzywa przeżycia u chorych z odpowiedzią na leczenie lub stabilizacją choroby według irRC, którzy jednocześnie spełniali kryteria progresji choroby według WHO, była zbliżona do tej występującej u chorych z odpowiedzią na leczenie lub stabilizacją choroby według mWHO, a nie do krzywej przeżycia obrazującej chorych z progresją choroby według mWHO [27].

W przypadku progresji choroby u pacjentów ze wcześniejszą odpowiedzią na leczenie (odpowiedź obiektywna lub stabilizacja choroby ≥ 3 miesiące) możliwe było leczenie reindukcyjne (kolejne 4 podania leku w dawce 3 mg/kg co 3 tygodnie). W warunkach badania CA184-020 leczenie reindukcyjne otrzymało 29 spośród 403 chorych włączonych do grupy przyjmującej ipilimumab w skojarzeniu z gp100 oraz 9 ze 137 chorych leczonych ipilimumabem

w monoterapii, w tym w odpowiednio 4 i 3 chorych podano później drugą reindukcję [28]. Odpowiedź obiektywną lub stabilizację choroby po pierwszym leczeniu reindukcyjnym wykazano u 52% (15 spośród 29) i 66% (5 spośród 9) chorych otrzymujących odpowiednio leczenie skojarzone i monoterapię ipilimumabem. Możliwość reindukcji dotyczy jednak pojedynczych chorych i wymaga dalszych badań, a wpływ takiego postępowania na poprawę rokowania jest nieustalony.

Objawy niepożądane związane z aktywacją odpowiedzi immunologicznej u chorych leczonych ipilimumabem

Blokowanie przez ipilimumab białka CTLA-4 może prowadzić do wystąpienia działań niepożądanych związanych z nadmierną aktywacją odpowiedzi komórkowej zależnej od autoreaktywnych limfocytów T (irAEs, *immune-related adverse events*). Do najczęściej występujących działań niepożądanych o podłożu immunologicznym 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 tęczówki/ciała rzęskowego. Większość irAEs występuje w okresie leczenia indukcyjnego ipilimumabem. Mediana czasu do wystąpienia zmian skórnych wynosi około 4 tygodni, zaburzeń wątrobowych oraz powikłań ze strony przewodu pokarmowego około 6–7 tygodni, a endokrynopatii około 9–10 tygodni [29]. W przypadku dawki 3 mg/kg ipilimumabu odsetek chorych z irAEs w stopniu 3.–5. wyniósł 7% w badaniu II fazy (CA184-022) oraz 10–13% w badaniu III fazy (CA-184-020) [19, 22, 23]. W badaniu III fazy dominowały w obrazie zaburzenia jelitowe obecne w stopniu 3.–5. u 5–8% chorych. U 7 spośród 511 chorych leczonych ipilimumabem w obu grupach doszło do zgonu w przebiegu irAEs (głównie w przebiegu *colitis* i perforacji jelit) [2]. Dla dawki 10 mg/kg ipilimumabu w badaniach II fazy irAEs w stopniu 3.–4. występowały u 22–39% chorych, w tym głównie powikłania jelitowe 9–23%, toksyczność wątrobową 3–10%, toksyczność skórna 3–4% i zaburzenia hormonalne 1–5% [30]. Łącznie działania niepożądane o podłożu immunologicznym zaobserwowano u 80% chorych otrzymujących ipilimumab w monoterapii, w tym u 23% chorych były to działania niepożądane w stopniu 3.–4. W większości przypadków wdrożenie odpowiedniego leczenia prowadziło do szybkiego ustąpienia irAEs. W przypadku zaburzeń jelitowych, hepatotoksyczności i zmian skórnych mediana czasu do ustąpienia powikłań wynosiła odpowiednio 2,3 tygodnia, 4,0 tygodnie i 6,1 tygodnia. Jedynie endokrynopatie ustępowały po medianie czasu

wynoszącej 20,1 tygodnia [29]. Inne działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych odejmowały: osłabienie, bóle głowy, duszność, zmniejszenie apetytu, nudności, wymioty i bóle brzucha [2, 3].

Postępowanie w przypadku wystąpienia najczęstszych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym

