

Zachorowalność na czerniaka skóry od kilkudziesięciu lat gwałtownie wzrasta zarówno w Polsce, jak i na świecie. W Polsce czerniak należy do rzadkich nowotworów, a rocznie notuje się ok. 2200 nowych zachorowań. Wyniki leczenia czerniaka w momencie wystąpienia nieoperacyjnych przerzutów (IV stopień zaawansowania klinicznego) pozostają niezadowolające. Zakończone badania kliniczne III fazy oceniające skuteczność różnych cytostatyków i metod terapii biologicznej nie przyniosły zamierzonego rezultatu. W codziennej praktyce onkologicznej lekiem nadal najchętniej stosowanym w czerniaku uogólnionym jest dakarbazyna w monoterapii, z medianą całkowitych przeżyć równą 6 miesięcy. Duże nadzieje pokłada się w terapii celowanej – inhibitorach kinaz, przeciwciałach monoklonalnych, terapii antysensowej oraz inhibitorach PARP. Ipilimumab (przeciwciało anti-CTLA4) oraz oblimersen sodu (oligodeoksynukleotyd skierowany przeciwko genowi Bcl-2) oceniane są obecnie w badaniach III fazy. Cząsteczki ukierunkowane na kinazę MEK (AZD6244), mTOR (ewerolimus, temsirolimus) oraz VEGFR (aksitinib) czy przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko VEGF (bewacizumab) lub integrynie  $\alpha 5\beta 1$  (volociximab) wykazują pewną aktywność we wczesnych fazach badań klinicznych. Wykazano pewną skuteczność wielu nowych cząsteczek (MDX-1106; BMS-66353; CP 870,893; PLX4032) ocenianych w badaniach I fazy, których efektywność będzie musiała być potwierdzona w badaniach kolejnej fazy. Niektóre inhibitory receptora kinazy tyrozynowej (imatinib, dasatinib czy sunitinib) mogą odegrać rolę w leczeniu chorych na czerniaka z potwierdzoną mutacją c-Kit. Przyszłość racjonalnego wykorzystania terapii celowanej będzie zależała od możliwości wyselekcjonowania pewnych grup chorych odpowiadających na leczenie spersonalizowane.

**Słowa kluczowe:** czerniak, przeciwciała monoklonalne, inhibitory kinaz, chemioterapia.

## Nowe terapie celowane stosowane u chorych na czerniaka uogólnionego

*New targeted therapies in the treatment of patients with metastatic melanoma*

Jacek Mackiewicz<sup>1,2</sup>, Łukasz Kwinta<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Katedra Biotechnologii Medycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup>Zakład Diagnostyki i Immunologii Nowotworów, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

<sup>3</sup>Oddział Chemioterapii, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

### Wstęp

Czerniak skóry jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek melanocytarnych. Zachorowalność nań od kilkudziesięciu lat gwałtownie wzrasta zarówno w Polsce, jak i na świecie. Należy on do nowotworów o najwyższym współczynniku umieralności wśród młodych ludzi między 20. a 29. rokiem życia. Stosunek śmiertelności do zachorowalności w Polsce jest znacznie wyższy niż w krajach Europy Zachodniej. W Polsce czerniak należy do rzadkich nowotworów, rocznie notuje się ok. 2200 nowych zachorowań. Wyniki leczenia czerniaka w momencie wystąpienia nieoperacyjnych przerzutów (IV stopień zaawansowania klinicznego) pozostają niezadowolające – mediana przeżyć wynosi 6–10 miesięcy, a 5-letnie przeżycia dotyczą mniej niż 10% chorych [1].

Leczenie ogólnoustrojowe zaawansowanego czerniaka opierało się początkowo na lekach alkilujących – głównie dakarbazynie (DTIC) oraz karmustynie (BCUN). Obiektywne odpowiedzi kliniczne obserwowano u 19% chorych leczonych DTIC, a mediana czasu remisji wynosiła 4 miesiące. Sześcioletnie przeżycia chorych z przerzutami odległymi wynoszą mniej niż 2% [2]. Innym lekiem stosowanym w leczeniu zaawansowanego czerniaka jest podawany doustnie temozolomid (TMZ). Jego zaletą jest przenikanie przez barierę krew–mózg. Badanie III fazy wykazało podobną skuteczność TMZ (mediana przeżycia 7,7 miesiąca), jak DTIC (6,4 miesiąca) i nieco mniejszą toksyczność [3]. W innym badaniu III fazy zaobserwowano nieco lepszą skuteczność fote-mustyny – nitrozomocznika trzeciej generacji – od DTIC. Zanotowano prawie dwukrotnie wyższy odsetek odpowiedzi klinicznych oraz wydłużenie czasu przeżycia o 1,6 miesiąca w porównaniu z DTIC [4]. Kolejnym cytostatykiem, którego skuteczność oceniana w badaniach I i II fazy okazała się ograniczona, był paklitaksel wykazujący się dużą toksycznością [5–7].

