

Hanna Kosela-Paterczyk¹, Maja Wasylecka-Morawiec¹, Katarzyna Kozak¹, Beata Jagielska², Tomasz Świtaj¹, Piotr Rutkowski¹

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

²Klinika Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ipilimumabem chorych z rozpoznaniem czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium rozsiewu

The efficacy and safety of ipilimumab in patients with advanced cutaneous or mucosal melanoma

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Kosela-Paterczyk H, Wasylecka-Morawiec M, Kozak K, Jagielska B, Świtaj T, Rutkowski P. The efficacy and safety of ipilimumab in patients with advanced cutaneous or mucosal melanoma. *Oncol Clin Pract* 2015; 11: 256–262.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Hanna Kosela-Paterczyk
 Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich,
 Kości i Czerniaków
 Centrum Onkologii — Instytut
 im. Marii Skłodowskiej-Curie
 ul. Roentgena 5, 02–81 Warszawa
 Tel.: +48 (22) 546 20 31
 e-mail: hanna.kosela@gmail.com

STRESZCZENIE

Wstęp. Ipilimumab jest przeciwciałem monoklonalnym zarejestrowanym do leczenia chorych z rozpoznaniem czerniaka w stadium nieoperacyjnym lub uogólnienia. W badaniach wykazano wydłużenie czasu całkowitego przeżycia u chorych leczonych ipilimumabem. Lek ten charakteryzuje się toksycznością wynikającą z nadmiernej aktywacji układu odpornościowego. Celem badania była analiza wyników leczenia ipilimumabem chorych leczonych w jednym ośrodku w ramach obowiązującego w Polsce programu lekowego.

Materiały i metody. Od kwietnia 2014 do lutego 2015 roku w Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków (KNTMKiCz) ipilimumabem w dawce 3 mg/kg masy ciała leczono 47 chorych (27 mężczyzn, 20 kobiet) z rozpoznaniem przerzutowego czerniaka po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia systemowego. Mediana wieku w momencie rozpoczęcia leczenia wyniosła 54 lata (zakres 18–73). U 19 chorych (40%) stwierdzono mutację w genie *BRAF*. Chemioterapii poddano wcześniej 30 chorych, 14 osób otrzymało w pierwszej linii leczenia wemurafenib i 3 osoby brały udział w badaniu klinicznym. Stan sprawności 0 i 1 według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) stwierdzono — odpowiednio — u 15 i 32 chorych. Pięciu (10,6%) chorych miało bezobjawowe przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego. U 24 (51%) chorych stwierdzono rozsiew do mniej niż 3 narządów, a u 23 (49%) osób przerzuty występowały w większej liczbie narządów. Aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w momencie rozpoczęcia leczenia była podwyższona u 19 chorych (40%), natomiast liczba neutrofilów — u 14 chorych (30%).

Wyniki. Pełne 4 dawki leczenia otrzymało 35 osób (74%). U 4 chorych (8,5%) stwierdzono częściową odpowiedź na leczenie (PR), u 12 (25,5%) wystąpiła stabilizacja choroby (SD) wynosząca 3 lub więcej miesięcy, a u 31 (66%) odnotowano progresję choroby (PD). Kliniczną korzyść (PR + SD) stwierdzono u 16 (34%) chorych. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniosła 2 miesiące, a mediana czasu całkowitego przeżycia (OS) osiągnęła 7,5 miesiąca. Znamienny wpływ na OS miała wyjściowa aktywność LDH ($p = 0,005$) i podwyższona liczba neutrofilów ($p = 0,01$). Kolejne linie leczenia po wystąpieniu PD podczas leczenia ipilimumabem otrzymało 25 chorych (53%).

Wnioski. Przeprowadzona analiza potwierdza skuteczność ipilimumabu w paliatywnym leczeniu drugiej linii u ograniczonego odsetka chorych na zaawansowane czerniaki. Zastosowanie leku u części chorych pozwala na uzyskanie długotrwałej kontroli choroby przy dość dobrej tolerancji leczenia. Konieczne jest określenie czynników predykcyjnych odpowiedzi w celu optymalnego doboru chorych do leczenia.

Słowa kluczowe: czerniak, ipilimumab, czas przeżycia, toksyczność

ABSTRACT

Introduction. Ipilimumab is a monoclonal antibody registered for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma. Studies have shown prolongation of overall survival in patients treated with ipilimumab. Adverse events related to excessive stimulation of the immune system may occur during treatment. The aim of this paper was to analyse the results of treatment with the use of ipilimumab, which were achieved in one institution in the frame of a therapeutic program established in Poland.