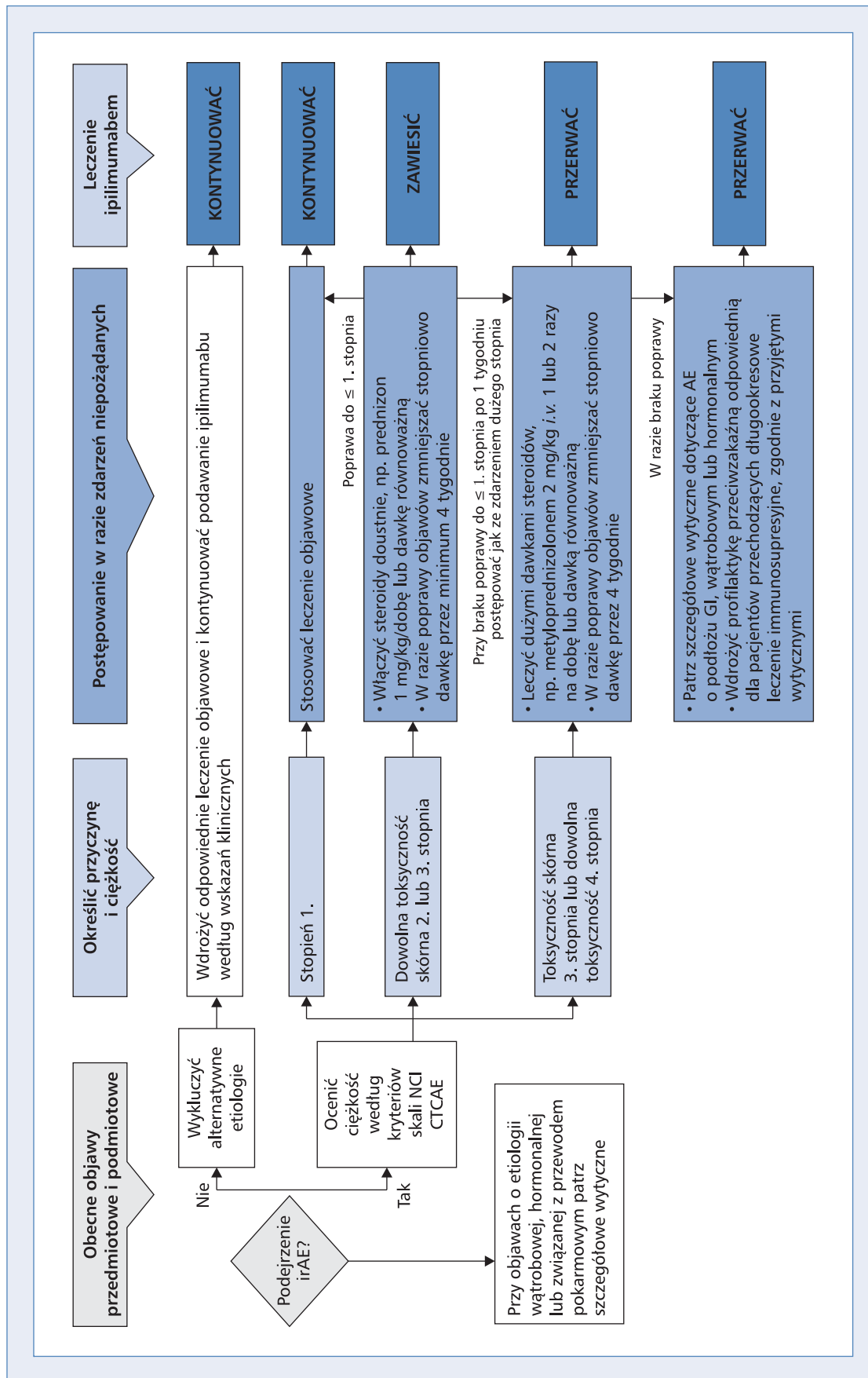
Większość działań niepożądanych o podłożu immunologicznym, w tym o nasileniu ciężkim, ustępuje po wdrożeniu właściwego leczenia. Należy zwracać uwagę na pierwsze objawy tych zaburzeń, gdyż wcześniej wdrożone leczenie daje większą szansę na szybkie ich opanowanie i zapobiega wystąpieniu zagrażających życiu powikłań, jak na przykład perforacja przewodu pokarmowego [30].

Sposób postępowania jest zazwyczaj podobny dla różnych działań niepożądanych o zbliżonym stopniu nasilenia. Zaleca się klasyfikowanie ciężkości działań niepożądanych zgodnie z niedawno opublikowaną czwartą wersją skali oceny toksyczności leczenia (CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*). W przypadku działań niepożądanych o podłożu immunologicznym w 1. lub 2. stopniu nasilenia stosuje się przeważnie leczenie objawowe. W razie utrzymywania lub nasilania się działań niepożądanych zaleca się podanie glikokortykosteroidów doustnie (np. prednizonu w dawce 1 mg/kg mc./d.) oraz pominięcie dawki ipilimumabu. Jeżeli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia 1. lub objawy ustąpią, można kontynuować terapię ipilimumabem zgodnie z rytmem kolejnej dawki. Nie wolno podawać pominiętej ze względu na wystąpienie toksyczności dawki ipilimumabu. W badaniach klinicznych z powodu utrzymujących się lub nawracających łagodnych lub umiarkowanych działań niepożądanych pacjenci otrzymali średnio 3 dawki ipilimumabu.

Jeżeli objawy niepożądane o podłożu immunologicznym wystąpią w 3. lub 4. stopniu nasilenia, podawanie ipilimumabu należy przerwać na stałe oraz niezwłocznie wdrożyć dożylne leczenie glikokortykosteroidami (np. metyloprednizolonem w dawce 2 mg/kg mc./d.) [31].

Po opanowaniu działań niepożądanych zaleca się powolną redukcję dawki glikokortykosteroidów przez co najmniej miesiąc. W badaniach klinicznych obserwowano nawroty działań niepożądanych o podłożu immunologicznym przy szybszym odstawianiu glikokortykosteroidów. W sytuacji oporności na glikokortykosteroidy, która zdarza się niezwykle rzadko, można dodać do nich inny lek immunosupresyjny.

Na podstawie dostępnych danych z badań II i III fazy opracowano algorytmy postępowania w wypadku wystąpienia powikłań związanych z aktywacją odpowiedzi immunologicznej [30, 31] (ryc. 2).