Żadne badanie z losowym doborem chorych nie potwierdziło wyższości schematów wielolekowych. W badaniach II fazy oceniano paklitaksel w połączeniu z karboplatiną w pierwszym [8] i drugim rzucie leczenia [9]. Wyniki tych dwóch badań także nie okazały się zadowolające. W badaniu III fazy wykazano, że połączenie cisplatyny, winkrystyny i dakarbazyny – schemat CVD – daje 30–35% odpowiedzi trwających podobnie długo, jak przy monoterapii DTIC. Obserwowany wyższy odsetek odpowiedzi klinicznych nie przekładał się na poprawę przeżyć chorych na czerniaka, a stosowanie schematów wielolekowych nasilało toksyczność bardziej niż monoterapia [10].

Podjęto także próby łączenia DTIC z tamoksyfenem, lecz żadne badanie z randomizacją nie potwierdziło synergizmu tych leków [11–14].

The incidence of melanoma is increasing rapidly both in Poland and worldwide. In Poland melanoma is a rare malignancy with about 2200 new cases annually. Results of the treatment at the time of inoperable metastases occurrence (stage IV) are unsatisfactory. Completed phase III clinical trials evaluating the efficacy of several cytotoxic agents and biological therapies did not produce the intended result. In daily oncological practice the most commonly used agent in the treatment of metastatic melanoma is still dacarbazine, with the median overall survival equal 6 months. High expectations are connected with targeted therapy – kinase inhibitors, monoclonal antibodies, antisense therapy and PARP inhibitors. Ipilimumab (antibody anti-CTLA4) and oblimersen sodium (oligodeoxynucleotide targeted against Bcl-2 gen) are currently being evaluated in phase III clinical trials. Molecules targeting MEK kinase (AZD6244), mTOR (everolimus, temsirolimus) and VEGFR (axitinib) or monoclonal antibodies directed against VEGF (bevacizumab) or  $\alpha 5\beta 1$  integrin (volociximab) are demonstrating some activity in the early phase trials. Multiple new molecules have demonstrated some efficacy (MDX-1106; BMS-66353; CP 870.893; PLX4032) in phase I trials, which activity will have to be confirmed in the next phase trials. Some receptor tyrosine-kinase inhibitors (imatinib, dasatinib or sunitinib) may play a role in the treatment of melanoma patients with c-KIT mutation. The future of the rational use of new targeted agents will depend on the possibility of selecting groups of patients responding to personalized treatment.

**Key words:** melanoma, monoclonal antibodies, kinase inhibitors, chemotherapy.

W licznych badaniach oceniano także skuteczność chemioterapii w połączeniu z INF- $\alpha 2$  lub IL-2, natomiast badania te przyniosły sprzeczne wyniki. Metaanaliza 18 badań z randomizacją potwierdziła brak korzyści stosowania biochemioterapii w porównaniu z chemioterapią [1].

W wieloletnich badaniach klinicznych nie wykazano istotnego wpływu na całkowite przeżycia chorych na zaawansowanego czerniaka, a w codziennej praktyce onkologicznej lekiem najchętniej stosowanym jest DTIC w monoterapii.

W ostatnich latach nastąpił duży postęp w zakresie terapii celowanej i personalizacji leczenia. Poniżej przedstawiono wyniki wielu badań klinicznych z nowymi lekami stosowanymi w czerniaku z przerzutami.

### Inhibitory kinaz

W komórkach różnych typów nowotworów obserwuje się zaburzenia przekazywania sygnałów w następstwie zmian aktywności kinaz tyrozynowych. Zaburzenia te mogą prowadzić do rozwoju procesu nowotworowego poprzez promowanie niekontrolowanej proliferacji komórki czy hamowanie apoptozy, ale także nabywanie zdolności do inwazji oraz tworzenia depozytów przerzutowych. Związanie się substancji sygnałowej (liganda) z określonymi białkami receptorowymi o aktywności kinazy tyrozynowej zapoczątkowuje kaskadę reakcji fosforylacji. W efekcie dochodzi do aktywacji kolejnych białek do momentu przekazania sygnału do jądra komórkowego, co stanowi początek aktywowania transkrypcji odpowiednich genów. W przekazywaniu szlaków onkogennych kluczową rolę odgrywają dwie drogi sygnałowe: RAS/RAF/MEK/ERK i PI-3K /AKT/mTOR/kinaza p70S6. Poprzez współdziałanie szlaki te mogą także oddziaływać na ważne cytoplazmatyczne kinazy białkowe (np. bcr-abl lub scr), które aktywują transkrypcję genów. Zidentyfikowano cały szereg nowych cząsteczek, ukierunkowanych na różne komponenty szlaków sygnalizacyjnych, które obecnie są oceniane w badaniach klinicznych [15].