Materials and methods. Forty-seven patients (27 men, 20 women) were treated from April 2014 to February 2015 with ipilimumab in a dose of 3 mg/kg of body weight after failure of one previous systemic line of treatment. Median age at the beginning of the treatment was 54 years (range 18–73). Nineteen patients (40%) had *BRAF* mutation. Thirty patients received chemotherapy as first-line treatment prior to ipilimumab, 14 patients were given vemurafenib, and three patients were treated in clinical trials. Performance status 0 or 1 was found in 15 patients and 32 patients, respectively. Five patients (10.6%) had asymptomatic brain metastases. Twenty-four (51%) patients had metastatic disease with three or less organs involved, whereas 23 (49%) patients had metastases in more than three organs. Lactate dehydrogenase (LDH) activity and neutrophil count was elevated at the beginning of treatment in 40% and 30% of patients, respectively.

Results. Thirty-five patients (74%) completed four doses of treatment. Four patients (8.5%) had partial response to the treatment, 12 patients (25.5%) had stable disease (SD) for three or more months, and 31 (66%) had progressive disease. Sixteen patients (34%) had clinical benefit from the treatment (PR + SD). Median progression-free survival (PFS) time was two months. Median overall survival (OS) time was 7.5 months. Increased LDH activity at the beginning of treatment and elevated neutrophil count significantly influenced overall survival of patients ($p = 0.005$ and $p = 0.01$, respectively). After progression on ipilimumab 25 patients (53%) received further lines of systemic treatment.

Conclusions. This analysis confirms the efficacy of ipilimumab in some patients with advanced melanoma in second-line systemic therapy. A limited proportion of patients obtain long lasting control of the disease after use of ipilimumab with good tolerance to the treatment. There is a need to determine predictive factors of response to treatment for better selection of patients.

Key words: melanoma, ipilimumab, survival, toxicity

Copyright © 2015 Via Medica
ISSN 2450-1646
www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Czerniak jest agresywnym nowotworem złośliwym skóry charakteryzującym się wysokim ryzykiem występowania odległych przerzutów. Zachorowalność na czerniaka zwiększa się i wzrasta również odsetek chorych z rozpoznaniem choroby w stadium rozsiewu, których rokowanie pozostaje złe. Zgodnie z historycznymi danymi mediana czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) w grupie chorych, u których doszło do powstania zmian przerzutowych czerniaka, wynosiła 6–9 miesięcy, a przeżycie 5-letnie w tej grupie wyniosło około 5–10% [1, 2]. Liczba nowych zachorowań na czerniaka skóry w Polsce wynosiła w 2010 roku prawie 1200 u mężczyzn i 1350 u kobiet, a prawie 1200 osób (ponad 600 mężczyzn i 570 kobiet) zmarło z powodu tego nowotworu [3]. Do niedawna jedyną opcją paliatywnego leczenia systemowego chorych z rozpoznaniem czerniaka w stadium rozsiewu była chemioterapia oparta na dakarbazynie, której skuteczność była niewielka (brak wpływu na przeżycie całkowite). W ostatnich latach ukazały się wyniki badań klinicznych nad nowymi cząsteczkami, z których część została już zarejestrowana i jest stosowana w praktyce, co przełożyło się na wydłużenie przeżyć w tej złe rokującej grupie chorych [4, 5].

Jednym z nowych leków jest ipilimumab, który jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym blokującym antygen CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4*) na powierzchni limfocytów T. Blokada CTLA-4 zwiększa aktywność limfocytów i znosi część mechanizmów tolerancji immunologicznej, co powoduje nasiloną aktywację limfocytów cytotoksycznych i zniesienie kontroli limfocytów supresorowych [6]. W 2010 roku opublikowano wyniki wielośrodkowego, randomizowanego badania klinicznego nad skutecznością ipilimumabu w grupie chorych z rozpoznaniem czerniaka w stadium rozsiewu po niepowodzeniu wcześniejszych linii leczenia. Wykazano, po raz pierwszy dla terapii systemowej czerniaka, poprawę OS. Mediana OS w grupie leczonej ipilimumabem (w dawce 3 mg/kg masy ciała) wyniosła 10 miesięcy w porównaniu z 6,4 miesiąca w grupie kontrolnej (chorzy otrzymujący szczepionkę gp100), a różnica była istotna statystycznie. Wśród chorych leczonych ipilimumabem odsetek obiektywnych odpowiedzi nie był wysoki (10,9%), ale 2-letnie przeżycia w grupie osób otrzymujących immunoterapię wyniosły około 20%. W grupie chorych leczonych ipilimumabem stwierdzono działania niepożądane leczenia w stopniu 3. lub 4. Według *Common Toxicity Criteria* (CTC) u 10–15% leczonych [7]. Skuteczność