Rycina 2. Ogólne wytyczne postępowania w razie irAE. Na podstawie danych własnych

Figure 2. Main guidelines of management of irAE. Based on own material

Zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego

Do najczęstszych powikłań należy zapalenie błony śluzowej jelita grubego z towarzyszącą biegunką, które występuje u 31–46% pacjentów. W 3.–4. stopniu nasilenia dotyczy do 23% chorych leczonych ipilimumabem w zakresie dawek 3–10 mg/kg. Ryzyko perforacji jelita wynosi 0,5%. W przeciwieństwie do przewlekłych chorób zapalnych jelit (*colitis ulcerosa*) częściej zajęta jest okrężnica zstępująca, a rzadziej esica i odbytnica. W diagnostyce różnicowej przyczyn biegunki należy uwzględnić badania mikrobiologiczne kału, zwłaszcza w kierunku zakażenia *Clostridium difficile*. Pomocne może być również wykonanie kolonoskopii z biopsją, która w zapaleniu indukowanym ipilimumabem (przekrwienie, owrzodzenia) ujawnia obecność nacieków neutrofilowych w błonie śluzowej jelit (46%), nacieków limfocytarnych (15%) i mieszanych (38%). Po rozpoczęciu leczenia glikokortykosteroidami doustnie/dożylnie objawy zazwyczaj szybko ustępują. W razie nasilonej biegunki ważne jest również dożylnie uzupełnianie strat wodno-elektrolitowych. Przy braku odpowiedzi na glikokortykosteroidy zaleca się podanie infliksimabu [30, 31] (ryc. 3). W badaniach wykazano, że perforacja jelita może wystąpić u 0,5% pacjentów leczonych ipilimumabem.

Zaburzenia wątrobowe

Zaburzenia wątrobowe mają postać bezobjawowego wzrostu stężenia transaminaz lub bilirubiny. Przed podjęciem leczenia glikokortykosteroidami należy wykluczyć progresję choroby w postaci przerzutów do wątroby, toksyczne uszkodzenie wątroby i zakażenie wirusowe. Szczegółowe zalecenia postępowania zawarto na rycinie 4.

Zmiany skórne

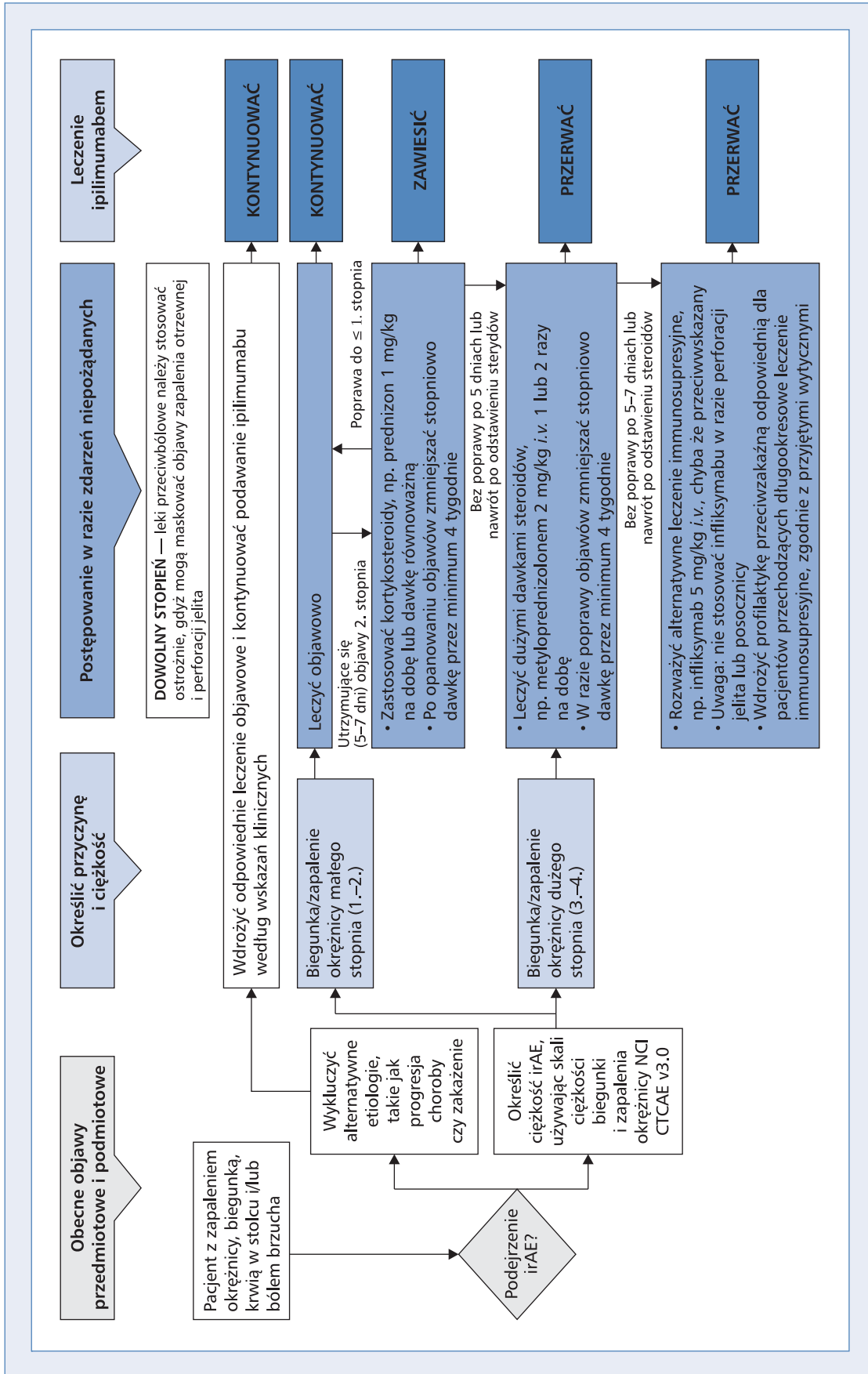
Dermatologiczne objawy niepożądane obejmują świąd skóry, osutki grudkowe i grudkowo-krostkowe oraz odbarwienie skóry o obrazie klinicznym przypominającym bielactwo. Świąd skóry występuje u około 43% pacjentów [32] i jest wskazaniem do zastosowania leków przeciwhistaminowych pierwszej lub drugiej generacji. U pacjentów, u których występuje oporność na leczenie, można podjąć próbę zastosowania antagonistów receptorów opioidowych lub gabapentyny [33].