Inhibitorem wielokinazowym jest sorafenib, który został zarejestrowany do leczenia raka wątrobowokomórkowego i raka nerki. *In vitro* i *in vivo* wykazano jego działanie antyproliferacyjne i antyangiogenne poprzez hamowanie aktywności docelowych enzymów/czynników zlokalizowanych w komórce guza (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT i FLT-3) oraz w unaczynieniu guza (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR- $\beta$ ) [16, 17]. Monoterapia sorafenibem u chorych na czerniaka z przerzutami nie odniosła sukcesu w badaniu II fazy. U 19% chorych zaobserwowano stabilizację choroby (*stabilisation of the disease* – SD), natomiast mediana czasu przeżycia do progresji (*progression free survival* – PFS) wynosiła zaledwie 11 tygodni [18]. Sorafenib oceniano również w skojarzeniu z cytostatykami. Zachęcające wyniki zaobserwowano w badaniu II fazy z randomizacją, do którego zakwalifikowano 101 chorych na zaawansowanego czerniaka, w jednym ramieniu chorzy otrzymywali sorafenib z DTIC, w drugim DTIC z placebo. W grupie chorych otrzymujących sorafenib PFS wyniósł 21,1 [obiektywne odpowiedzi kliniczne – (*response rate* – RR): 24%], natomiast w grupie kontrolnej 11,7 tygodnia (RR: 12%). W badaniu III fazy (PRISM) dodanie sorafenibu do karboplatyny z paklitaksemem u chorych po niepowodzeniu leczenia I rzutu nie powodowało zwiększenia odsetka odpowiedzi klinicznych oraz wydłużenia mediany PFS w porównaniu z grupą otrzymującą karboplatynę z paklitaksemem (PFS odpowiednio 17,9 vs 17,4 tygodnia; RR: 12 vs 11%) [19]. Badanie III fazy (E2603) prowadzone przez ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), w którym chorzy na zaawansowanego czerniaka otrzymywali ww. leczenie w pierwszym rzucie, po wstępnej ocenie wyników zostało zamknięte z powodu braku wyższości kombinacji trzech leków nad chemioterapią dwulekową.

Selektywny inhibitor MEK – AZD6244 testowano w badaniu II fazy z randomizacją, do którego zakwalifikowano 200 chorych na czerniaka w IV stopniu zaawansowania klinicznego. W jednym ramieniu badania chorzy byli kwalifikowani do grupy otrzymującej ww. leki, w drugim otrzymywali TMZ.

Randomizowano chorych wcześniej nieleczonych ogólnoustrojowo. Nie stwierdzono różnicy w PFS i całkowitych przeżyciach (*overall survival* – OS) chorych pomiędzy dwoma grupami. U 146 chorych biorących udział w badaniu analizowano mutację w genach *BRAF* i *NRAS*. U 50% wykryto mutację *BRAF*, natomiast 68% badanych było zarówno nosicielami mutacji *BRAF*, jak i *NRAS*. Odpowiedź na leczenie AZD6244 wiązała się z mutacją *BRAF*. Do działań niepożądanych związanych z leczeniem AZD6244 należały zapalenie skóry (u 60% chorych), biegunka (u 56%), nudności (u 50%), obrzęki obwodowe (u 38%), zmęczenie (u 27%) oraz wymioty (u 26%) [20].

Duże nadzieje pokłada się w PLX4032, który jest silnym selektywnym inhibitorem *BRAF*. Ostatnio na konferencji ECCO-ESMO 2009 prezentowano wyniki badania I fazy, w którym chorym na zaawansowanego czerniaka podawano PLX4032. Spośród 55 leczonych chorych, 26 otrzymywało dawkę  $\geq 240$  mg dwa razy dziennie, w tym u 16 z nich wykryto mutację genu *BRAF*. U 11 nosicieli ww. mutacji zaobserwowano PR. Dodatkowo utworzono kohortę składającą się z 30 chorych z mutacją *BRAF*, którzy otrzymali MTD (*maximum tolerated dose* – maksymalna tolerowana dawka) równą 960 mg dwa razy dziennie. Do najczęstszych działań niepożądanych należały zmęczenie, bóle stawów, i wysypka. Do dnia przedstawienia wyników badania udało się dokonać oceny skuteczności leczenia u 22 chorych, z których 14 (64%) wykazywało częściową remisję (*partial response* – PR), natomiast u kolejnych 6 zaobserwowano regresję zmian przerzutowych niemieszczącą się w definicji PR [21].