leku potwierdzono w kolejnym badaniu klinicznym, tym razem przeprowadzonym w grupie chorych wcześniej nieleczonych. Mediana OS w tej grupie wyniosła dla kombinacji ipilimumabu i dakarabazyny 11,2 miesiąca, w porównaniu z 9,1 miesiąca w grupie chorych otrzymujących dakarabazynę w monoterapii; odsetek przeżyć 1-roczych wyniósł 47,3% wobec 36,3%, a 2-letnich 28,5% wobec 17,9% [hazard względny (HR, hazard ratio) 0,72, $p < 0,001$]. W badaniu tym ipilimumab podawany był w dawce 10 mg/kg masy ciała [8].

Wyniki wymienionych badań stały się podstawą do rejestracji ipilimumabu w Unii Europejskiej w leczeniu chorych z rozpoznaniem czerniaka skóry i błon śluzowych w stadium nieresekcyjnego zaawansowania miejscowego lub uogólnienia choroby. Lek początkowo w 2011 roku zarejestrowano w drugiej linii leczenia, a w 2013 roku rejestrację rozszerzono również na pierwszą linię leczenia. W Polsce lek jest dostępny w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) od marca 2014 roku w drugiej linii leczenia dla chorych z rozpoznaniem czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium III (nieoperacyjnym) lub IV. Program obecnie jest otwarty w 19 ośrodkach w kraju i leczonych w nim dotąd było ponad 200 chorych.

Celem pracy jest analiza wyników i bezpieczeństwa stosowania ipilimumabu u chorych leczonych w Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków (KNTMKiCz) Centrum Onkologii — Instytucie w Warszawie w ramach programu lekowego NFZ.

Material i metody

Do retrospektywnej analizy włączono 47 chorych (20 kobiet, 27 mężczyzn) leczonych paliatywnie ipilimumabem w KNTMKiCz z powodu czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium III (nieoperacyjnym) lub IV (rozsiew odległy choroby) w czasie od kwietnia 2014 do lutego 2015 roku. Wszyscy chorzy otrzymywali ipilimumab w ramach drugiej linii leczenia. Mediana wieku w momencie leczenia wyniosła 54 lata (zakres 18–73 lat). Szczegółowa charakterystyka pacjentów znajduje się w tabeli 1.

Ipilimumab podawano w 1,5-godzinnych wlewach w dawce 3 mg/kg masy ciała w 4 cyklach co 21 dni. Odpowiedź na leczenie według kryteriów odpowiedzi immunologicznej oceniano za pomocą — między innymi — badania tomografii komputerowej po 12. tygodniu od rozpoczęcia leczenia lub po podaniu ostatniej dawki całego leczenia.

Obliczenia statystyczne przeprowadzono z zastosowaniem pakietu oprogramowania Statistica wersja 7 (StatSoft). Krzywe przeżycia, medianę czasu przeżycia oszacowano, korzystając z metody Kaplana-Meiera. Czas przeżycia całkowitego został obliczony od daty

Tabela 1. Charakterystyka pacjentów

Charakterystyka chorych (47)	Liczba	%
Płeć		
Żeńska	20	42
Męska	27	58
Stan sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)		
0	15	32
1	32	68
Lokalizacja ogniska pierwotnego		
Skóra	38	80
Nieznane	6	12,7
Błony śluzowe	3	6,3
Leczenie pierwszej linii		
Chemioterapia	30	64
Wemurafenib	14	30
Badanie kliniczne	3	6
Mutacja BRAF		
Tak	19	40
Nie	28	60
Zaawansowanie choroby:		
Rozsiew do ≤ 3 narządów	24	51
Rozsiew do > 3 narządów	23	49
Zmiany przerzutowe w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN)		
Tak	5	10,6
Nie	42	89,3
Wyjściowe stężenie albumin		
W normie	28	60
Poniżej normy	19	40
Wyjściowa aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH)		
W normie	28	60
Powyżej normy	19	40
Wyjściowa liczba neutrofilów		
W normie	33	70
Powyżej normy	14	30

rozpoczęcia leczenia ipilimumabem do daty ostatniej obserwacji lub zgonu. Czas wolny od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) obliczono od daty rozpoczęcia leczenia ipilimumabem do daty ostatniej obserwacji lub udowodnionej radiologicznie progresji choroby. Mediana czasu obserwacji wynosi 7 miesięcy. Działania niepożądane leczenia oceniano według kryteriów według CTC (wersja 4).