Osutki grudkowe i grudkowo-krostkowe występują u 37–68% chorych leczonych ipilimumabem. Leczeniem z wyboru zmian grudkowych jest miejscowe stosowanie glikokortykosteroidów klasy III i IV według klasyfikacji europejskiej. Możliwe jest rozważenie włączenia glikokortykosteroidów doustnie lub pozajelitowo. W przypadku zmian krostkowych

leczenie zależy od nasilenia zmian i może obejmować stosowanie oksytetracykliny w aerozolu lub doustnych leków przeciwbakteryjnych i zmniejszających migrację granulocytów obojętnochłonnych do naskórka. Należy pamiętać, że stosowanie glikokortykosteroidów u pacjentów ze zmianami krostkowymi może spowodować nasilenie tych zmian. U części pacjentów zarówno zmiany grudkowe, jak i zmiany krostkowe mają tendencję do samoistnego ustępowania po około 8 tygodniach od włączenia leczenia. Odbarwienia naskórka występują u około 0–11% pacjentów i mogą ustąpić samoistnie po zakończeniu leczenia [30, 32].

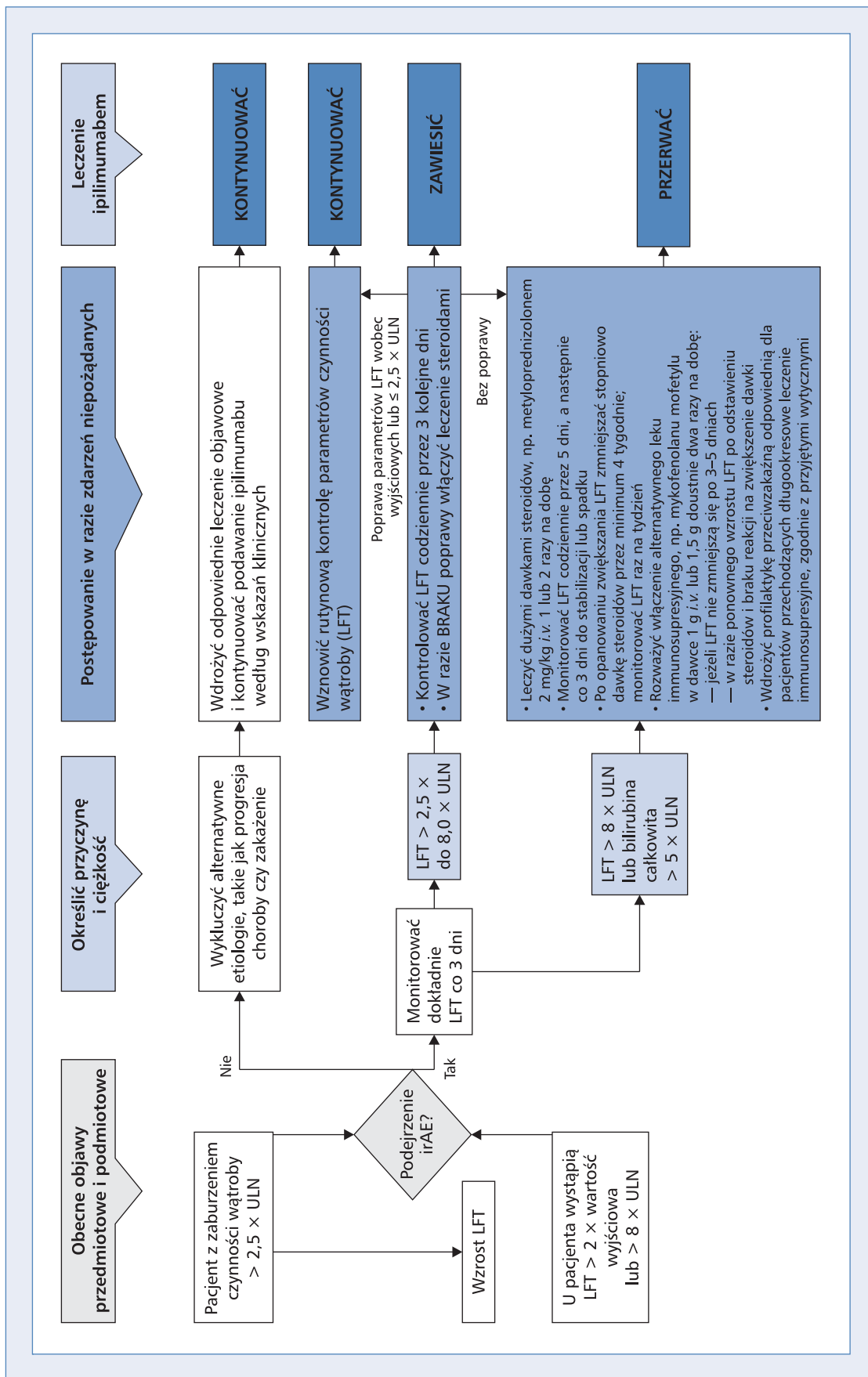
Zaburzenia endokrynologiczne

Limfocytowe zapalenie przysadki występowało u 1–6% pacjentów leczonych ipilimumabem. Objawy kliniczne wiążą się z obecnością nacieku zapalnego w okolicy siodła tureckiego i podzielić je można na neurologiczne — objawy tak zwanej „masy” oraz hormonalne. Wśród objawów neurologicznych najczęściej pojawiają się: bóle głowy, nudności i wymioty oraz zaburzenia pola widzenia. Objawy hormonalne spowodowane są upośledzeniem czynności przedniego płata przysadki z wtórną niedoczynnością: nadnerczy (brak apetytu, osłabienie, hipotensja ortostatyczna, hiponatremia), tarczycy (ospałość, marznięcie, bradykardia, zaparcia) i gonad (zaburzenia miesiączkowania, impotencja) oraz płata tylnego, prowadzące do moczówki prostej (oddawanie nadmiernej objętości rozcieńczonego moczu, czyli ponad 4 l/d. moczu o ciężarze właściwym < 1005 g/l). Uszkodzenie układu podwzgórzowo-przysadkowego często przebiega z hiperprolaktynemią objawiającą się mlekotokiem (wskutek zmniejszonej kontroli czynności laktotropowej przysadki). Przy podejrzeniu limfocytowego zapalenia przysadki należy przeprowadzić obrazowanie przysadki za pomocą rezonansu magnetycznego (MR, *magnetic resonance*) z zastosowaniem środka kontrastowego oraz badania hormonalne. Obraz MR ujawnia symetryczne powiększenie przysadki i lejka, wykazujące hiperintensywny i jednorodny sygnał po zastosowaniu środka kontrastowego, co ułatwia różnicowanie z przerzutami do mózgu. Należy także przeprowadzić badania hormonalne, takie jak stężenie w surowicy kortyzolu (lepiej jego dobowe wydalanie z moczem), tyreotropiny (TSH, *thyroid stimulating hormone*) i wolnej tyroksyny (fT4, *free thyroxin*), lutropiny (LH, *luteinizing hormone*), folikulotropiny (FSH, *follicle-stimulating hormone*) i estradiolu/testosteronu oraz prolaktyny (PRL, *prolactin*). W przypadku nasilenia objawów neurologicznych u chorych konieczne jest zastosowanie glikokortykoidów w dawkach przeciwzapalnych (prednizon 1 mg/kg cc/d.), przy objawach niedoczynności kory nadnerczy jedynie w dawkach substytucyjnych (hydrokortyzon