Szlak sygnałowy PI3K/AKT-mTOR jest szlakiem alternatywnym dla RAS/RAF/MEK i odgrywa rolę w rozwoju i progresji czerniaka [22]. mTOR, będący kluczowym modulatorem tego szlaku sygnałowego jest kinazą serynowo/treoninową efektywnie regulującą produkcję VEGF i proliferację komórki.

Inhibitorem mTOR jest ewerolimus, którego efektywność kliniczną oceniano w badaniu II fazy. Nie zaobserwowano obiektywnych odpowiedzi klinicznych, natomiast SD zanotowano u 35% chorych na czerniaka rozsianego [23].

Innym inhibitorem mTOR jest temsirolimus, który jest zarejestrowany w leczeniu raka nerki. Temsirolimus w połączeniu z sorafenibem testowano w badaniu I/II fazy u chorych na czerniaka przerzutowego. Maksymalna tolerowana dawka dla sorafenibu wynosiła 400 mg (*rano*) i 200 mg (*wieczorem*) *p.o.*, natomiast dla temsirolimusu 25 mg *i.v.* raz w tygodniu w 4-tygodniowym cyklu. Do objawów toksyczności ograniczającej dawkę (*dose limiting toxicity* – DLT) należały trombocytopenia, objaw ręka–stopa, wzrost wartości enzymów wątrobowych w surowicy i hipertriglicerydemia. Ocenę wyników leczenia przeprowadzono u 21 chorych, nie uzyskując żadnej obiektywnej odpowiedzi klinicznej, natomiast SD zaobserwowano u 9 badanych. Obecnie chorzy są rekrutowani do badania do grupy otrzymującej wyższą dawkę ww. leków, co będzie się wiązało z wyższym odsetkiem działań niepożądanych w stopniu 3. i 4. [24].

W czerniakach pochodzących pierwotnie z błon śluzowych, o wysokim odsetku występowania, czy czerniakach akralnych oraz niektórych innych czerniakach skóry występuje mutacja i amplifikacja genu *c-KIT* i mogą one odpo-

wiadać na leczenie imatinibem, sunitinibem czy dasatinibem [25, 26].

Imatinib jest silnym inhibitorem kinazy tyrozynowej Bcr-Abl, kinaz tyrozynowych receptora PDGF i SCF, ponadto wybiórczo hamuje protoonkogen c-KIT i ekspresję białka KIT. Imatinib okazał się skuteczny m.in. w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej (CML) z chromosomem Philadelphia (Ph) oraz ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) z chromosomem Ph, a także w nowotworach wywodzących się z podścieliska przewodu pokarmowego (*gastrointestinal stromal tumours* – GIST). Skuteczność imatinibu oceniano w trzech badaniach II fazy, w których łącznie brało udział 62 chorych na czerniaka z przerzutami, a tylko u 1 badanego uzyskano PR (czerniak akralny). Na ostatnim spotkaniu ASCO 2009 prezentowano wstępne wyniki badania II fazy u chorych na uogólnionego czerniaka z mutacją *c-KIT*, pierwotnie pochodzącego z błon śluzowych, skóry lub czerniaka akralnego. Od 81 chorych pobrano tkankę nowotworową celem oceny obecności mutacji lub amplifikacji genu *c-KIT*, którą wykryto u 17 (21%) badanych [5 (23%) chorych – czerniak akralny, 12 (27%) – czerniak błon śluzowych, 0 – czerniak skórny]. Do dnia prezentowania wyników podczas spotkania ASCO 2009 ocenę odpowiedzi klinicznej udało się przeprowadzić jedynie u 5 chorych z mutacją/amplifikacją *c-KIT* (PR u 3 chorych oraz SD – u 2 chorych) [27].