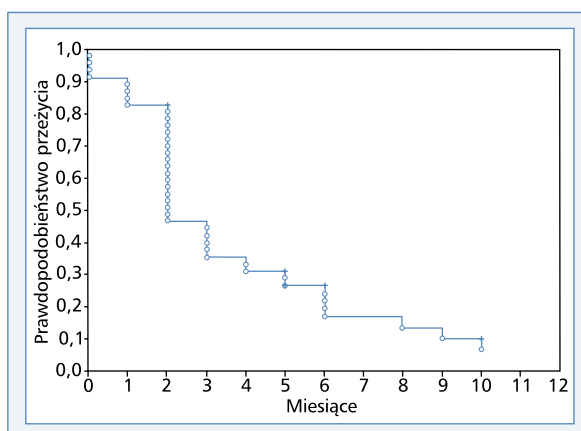
Rycina 1. Częściowa odpowiedź na leczenie po 4 dawkach leku

Wyniki

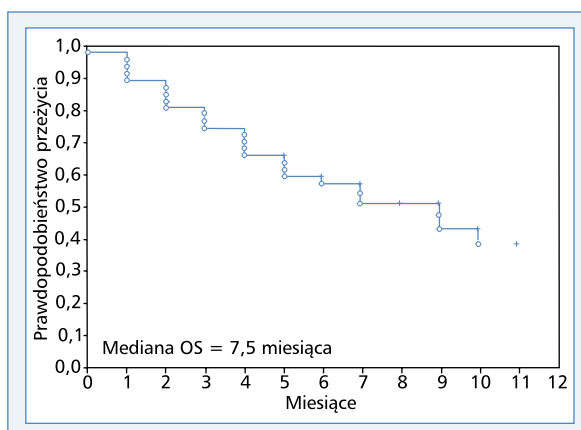
Skuteczność

Pełne 4 dawki leczenia otrzymało 35 osób (74%). Wśród 12 chorych, którzy nie zakończyli zaplanowanego leczenia, u 9 przyczyną była progresja choroby nowotworowej, a u 3 toksyczność leczenia. U żadnego chorego nie uzyskano całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR, *complete response*), u 4 chorych (8,5%) stwierdzono częściową odpowiedź na leczenie (PR, *partial response*) (ryc. 1). Stabilizację choroby (SD, *stable disease*) trwającą 3 miesiące lub dłużej wykazano u 12 (25,5%) leczonych, a u 31 (66%) chorych stwierdzono progresję choroby (PD, *progressive disease*). Szesnastu (34%) chorych osiągnęło korzyść kliniczną z leczenia (PR + SD). U żadnego z chorych nie zaobserwowano zjawiska pseudoprogresji nowotworu.

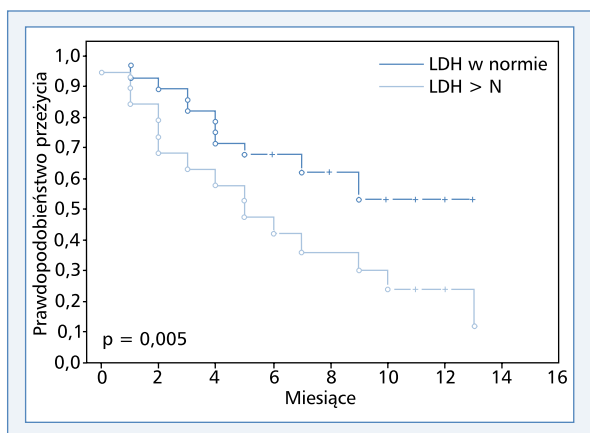
Mediana PFS wyniosła 2 miesiące (ryc. 2). W grupie pacjentów, u których uzyskano kontrolę choroby po leczeniu ipilimumabem, mediana PFS wyniosła pół roku. Na PFS nie miał istotnego statystycznie wpływu stan ogólny pacjentów włączonych do leczenia, obecność zmian przerzutowych w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), zaawansowanie choroby czy wyjściowe stężenie albumin, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) lub liczba neutrofilów. Mediana OS wyniosła 7,5 miesiąca (ryc. 3). W grupie chorych, u których uzyskano kontrolę choroby, mediana OS nie została osiągnięta. Istotną różnicę w odniesieniu do OS stwierdzono w zależności od wyjściowej aktywności LDH ($p = 0,005$) (ryc. 4), negatywny wpływ na przeżycie miał też podwyższona wyjściowo liczba neu-