Rycina 3. Wytyczne postępowania w razie irAE związanych z układem pokarmowym. Na podstawie danych własnych

Figure 3. Guidelines of management of digestive tract related irAE. Based on own material



Rycina 4. Wytyczne postępowania w razie irAE związanych z wątrobą. Na podstawie danych własnych

Figure 4. Guidelines of management of liver related irAE. Based on own material

20–30 mg/d.). Wyrównanie niedoczynności tarczycy i gonad wymaga konsultacji endokrynologa. Poza wtórną niedoczynnością tarczycy mogą pojawić się objawy jej pierwotnej nadczynności o podłożu immunologicznym (przyspieszona czynność serca, nadpobudliwość, zwiększona potliwość, chudnięcie), również wymagająca konsultacji endokrynologa (ryc. 5) [31, 34].

Neuropatie

Powikłania neurologiczne dotyczą mniej niż 1% pacjentów leczonych ipilimumabem. Mają postać neuropatii obwodowej czuciowej lub ruchowej, zespołu Guillain-Barré lub zespołów miastenicznych. Po konsultacji neurologicznej stosuje się zazwyczaj glikokortykosteroidy, np. prednizon z dawce 1 mg/kg. mc. lub inny w równoważnej dawce [31].

Podsumowanie i wnioski

Ipilimumab jest aktualnie pierwszym lekiem, w przypadku którego potwierdzono poprawę w zakresie przeżycia w zaawansowanym czerniaku w badaniach randomizowanych III fazy, co doprowadziło do jego rejestracji [2, 3]. Na podstawie dotychczas dostępnych danych klinicznych leczenie ipilimumabem należy przede wszystkim rozważyć u chorych:

- z rozpoznaniem czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania nieoperacyjnym III lub w IV;
- po wcześniejszym nieskutecznym leczeniu systemowym (na podstawie dakarbazyny); maksymalnie 2 linie terapii lub nietolerancja leczenia systemowego;
- bez przerzutów do mózgu lub z bezobjawowymi przerzutami do mózgu;
- w dobrym stanie sprawności [0/1 według kryteriów *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)].

Odpowiedź na leczenie może pojawiać się późno (mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie 3,2 miesiąca) i oceny leczenia należy dokonywać nie wcześniej niż po 12 tygodniach, czyli po zakończeniu cyklu 4 podań leku.

Ze względu na nietypową charakterystykę czasową wystąpienia odpowiedzi na leczenie, a także możliwość wystąpienia progresji przed uzyskaniem późnej odpowiedzi w monitorowaniu terapii ipilimumabem, należy wykorzystywać immunologiczne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie (irRC) [26].

Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie ipilimumabem jest niewielki (około 10% chorych), długotrwałe korzyści odnosi ograniczona liczba chorych (20–25%), jednak w tej grupie chorych wydłużenie przeżyć jest znaczące.

Przerwanie leczenia ipilimumabem w przypadku progresji należy rozważać tylko u pacjentów, u których dojdzie do gwałtownie postępującego (objawowego) lub bardzo znacznego zwiększenia łącznej objętości guzów w dwóch badaniach w odstępie 3–4 tygodni i/lub u których zostanie stwierdzone pogorszenie stanu sprawności.