Dasatinib jest lekiem hamującym aktywność kinazy tyrozynowej Bcr-Abl oraz rodziny kinaz Scr, równocześnie hamuje inne kinazy onkogenne, w tym c-KIT, kinazy receptora efryny oraz PDGF- $\beta$ . Dasatinib znalazł zastosowanie w leczeniu CML oraz ALL z chromosomem Ph. W badaniu II fazy oceniano skuteczność leczenia dasatinibem u 25 chorych na uogólnionego czerniaka gałki ocznej, błon śluzowych oraz czerniaka akralnego. U 3 chorych zaobserwowano PR trwającą 16, 6 i 5 miesięcy. Odpowiedź kliniczna na leczenie korelowała z mutacją *c-KIT* [28].

Sunitinib jest lekiem, który okazał się skuteczny w terapii raka nerki oraz GIST. Jego mechanizm działania polega na hamowaniu wielu receptorów kinazy tyrozynowej, tj. PDGFR- $\alpha$ , PDGFR- $\beta$ , VEGFR1, 2, 3, KIT. Jest także inhibitorem kinazy tyrozynowej podobnej do FMS-3 (FLT3), receptorów czynnika stymulującego powstawanie kolonii (CSF-1R) i receptorów glejopochodnego czynnika neurotroficznego (RET). Na spotkaniu ECCO-ESMO 2009 grupa belgijska prezentowała wstępne wyniki badania II fazy, w którym chorym na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego czerniaka podawano sunitinib w II linii leczenia. Odpowiedź kliniczną na leczenie oceniono u 18 chorych, PR zaobserwowano tylko u 2 badanych, natomiast SD u 5 leczonych. W następnej kolejności badacze będą oceniali czynniki predykcyjne (surowiczy VEGF, VEGFR-1, VEGFR-2, PIGF oraz liczbę krążących komórek endotelialnych) u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie [29].

Innym inhibitorem receptorowych kinaz tyrozynowych skierowanym przeciwko VEGFR, FGFR, PDGFR- $\beta$ , c-kit oraz FLT3 jest TKI258, który jest obecnie testowany w badaniu II fazy u chorych na uogólnionego czerniaka. Do badania I fazy zakwalifikowano 19 chorych na czerniaka w stadium uogólnienia, u 14 badanych dokonano oceny odpowiedzi klinicznej, w tym u 6 stwierdzono SD [30].

Inhibitorem receptorowych kinaz tyrozynowych skierowanym przeciwko VEGFR-1, 2, 3 oraz PDGFR jest aksitinib. W prezentowanym na ASCO 2008 badaniu II fazy spośród 32 chorych na zaawansowanego czerniaka, u 6 (19%) zaobserwowano odpowiedź kliniczną, natomiast u 9 (28%) SD. Do najczęstszych działań niepożądanych związanych z leczeniem należały: zmęczenie (u 62% chorych), nadciśnienie tętnicze (44%), chrypka (34%) i biegunka (31%) (tab. 1) [31].

### Przeciwciała monoklonalne

Angiogeneza odgrywa zasadniczą rolę w rozwoju czerniaka [32]. Złośliwe melanocyty wydzielają czynnik wzrostu śródbłonka naczyń (*vascular endothelial growth factor* – VEGF) oraz czynnik wzrostu fibroblastów (*fibroblast growth factor* – FGF) [33–36]. Czynnik wzrostu śródbłonka naczyń jest podstawowym regulatorem tworzenia naczyń w obrębie guza, a jego ekspresja wiąże się z gorszą prognozą u chorych na czerniaka [37]. Bewacizumab jest przeciwciałem monoklonalnym, skierowanym przeciwko VEGF. Lek ten okazał się skuteczny w leczeniu raka jelita grubego i raka