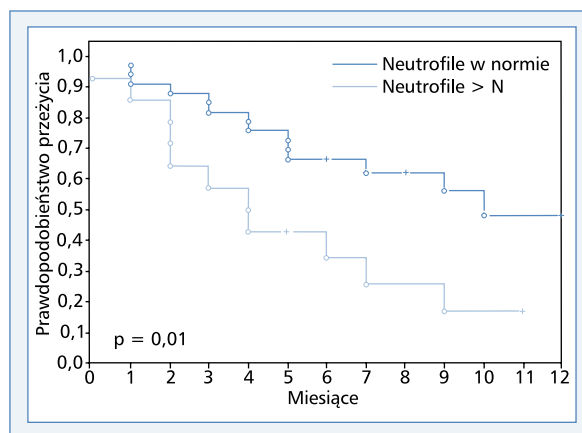
Rycina 2. Czas przeżycia wolny od progresji choroby



Rycina 3. Czas całkowitego przeżycia



Rycina 4. Czas całkowitego przeżycia w zależności od wyjściowej aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH)



Rycina 5. Czas całkowitego przeżycia w zależności od wyjściowej liczby neutrofilów

trofilów ($p = 0,01$) (ryc. 5). Na przeżycie całkowite nie miały istotnego statystycznie wpływu stan ogólny chorych włączonych do leczenia, obecność zmian przerzutowych w OUN, zaawansowanie choroby czy wyjściowe stężenie albumin. W momencie analizy nie żyło 26 chorych. Po wystąpieniu progresji podczas stosowania ipilimumabu 25 chorych (53%) otrzymało kolejne linie leczenia systemowego (3 — chemioterapia, 21 — pembrolizumab, 1 — dabrafenib).

Działania niepożądane

Leczenie było dość dobrze tolerowane. U 18 chorych (38%) stwierdzono działania niepożądane terapii. U jedynie 3 chorych zakończono leczenie z powodu toksyczności. Nie było zgonów spowodowanych toksycznością terapii. U 7 chorych doszło do zaburzeń czynności tarczycy w stopniu 1. według CTC (bezobjawowe odchylenia w stężeniu hormonów). U 4 chorych wystąpiła wysypka skórna w stopniu CTC 1. lub 2., która ustąpiła bez dodatkowego leczenia (ryc. 6). U 1 pacjenta stwierdzono podwyższenie aktywności transaminaz w stopniu 1. według CTC. U 6 osób (12,7%) wystąpiły działania niepożądane w stopniu wyższym wymagające zastosowania kortykosteroidów w dużych dawkach zgodnie z zalecanymi algorytmami postępowania [9]. U 5 chorych stwierdzono biegunkę w stopniu 3. według CTC (powyżej 7 wypróżnień na dobę), a u 1 doszło do zapalenia przysadki w stopniu 3. Żaden z tych chorych nie wymagał zastosowania innego niż kortykosteroidy leczenia immunosupresyjnego zalecanego w algorytmach (np. infliksymabu stosowanego w przypadku chorych, u których doszło do ciężkiego autoimmunologicznego zapalenia jelit).



Rycina 6. Wysypka w stopniu 2. według *Common Toxicity Criteria* (CTC) u pacjentki po 2 dawkach leku