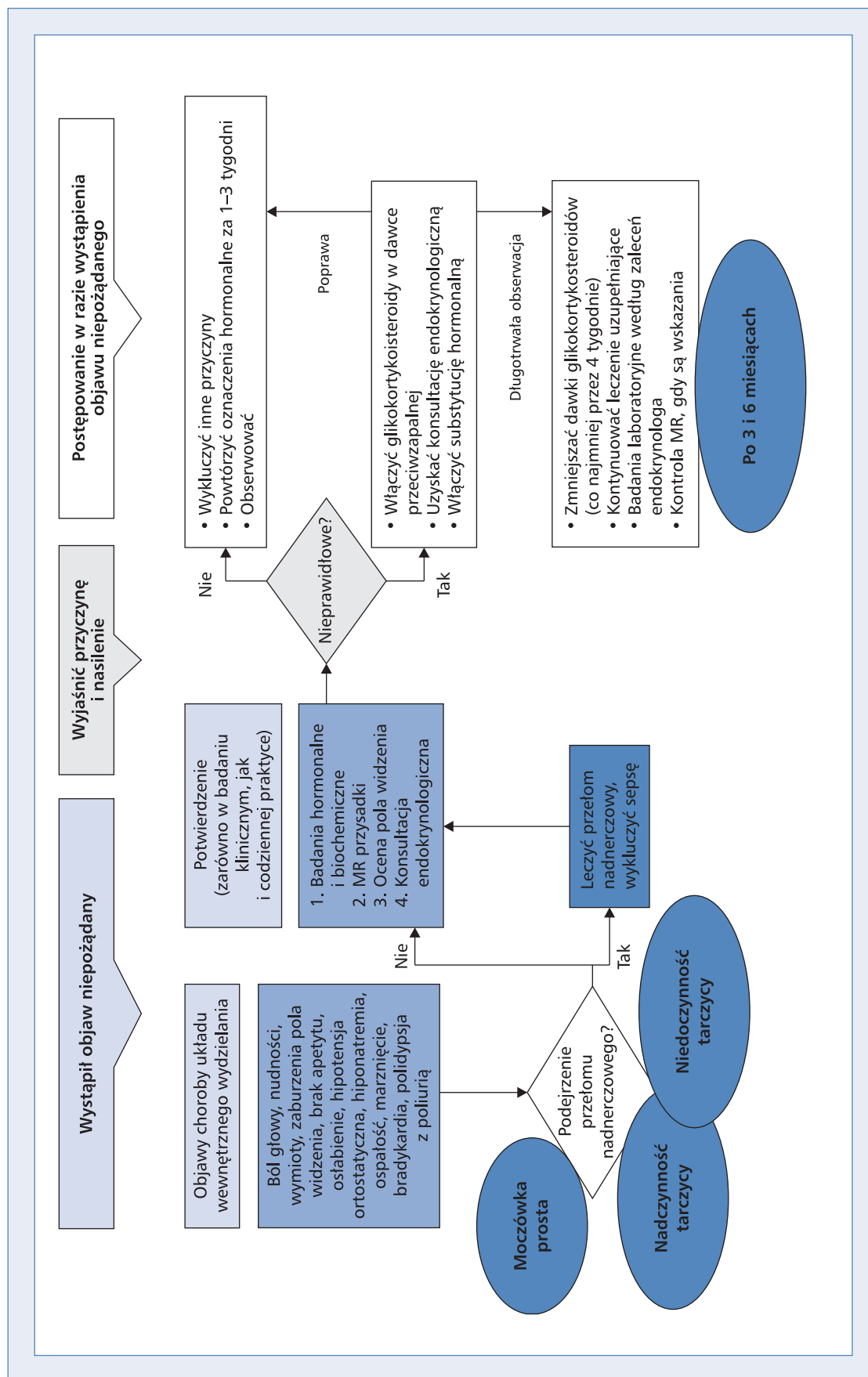
Dotychczas nie poznano czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie ipilimumabem. Odpowiedź na leczenie uzyskiwano również u pacjentów z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi, takimi jak zaawansowanie M1c, podwyższone wartości LDH, przerzuty do mózgu, wiele linii wcześniejszej terapii w wywiadzie. Wczesne dane kliniczne w zakresie kinetyki liczby limfocytów w obrazie krwi obwodowej wymagają walidacji w dalszych obserwacjach [35].

W badaniu III fazy przedmiotem dyskusji był wybór gp100 w grupie kontrolnej, należy jednak pamiętać, że obecnie nie ma standardu terapii po niepowodzeniu leczenia dakarbazyną w pierwszej linii, natomiast wcześniej publikowano dane sugerujące korzystny efekt skojarzonego leczenia gp100 z ipilimumabem [24] lub z interleukiną 2 (IL-2, *interleukin 2*) [36]. W badaniu III fazy uczestniczyli jedynie chorzy z haplotypem HLA-A*0201, wynikało to jednak z faktu, że grupie kontrolnej oraz w grupie, w której stosowano leczenie skojarzone stosowano szczepionkę gp100, co implikowało konieczność kwalifikowania takich chorych. Należy jednak pamiętać, że mechanizm działania ipilimumabu nie zależy od typu HLA. W retrospektywnej analizie 4 badań z zastosowaniem ipilimumabu nie wykazano znamienych różnic w skuteczności leczenia i tolerancji ipilimumabu w zależności od obecności lub braku haplotypu HLA-A*0201 [37].