nerki [38, 39]. W zaawansowanym czerniaku jego skuteczność była oceniana w skojarzeniu z niskimi dawkami interferonu  $\alpha 2b$ , natomiast przeprowadzone badanie II fazy nie wykazało wydłużenia OS u badanych chorych [40]. W innym badaniu II fazy, do którego zakwalifikowano 62 chorych na uogólnionego czerniaka oceniano skuteczność połączenia bewacizumabu z temozolomidem. Obiektywne odpowiedzi kliniczne zaobserwowano u 26% chorych, natomiast SD trwającą 1,5–7,5 miesiąca (mediana 3 miesiące) zanotowano u 30% badanych [41]. W kolejnym badaniu klinicznym II fazy, do którego zrekrutowano 214 chorych, skuteczne okazało się skojarzenie bewacizumabu z karboplatiną i paklitakselem (I rzut leczenia), w którym osiągnięto istotną statystycznie dłuższą medianę OS (12,3 miesiąca) w porównaniu z grupą kontrolną (8,6 miesiąca) otrzymującą karboplatinę z paklitakselem. W stopniu zaawansowania klinicznego M1c znajdowało się 73% chorych, z których 54% miało zwiększone stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy. Toksyczność leczenia w obu badanych grupach była zbliżona (2% więcej zdarzeń niepożądanych stopnia 3.–5. w grupie otrzymującej bewacizumab) [42]. W trakcie spotkania ASCO 2009 prezentowano wstępne wyniki badania oceniającego skuteczność bewacizumabu w połączeniu z nab-paklitakselem u chorych na niersiekcyjnego czerniaka w III i IV stopniu zaawansowania klinicznego (50% badanych w stopniu M1c). Nab-paklitaksel składa się z paklitakselu związanego z albuminą. Połączenie takie wiąże się z redukcją działań niepożądanych powodowanych przez sam paklitaksel. Ocenę wyników leczenia przeprowadzono u 41 chorych. Zaobserwowano 6-miesięczny i 12-miesięczny odsetek przeżyć odpowiednio na poziomie 91 i 83%, natomiast mediany OS jeszcze nie osiągnięto [43]. Na ASCO 2009 prezentowano również wstępne wyniki badania II fazy z wykorzystaniem bewacizumabu z ewerolimusem w kolejnym rzucie leczenia chorych na zaawansowanego czerniaka. Do badania włączono 56 pacjentów, natomiast wstępna analiza dotyczy pierwszych 31 zakwalifikowanych chorych. Odpowiedź częściową (*partial response* – PR) zaobserwowano zaledwie u 1 chorego, natomiast SD u 19 badanych, a mediana PFS wynosiła 3,5 miesiąca. Najczęstszym działaniem niepożądającym było zapalenie błon śluzowych – toksyczność 3. stopnia zaobserwowano u 13% chorych (inne zdarzenia niepożądane 3. stopnia występowały u mniej niż 10% badanych) [44].

Przeciwciała monoklonalne próbuje się również wykorzystywać w celu modulacji czynności układu odpornościowego. Część cząsteczka CTLA-4, która ulega nadekspresji na aktywowanych limfocytach T i limfocytach T-supresorowych, hamuje dalszą aktywację swoistych limfocytów T CD4+ i CD8+ poprzez interakcję z komórkami dendrytycznymi (DC) lub bezpośrednio w wyniku kontaktu limfocyty supresorowego z efektorowym. Przeciwciało anty-CTLA4 poprzez blokowanie interakcji CTLA-4 z CD80/86 wyłącza ten mechanizm supresji immunologicznej i umożliwia ciągłe, niepołamane stymulowanie limfocytów T przez komórki DC [45]. Dwa ludzkie przeciwciała monoklonalne IgG przeciwko CTLA-4 – ipilimumab oraz tremelimumab testowane były w monoterapii oraz w połączeniu z chemioterapią lub szczepionkami w licznych badaniach klinicznych II i czterech

**Tabela 1.** Terapie celowane obecnie oceniane w badaniach klinicznych  
**Table 1.** Targeted therapies currently in clinical trials

Nazwa leku	Grupa	Cel terapii	Faza badania klinicznego
sorafenib	KI	CRAF, BRAF, EGFR, c-KIT, FLT-3 PDGFR, VEGFR-2 i 3	III
AZD6244	KI	MEK 1 i 2	II
PLX4032	KI	BRAF	I
ewerolimus	KI	mTOR	II
temsirolimus	KI	mTOR	II
imatinib	KI	RTK	II
dazatinib	KI	RTK	II
sunitinib	KI	RTK	II
TKI258	KI	RTK	II
aksitinib	KI	RTK	II
bewacizumab	mAb	VEGF	II
ipilimumab	mAb	CTLA-4	III
tremelimumab	mAb	CTLA-4	II,III
MDX-1106	mAb	PD-1	I
BMS-663513	mAb	CD137	II
CP-870,893	mAb	CD40	I
intetumumab	mAb	integryna $\alpha_v$	II
CRO11-vcMMAE	mAb	GPNMB	II
oblimersen sodu	oligonukleotydy	Bcl-2	III
AG014699	inhibitor PARP	PARP	II