Dyskusja

Ipilimumab jest lekiem gruntownie przebadanym w badaniach klinicznych. Szczególnie interesujące — w kontekście niniejszej pracy — są analizy nad skutecznością i bezpieczeństwem leczenia pochodzące z programów tzw. rozszerzonego dostępu, do których włączano chorych przed oficjalnym zarejestrowaniem leku. Wyniki wspomnianych doświadczeń są zwykle nieco różne od znanych z badań klinicznych, gdzie kryteria włączenia są dość rygorystyczne i mniej w nich reprezentowani są chorzy, jakich widuje się w codziennej praktyce klinicznej (np. po niepowodzeniu wielu wcześniejszych linii leczenia). Warto przytoczyć polskie wyniki programu rozszerzonego dostępu opublikowane w 2013 roku. Leczone wówczas 50 chorych z 5 ośrodków onkologicznych. Wyniki są dość zbieżne z uzyskanymi w obecnej analizie — 70% chorych otrzymało pełne 4 dawki leczenia, mediana PFS była co prawda dłuższa (3 miesiące), ale mediana OS była podobna (8 miesięcy). Czynnikiem mającym istotny wpływ na rokowanie w grupie chorych był stan sprawności przy włączeniu do leczenia [10]. Kolejne dane pochodzą z ośrodków hiszpańskich, gdzie podano wyniki pochodzące od 153 chorych włączonych do programu, spośród których 61% otrzymało pełne 4 dawki leczenia. Całkowitą odpowiedź na leczenie stwierdzono u 1,3% chorych, częściową odpowiedź obserwowano u 9,6% chorych, zaś choroba ustabilizowała się u 14,5% leczonych. Mediana OS wyniosła 6,5 miesiąca. Czynnikiem rokowniczym dla przeżycia okazały się podwyższone stężenie limfocytów i zwiększona aktywność LDH [11]. Do programu rozszerzonego dostępu w Wielkiej Brytanii włączono 193 chorych, w tym 20% z rozpoznaniem zmian przerzutowych do OUN. Zaledwie 53% chorych otrzymało pełen schemat leczenia; wśród osób, które nie ukończyły, główną przyczyną była progresja choroby. Mediana PFS wyniosła 2,8 miesiąca, zaś mediana OS osiągnęła 6,1 miesiąca. Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie wyniósł 14% [12]. Znaczącą liczbę chorych, bo aż 196 chorych leczonych ipilimumabem, włączono do niedawno opublikowanej analizy pochodzącej z czeskich ośrodków. Pełen cykl leczenia otrzymało 66,8% chorych. Mediana OS wyniosła — podobnie jak w grupie przedstawionej w niniejszej pracy — 7,5 miesiąca i też była zdecydowanie dłuższa u tych, u których osiągnięto odpowiedź na leczenie (42,3 miesiąca w grupie czeskiej, w poniższej analizie mediana OS w tej grupie nie została osiągnięta) [13].

Trwają obecnie próby wyodrębnienia czynników predykcyjnych odpowiedzi na ipilimumab. Odpowiedź na immunoterapię charakteryzuje się inną dynamiką niż przy zastosowaniu leczenia celowanego lub klasycznego leczenia systemowego. Zwykle oczekiwaną pozytywną odpowiedzią na ipilimumab jest stabilizacja choroby lub powolne zmniejszanie się zmian nowotworowych.

Chorzy z gwałtownie przebiegającym procesem nowotworowym i/lub dużą masą nowotworu w większości przypadków nie odnoszą korzyści z immunoterapii, tym bardziej wobec opóźnionego występowania odpowiedzi (tygodnie lub nawet miesiące po jego rozpoczęciu), co uzasadnia przeprowadzanie pierwszej kontroli skuteczności radiologicznej po podaniu wszystkich (4) dawek leku [14]. Stąd też wynikają stosunkowo duże odsetki chorych niekończących pełnego cyklu leczenia z powodu progresji choroby. Mniejszą korzyść z leczenia ipilimumabem u chorych o wysokiej dynamice choroby wykazano między innymi w randomizowanym badaniu przeprowadzonym wśród chorych z rozpoznaniem rozsiewu czerniaka do OUN. Do badania włączono chorych bez objawów i niewymagający stosowania kortykosteroidów oraz z objawami choroby przyjmujących stabilne dawki kortykosteroidów. Mediana PFS i OS w grupie chorych bezobjawowych były 2-krotnie dłuższe niż wśród chorych wymagających leczenia przeciwozłazkowego [15].

Jednym ze wskaźników wysokiej aktywności nowotworu jest — między innymi — zwiększona aktywność LDH. Aktywność LDH przekraczająca górną granicę normy jest od lat znanym złym czynnikiem prognostycznym u chorych na czerniaka [16, 17]. Złe rokowanie osób, u których stwierdzono podwyższoną aktywność LDH, dotyczy także osób leczonych ipilimumabem. W dużej analizie czynników predykcyjnych wśród chorych leczonych ipilimumabem w Wielkiej Brytanii i Holandii podwyższona aktywność LDH była najsilniejszym spośród badanych negatywnym czynnikiem. Autorzy analizy wnioskują, że chorzy z wyjściową aktywnością LDH 2-krotnie przekraczającą górną granicę normy mają niewielkie szanse na odniesienie korzyści z leczenia ipilimumabem [18]. Także w analizowanej przez autorów niniejszej pracy grupie chorych, u których w momencie rozpoczęcia leczenia stwierdzono podwyższoną aktywność LDH, mieli istotnie krótszy OS w porównaniu z tymi, u których aktywność ta była w granicach normy. Kolejnym czynnikiem o negatywnym znaczeniu rokowniczym w analizowanej grupie okazała się podwyższona wyjściowo liczba neutrofilów. Oba wskaźniki (wyjściowa aktywność LDH i liczba neutrofilów) zostały też wyodrębnione jako silne i niezależne czynniki prognostyczne wśród chorych leczonych ipilimumabem w zaproponowanym w tym roku nomogramie, który ma być pomocny dla włączających chorych do leczenia [19].