W badaniach II fazy analizowano dawki ipilimumabu 0,3mg/kg; 3 mg/kg oraz 10 mg/kg. W rejestracyjnym badaniu III fazy zastosowano dawkę 3 mg/kg, wykazując poprawę przeżycia przy akceptowalnym profilu tolerancji. Nie ma wskazań do stosowania leku w innej dawce niż 3 mg/kg. Reindukcję leczenia ipilimumabem można rozważyć jedynie u chorych z progresją, u których uzyskano wcześniej odpowiedź na leczenie lub stabilizację choroby. Leczenie reindukcyjne może być również powtarzane. Należy jednak pamiętać, że skuteczność takiego postępowania jest ograniczona i w związku z tym nie można go uznać za element rutynowej praktyki klinicznej.

Z uwagi na nietypowy profil działań niepożądanych w przebiegu leczenia ipilimumabem chorzy powinni znajdować się pod specjalistyczną opieką onkologiczną z możliwością konsultacji wielodyscyplinarnych (dermatologiczna, endokrynologiczna, gastroenterologiczna).

Większość działań niepożądanych występujących w przebiegu leczenia ipilimumabem ma podłoże immu-



Rycina 5. Wytyczne postępowania w przypadku endokrynopatii. Na podstawie [31], zmodyfikowane przez Zgliczyński

Figure 5. Management guidelines in case of endocrinopathy. According to [31], modified by Zgliczyński

nologiczne (irAEs) i może wynikać z aktywacji układu immunologicznego. Dla zarejestrowanej dawki 3 mg/kg powikłania te w stopniu 3.–5. toksyczności występują u znacznego odsetka chorych (7–13%) i wymagają monitorowania chorych pod kątem wystąpienia powikłań (największe ryzyko w fazie indukcji terapii), a także ich wczesnej diagnostyki i leczenia na podstawie zaleceń postępowania przedstawionych w niniejszym opracowaniu.

Działania niepożądane o typie immunologicznym (irAEs) najczęściej występują w pierwszych tygodniach leczenia i poprzedzają uzyskanie odpowiedzi na leczenie. Pojedyncze dane sugerują korelację pomiędzy wystąpieniem irAEs a prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie. W badaniu CA 184-007 u żadnego z 20 chorych, u których nie wystąpiły irAEs, nie zaobserwowano obiektywnej odpowiedzi na leczenie ipilimumabem. Ponadto odsetek chorych z odpowiedzią obiektywną na leczenie lub stabilizacją choroby wynosił 46–59% w grupach chorych z irAEs w stopniu 3.–4. i był statystycznie wyższy niż u chorych z irAEs w stopniu 0.–2. (26–27%, $p < 0,05$) [23]. Obserwacje te wymagają jednak dalszego potwierdzenia w ujęciu prospektywnym.

Retrospektywna analiza danych z badania III fazy (CA184-020) nie wykazała wpływu systemowych podań steroidów na uzyskiwane odpowiedzi na leczenie ipilimumabem [38].

W ostatnim okresie pojawia się coraz więcej doniesień dotyczących nowych leków ocenianych w badaniach klinicznych u chorych na zaawansowanego czerniaka. Oprócz substancji blokujących białko CTLA-4 grupą leków szczególnie obiecujących są inhibitory białka BRAF, skuteczne w przypadku wystąpienia mutacji genu *BRAF* (głównie *V600E*). Wczesne wyniki badań wskazują na wysoki odsetek odpowiedzi u chorych z powyższą mutacją, jednak same wyniki wymagają oceny w dłuższym okresie czasu [39, 40]. Opublikowane w 2011 roku wyniki rejestracyjnego badania III fazy z wemurafenibem w I linii w wyselekcjonowanych chorych na przerzutowe czerniaki z mutacją *BRAF* wykazały odpowiedzi na leczenie wynoszące 48,4% w grupie leczonej tym inhibitorem BRAF, jak również znaczącą poprawę przeżyć wolnych od progresji i przeżyć całkowitych. Głównym problemem w tej terapii jest toksyczność skórna [41]. W związku z faktem, że inhibitory BRAF w wyselekcjonowanej grupie chorych na zaawansowane czerniaki (z potwierdzoną mutacją *BRAF*) powodują w krótkim czasie odpowiedzi i kontrolę nowotworu u większości chorych poddanych leczeniu, a jednocześnie długość trwania odpowiedzi jest ograniczona w związku z pojawianiem się mechanizmów oporności (mediana czasu trwania odpowiedzi wynosi 6,7 miesiąca), prawdopodobnie będą to leki z wyboru u chorych objawowych o dużej masie nowotworu przed rozpoczęciem leczenia ipilimumabem (terapia sekwencyjna) lub też będą przedmiotem przy-

szłych badań w terapii skojarzonej (z ipilimumabem lub inhibitorami MEK).