mAb – przeciwciało monoklonalne

KI – inhibitor kinazy

RTK – inhibitor receptora kinazy tyrozynowej

badaniach III fazy. W jednym z badań II fazy, do którego zakwalifikowano 72 chorych na uogólnionego czerniaka oceniano skuteczność ipilimumabu (3 mg/kg co 4 tyg. przez 4 miesiące) w monoterapii lub w połączeniu z DTIC. Mediana OS była równa odpowiednio 351 vs 386 dni [46]. W innym badaniu II fazy, 56 chorych immunizowano szczepionką peptydową skojarzoną z ipilimumabem (3 mg/kg co 3 tyg. lub 3 mg/kg początkowo, następnie 1 mg/kg co 3 tyg.) [47]. Odpowiedź kliniczną zaobserwowano u 13% chorych, u których występowała toksyczność autoimmunologiczna stopnia 3. i 4. [48]. Do najczęstszych działań niepożądanych należały: biegunka/zapalenie jelita grubego i zapalenie skóry, które łatwo można było opanovać steroidoterapią niepowodującą istotnego obniżenia efektywności terapii ipilimumabem [49]. Kolejne badania z eskalacją dawki dowiodły, że podanie 10 mg/kg co 3 tyg. przez 4 miesiące skutkuje wyższym odsetkiem odpowiedzi klinicznych i wydłużeniem przeżycia chorych [50]. W kolejnych badaniach II i III fazy chorzy na przerzutowego czerniaka początkowo otrzymywali w fazie indukcji ipilimumab w dawce 10 mg/kg co 3 tygodnie przez 4 miesiące, następnie w fazie podtrzymania podawano im 10 mg/kg co 3 miesiące. Na ostatnim spotkaniu ASCO 2009 prezentowano wyniki trzech badań II fazy, w których chorzy otrzymywali ipilimumab wg powyższego schematu dawkowania w ramach kolejnego rzutu leczenia. Wykazano, że odsetek 18-miesięcznych przeżyć u tych chorych wynosi 34,5–39,4% [51]. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym 3./4. stopnia (biegunka/zapalenie jelita grubego, zapalenie wątroby, endokrynopatie – zapalenie/niedoczynność przysadki) obserwowano u 22% chorych leczonych ipilimumabem [52]. Obecnie toczą się dwa badania III fazy z randomizacją, w jednym chorzy na przerzutowego czerniaka otrzymują DTIC z ipilimumabem lub bez niego (pierwszy rzut leczenia), w drugim sam ipilimumab lub skojarzony ze szczepionką peptydową (drugi rzut leczenia) [53].

Przeciwciałem monoklonalnym skierowanym również przeciwko CTLA-4 jest tremelimumab (podawany w dawce 15 mg/kg co 3 miesiące), którego skuteczność oceniano w badaniu II fazy w kolejnym rzucie leczenia. Spośród 256 zakwalifikowanych chorych na przerzutowego czerniaka obiektywne odpowiedzi kliniczne obserwowane były tylko u 8,3% chorych, natomiast mediana OS wynosiła 10,2 miesiąca [54]. Powyższe wyniki skłoniły badaczy do przeprowadzenia badania kolejnej fazy, w którym 643 chorych otrzymywało tremelimumab w monoterapii lub DTIC/TMZ w pierwszej linii leczenia. Po przeanalizowaniu wstępnych wyników badanie zostało przerwane, gdyż nie wykazano wyższości tremelimumabu nad standardową chemioterapią (OS 11,8 vs 10,7) [55]. Skuteczność skojarzonego tremelimumabu z wysokimi dawkami IFN- $\alpha$ 2b oceniano w badaniu II fazy, gdzie spośród 16 wcześniej leczonych chorych na terapię odpowiedziało 19% badanych. Do najczęściej występujących działań niepożądanych 3. i 4. stopnia, związanych z leczeniem należały: neutropenia (3 chorych, 19%), podwyższenie wartości enzymów wątrobowych (2, 13%), zmęczenie (6, 38%), niepokój (2, 13%) [56].

Obecnie toczy się wiele innych badań wczesnej fazy wykorzystujących przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko różnym cząsteczkom biorącym udział w regula-

cji układu immunologicznego. MDX-1106 (Medarex) jest to ludzkie antagonistyczne przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko PD-1 (cząsteczka zbliżona do CTLA-4), która ulega ekspresji na aktywowanych limfocytach T. W badaniu I fazy obserwowano regresję guzów przerzutowych u chorych na uogólnionego czerniaka oraz niewielką toksyczność leczenia [57].

Przeciwciałem o innym mechanizmie działania jest BMS-663513 skierowany przeciwko cząsteczce kostymulującej CD137 (4-1BB). Związanie liganda lub przeciwciała anty-CD137 z receptorem 4-1BB na powierzchni limfocyty T dostarcza komórce sygnał kostymulujący wzmacniający jej aktywację oraz pobudza ją do proliferacji. W badaniu I fazy, do którego zrekrutowano 54 chorych na różne lite nowotwory, zaobserwowano akceptowalną toksyczność leczenia oraz pewną aktywność kliniczną BMS-663513 [58]. Obecnie toczy się duże badanie II fazy z randomizacją, do którego włączani są chorzy na przerzutowego czerniaka, po wcześniejszym leczeniu ogólnoustrojowym [59].