W trakcie leczenia ipilimumabem może dojść do wystąpienia dość unikalnej toksyczności, niespotykanej wcześniej w leczeniu systemowym nowotworów. Wiąże się ona z nadmiernym pobudzeniem układu immunologicznego. Opracowano algorytmy postępowania w przypadku wystąpienia wspomnianych działań niepożądanych, których stosowanie zdecydowanie zmniejsza ryzyko narastania toksyczności — w leczeniu stosuje się leki immunosupresyjne (głównie glikokortykosteroidy)

[9, 20]. W badaniu rejestracyjnym działania niepożądane leczenia stwierdzono u 60% chorych leczonych ipilimumabem, zaś toksyczność w stopniu 3. lub 4. u 10–15% chorych, przy czym 14 chorych (2,1%) zmarło w związku z leczeniem [7]. W przeszłości toksyczność leku wśród chorych leczonych w ramach rutynowej praktyki klinicznej wydawała się nieznacznie większa. Może to wynikać z często mniej restrykcyjnej kontroli i rzadszych wizyt w ośrodku leczącym niż wśród chorych biorących udział w protokołach badawczych. W cytowanych już danych pochodzących z analizy programu rozszerzonego dostępu do leku w Wielkiej Brytanii toksyczność leczenia stwierdzono u 70% chorych, a u 30% chorych były to działania niepożądane w stopniu 3. lub wyższym (najczęściej biegunka). U 10% chorych z tej grupy z powodu toksyczności zakończono leczenie [12]. W analizowanej przez autorów niniejszej pracy grupie odsetek działań niepożądanych nie był wysoki — stwierdzono je u 38% chorych, zaś toksyczność w stopniu 3. wystąpiła u 12,7% leczonych bez zgonów spowodowanych terapią. Ze względu na specyficzny profil działań niepożądanych leku, których leczenie wymaga doświadczenia oraz zaplecza wielospecjalistycznego (np. pracownia endoskopowa), terapia ipilimumabem powinna się odbywać w dużych ośrodkach onkologicznych o odpowiednim doświadczeniu. Chorzy powinni być dokładnie poinformowani o możliwych działaniach niepożądanych leku oraz pouczeni o konieczności szybkiej reakcji i kontaktu z ośrodkiem leczącym w przypadku ich wystąpienia [21].

Wnioski

Prezentowane wyniki potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ipilimumabu u chorych z rozpoznaniem zaawansowanego czerniaka po niepowodzeniu wcześniejszej linii leczenia. W analizowanej grupie rokowanie jest podobne do tego prezentowanego we wcześniejszych publikacjach. Ograniczeniem powyższej analizy jest na pewno stosunkowo krótki czas obserwacji niepozwalający jeszcze na pełną ocenę czasu trwania odpowiedzi na leczenie i czasu całkowitego przeżycia. Wskazane też byłoby powtórzenie badania po uzyskaniu danych od większej liczby pacjentów także z innych ośrodków w Polsce.

Ipilimumab nie jest lekiem, który prowadzi do uzyskania wysokiego odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie, ale dzięki jego zastosowaniu u części chorych udaje się uzyskać długotrwałą kontrolę choroby przy dość dobrej tolerancji leczenia. Wskazane jest staranne dobieranie chorych do leczenia ze względu na szczególną kinetykę odpowiedzi. Dość powolny czas wystąpienia odpowiedzi (w przeciwieństwie do szybkiej odpowiedzi) uzyskiwanej np. przy zastosowaniu inhibitorów BRAF) ogranicza stosowanie ipilimumabu u osób z dynamicz-

nym przebiegiem choroby, któremu towarzyszy szybkie pogarszanie się stanu ogólnego. Przedstawiona zasada kwalifikowania jest często trudna wobec trudnej sytuacji klinicznej, jaką jest rozsiany proces nowotworowy i potrzeba zaproponowania chorym dostępu do najnowszych terapii. Należałoby się też zastanowić, czy dostępność leku w Polsce tylko w drugiej linii leczenia nie ogranicza jego możliwości terapeutycznych. Często u chorych po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia systemowego zaawansowanie choroby jest już duże, z postępującym szybko pogorszeniem stanu ogólnego, przez co są oni złymi kandydatami do zastosowania ipilimumabu. Powyższe ograniczenie nie zmieniają faktu, że ipilimumab jest lekiem skutecznym dającym nadzieję na długotrwałe przeżycia w tej bardzo źle rokującej grupie chorych. Co więcej, wyniki niniejszej pracy stanowią punkt wyjściowy do zmieniającej się obecnie strategii immunoterapii w czerniaku w przypadku wykrycia nieoperacyjnych przerzutów w kierunku leczenia przeciwciałami anty-PD-1 (niwolumab lub pembrolizumab), które mają większą skuteczność z medianą przeżyć całkowitych sięgającą 2 lat oraz lepszą tolerancją [22, 23], lub wdrożenia leczenia skojarzonego za pomocą przeciwciał anty-CTLA-4 i anty-PD-1 (przy uwzględnieniu większej toksyczności i kosztów tej kombinacji lekowej) [24].