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2008 r. Warszawa 2010.
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. Korn E.L., Liu P.Y., Lee S.J. i wsp. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 527–534.
5. Garbe C., Eigentler T.K., Keilholz U., Hauschild A., Kirkwood J.M. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. *The Oncologist* 2011; 16: 5–24.
6. Serrone L., Zeuli M., Segal F.M., Cognetti F. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2000; 19: 21–34.
7. Bedikian A.Y., 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: 4738–4745.
8. Eigentler T.K., Caroli U.C., Radny P., Garbe C. Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials. *Lancet Oncol.* 2003; 4: 748–759.
9. Chapman P.B., Einhorn L.H., Meyers M.L. i wsp. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 2745–2751.
10. Middleton M.R., Grob J.J., Aaronson N. i wsp. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 158–166.
11. Rao R.D., Holtan S.G., Ingle J.N. i wsp. Combination of paclitaxel and carboplatin as second-line therapy for patients with metastatic melanoma. *Cancer* 2006; 106: 375–382.
12. Smith F.O., Downey S.G., Klapper J.A. i wsp. Treatment of metastatic melanoma using interleukin-2 alone or in conjunction with vaccines. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14: 5610–5618.
13. Ruka W., Krzakowski M., Placek W. i wsp. Czerniaki skóry — zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2009; 7: 20–28.
14. Ridolfi L., Ridolfi R. Anti-CTLA-4 therapy in melanoma: role of ipilimumab (MDX-010). *Expert Rev. Dermatol.* 2009; 4: 199–210.
15. Walker L.S., Abbas A.K. The enemy within: keeping self-reactive T cells at bay in the periphery. *Nat. Rev. Immunol.* 2002; 2: 11–19.
16. Weber J. Ipilimumab: controversies in its development, utility and autoimmune adverse events. *Cancer Immunol. Immunother.* 2009; 58: 823–830.
17. Morse M.A. Technology evaluation: Ipilimumab, Medarex/Bristol-Myers Squibb. *Curr. Opin. Mol. Ther.* 2005; 7: 588–597.
18. Weber J. Overcoming immunologic tolerance to melanoma: targeting CTLA-4 with ipilimumab (MDX-010). *The Oncologist* 2008; 13: 16–25.
19. Wolchok J.D., Neyns B., Linette G. i wsp. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 155–164.
20. Maio M., Lebbé C., Sileri V. Ch. i wsp. Long-term survival in advanced melanoma patients treated with ipilimumab at 10 mg/kg: ongoing analyses from completed phase II Trials. *ESMO Congress* 2009; poster 116.
21. Maio M., Lebbé C., Neyns B. i wsp. Three-year survival rates for patients with advanced melanoma who received ipilimumab at 10 mg/kg in Phase II Trials. *Congress — Perspectives in Melanoma XIV, Amsterdam, 2010, poster P-0020.*
22. O'Day S.J., Maio M., Chiarion-Sileni V. i wsp. Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a multicenter single-arm phase II study. *Ann. Oncol.* 2010; 21: 1712–1717.

23. Weber J., Thompson J.A., Hamid O. i wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study comparing the tolerability and efficacy of ipilimumab administered with or without prophylactic budesonide in patients with unresectable stage III or IV melanoma. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15: 5591–5598.
24. Downey S.G., Klapper J.A., Smith F.O. i wsp. Prognostic factors related to clinical response in patients with metastatic melanoma treated by CTL-associated antigen-4 blockade. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13: 6681–6688.
25. 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: abstr. 8525.
26. 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.
27. Wolchok J. *Cancer Immunology & Immunotherapy, XVIth Meeting of the Cancer Research Institute 2008*; abstr. S–25.
28. Hodi F.S., O'Day S., McDermott D.F. i wsp. Re-induction with ipilimumab, gp100 peptide vaccine, or a combination of both from a phase III, randomized, double-blind, multicenter study of previously treated patients with unresectable stage III or IV melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (supl.): 7s (abstr. 8509).
29. Lebbé C. i wsp. *Perspectives in Melanoma XII 2008*; abstr. O-015.
30. Kähler K.C., Hauschild A. Treatment and side effect management of CTLA-4 antibody therapy in metastatic melanoma. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2010; 8: 1–9.
31. Chin K., Ibrahim R., Berman D. i wsp. Treatment guidelines for the management of immune-related adverse events in patients treated with ipilimumab, an anti-CTLA-4 therapy. *ESMO Congress 2008*; abstr. 787P.
32. Ku G.Y., Yuan J., Page D. i wsp. Single-institution experience with ipilimumab in advanced melanoma patients in the compassionate use setting. *Cancer* 2010, 116; 1767–1775.
33. Reich A., Staender S., Szepletowski J.C. Drug-induced pruritus: a review. *Acta Derm. Venereol.* 2009; 89: 236–244.
34. Dillard T., Yedinak C.G., Alumkal J., Fleseriu M. Anti-CTLA-4 antibody therapy associated autoimmune hypophysitis: serious immune related adverse events across a spectrum of cancer subtypes. *Pituitary* 2010; 13: 29–38.
35. Aamdal S., Wolchok J.D., Weber J. i wsp. Changes in peripheral blood absolute lymphocyte count (ALC) may guide patient selection for continued treatment with ipilimumab. *ESMO Congress 2009*; abstr. 9.309.
36. Schwartzentruber D.J., Lawson D., Richards J. i wsp. A phase III multi-institutional randomized study of immunization with the gp100:209-217(210M) peptide followed by high-dose IL-2 compared with high-dose IL-2 alone in patients with metastatic melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27 (supl.): 463s. (abstr.).
37. Wolchok J.D., Weber J.S., Hamid O. i wsp. Ipilimumab efficacy and safety in patients with advanced melanoma: a retrospective analysis of HLA subtype from four trials. *Cancer Immun.* 2010; 10: 9–14.
38. Lorigan P., Sosman J.A., Haanen J. i wsp. Clinical response to ipilimumab: effect of systemic corticosteroids used to manage immune-related adverse events (irAEs). *ESMO Congress 2010*; poster 1331P.
39. Flaherty K.T., Puzanov I., Kim K.B. i wsp. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 809–819.
40. Kefford R., Arkenau H., Brown M.P. i wsp. Phase I/II study of GSK2118436, a selective inhibitor of oncogenic mutant BRAF kinase, in patients with metastatic melanoma and other solid tumors. *J. Clin. Oncol.* 2010 ASCO Annual Meeting Proceedings 28; supl.: 8503.
41. Chapman P.B., Hauschild A., Robert C. i wsp. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 2507–2516.