Piśmiennictwo

- Garbe C., Eigentler T.K., Keilholz U. i wsp. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. *Oncologist* 2011; 16: 5–24.
- Lens M.B., Dawes M. Global perspectives of contemporary epidemiological trends of cutaneous malignant melanoma. *Br. J. Dermatol.* 2004; 150: 179–185.
- <http://onkologia.org.pl/czerniak-skory-c43/>.
- Bhatia S., Tykodi S.S., Lee S.M. i wsp. Systemic therapy of metastatic melanoma: on the road to cure. *Oncology (Williston Park)* 2015; 29: 126–135.
- Aziji K., Stelloo E., Peters G.J. i wsp. New developments in the treatment of metastatic melanoma: immune checkpoint inhibitors and targeted therapies. *Anticancer Res.* 2014; 34: 1493–1505.
- Weber J. Overcoming immunologic tolerance to melanoma: targeting CTLA-4 with ipilimumab (MDX-010). *Oncologist* 2008; 13 (supl. 4): 16–25.
- 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.
- Robert C., Thomas L., Bondarenko I. i wsp. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 2517–2526.
- Fecher L.A., Agarwala S.S., Hodi F.S. i wsp. Ipilimumab and its toxicities: a multidisciplinary approach. *Oncologist* 2013; 18: 733–743.
- Wiater K., Switaj T., Mackiewicz J. i wsp. Efficacy and safety of ipilimumab therapy in patients with metastatic melanoma: a retrospective multicenter analysis. *Contemp. Oncol. (Pozn.)* 2013; 17: 257–262.
- Berrocal A., Arance A., Lopez Martin J.A. i wsp. Ipilimumab for advanced melanoma: experience from the Spanish Expanded Access Program. *Melanoma Res.* 2014; 24: 577–583.
- Ahmad S.S., Qian W., Ellis S. i wsp. Ipilimumab in the real world: the UK expanded access programme experience in previously treated advanced melanoma patients. *Melanoma Res.* 2015; 25: 432–442.
- Krajsova I., Arenberger P., Lakomy R. i wsp. Long-term Survival with Ipilimumab: Experience from a National Expanded Access Program for Patients with Melanoma. *Anticancer Res.* 2015; 35: 6303–6310.

14. Patel S.P., Woodman S.E. Profile of ipilimumab and its role in the treatment of metastatic melanoma. *Drug Des. Devel. Ther.* 2011; 5: 489–495.
15. Margolin K., Ernstoff M.S., Hamid O. i wsp. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 459–465.
16. Balch C.M., Soong S.J., Atkins M.B. i wsp. An evidence-based staging system for cutaneous melanoma. *CA Cancer J. Clin.* 2004; 54: 131–149; quiz 182–184.
17. Eton O., Legha S.S., Moon T.E. i wsp. Prognostic factors for survival of patients treated systemically for disseminated melanoma. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 1103–1111.
18. Kelderman S., Heemskerk B., van Tinteren H. i wsp. Lactate dehydrogenase as a selection criterion for ipilimumab treatment in metastatic melanoma. *Cancer Immunol. Immunother.* 2014; 63: 449–458.
19. Valpione S., Martinoli C., Fava P. i wsp. Personalised medicine: Development and external validation of a prognostic model for metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Eur. J. Cancer* 2015; 51: 2086–2094.
20. Weber J.S., Kahler K.C., Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 2691–2697.
21. Voskens C.J., Goldinger S.M., Loquai C. i wsp. The price of tumor control: an analysis of rare side effects of anti-CTLA-4 therapy in metastatic melanoma from the ipilimumab network. *PLoS One* 2013; 8: e53745.
22. Robert C., Schachter J., Long G.V. i wsp. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 2521–2532.
23. Postow M.A., Chesney J., Pavlick A.C. i wsp. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 2006–2017.
24. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R. i wsp. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 23–34.