CP-870,893 jest ludzkim agonistycznym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko cząsteczce kostymulującej CD40 ulegającej ekspresji na powierzchni komórek prezentujących antygen (*antigen presenting cell* – APC). W badaniu I fazy wykazano PR u 4 z 15 (27%) chorych na zaawansowanego czerniaka oraz 1 CR trwającą 18 miesięcy po jednorazowym podaniu leku [60]. Obecnie toczy się badanie, w którym testowany jest CP-870,893 w skojarzeniu z karboplatiną oraz paklitakselem [61].

Integryny z rodziny  $\alpha_v$ , takie jak  $\alpha_v\beta_3$  i  $\alpha_v\beta_5$  są związane z promowaniem angiogenezy w guzie nowotworowym, przyczyniając się do jego wzrostu. Ludzkie przeciwciało monoklonalne CNTO 95 (intetumumab) skierowane przeciwko integrynie  $\alpha_v$  wykazało działanie przeciwnowotworowe i antyangiogenne w modelach zwierzęcych [62]. Na spotkaniu ASCO 2009 zaprezentowano wyniki badania II fazy, do którego zakwalifikowano 129 chorych na czerniaka w IV stopniu zaawansowania klinicznego. Chorych randomizowano do czterech ramion badania:

- intetumumab w dawce 5 mg/kg;
- intetumumab w dawce 10 mg/kg;
- intetumumab w dawce 10 mg/kg + DTIC;
- placebo + DTIC.

Mediana OS chorych odpowiednio w wymienionych grupach była równa: 9,8, 14, 10,9 oraz 7,6 miesiąca. Leczenie było dobrze tolerowane, a odsetek poważnych zdarzeń niepożądanych największy był w grupie otrzymującej DTIC z placebo [63]. Obecnie planowane jest rozpoczęcie III fazy badania z losowym doborem chorych, którzy będą otrzymywali intetumumab lub DTIC w pierwszej linii leczenia.

Volociksimab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym łączącym się z integryną  $\alpha\beta_1$  hamującą angiogenezę w guzie poprzez uszkodzenie wiązania między komórkami endotelialnymi a fibronektyną w cytoplazmie wewnątrzkomórkowej. Efektywność volociksimabu oceniano w badaniu II fazy, do którego zrekrutowano 19 chorych na zaawansowanego czerniaka po wcześniejszym niepowodzeniu terapii I rzutu. Obiektywne odpowiedzi kliniczne na leczenie zaobserwowano zaledwie u 5% badanych, natomiast reakcja na leczenie wiązała się z ekspresją integryny  $\alpha\beta_1$  w tkance nowotworowej pobranej od chorego. Lecze-

nie było dosyć dobrze tolerowane: nudności/wymioty/biegunka stopnia 1. i 2. występowały u 68% chorych [64].

Nadekspresję glikoproteiny NMB (GPNMB) zaobserwowano w wielu nowotworach, także w czerniaku. CRO11-vcMMAE jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko zewnątrzkomórkowej domenie GPNMB, połączonym z czynnikiem destabilizującym tubulinę – monomethyl auristatin E (MMAE). Cały kompleks jest stabilny we krwi, natomiast do uwolnienia MMAE dochodzi w obrębie guza nowotworowego [65]. CRO11-vcMMAE oceniano w badaniu klinicznym I/II fazy. Doniesienie zjazdowe (ASCO 2009) dotyczy wyników II fazy (MTD 1,88 mg/kg), do którego zakwalifikowano 36 wcześniej leczonych ogólnoustrojowo chorych na przerzutowego czerniaka. Zaobserwowano 4 PR i 19 SD, natomiast mediana PFS wyniosła 4 miesiące. Do najczęściej występujących działań niepożądanych 3. i 4. stopnia należała neutropenia (u 22% badanych) i wysypka (u 19%). Wysypka w stopniu wyższym niż 2. wiązała się z dłuższym PFS [66].

### Inne leki o działaniu celowanym

Terapia antysensowa polega na użyciu krótkich fragmentów DNA lub RNA (oligonukleotydu) o długości 17–22 nukleotydów w celu wyciszenia (blokowania) ekspresji zmutowanego genu przyczyniającego się do proliferacji komórek nowotworowych. Jednym z mechanizmów oporności czerniaka na chemioterapię wydaje się nadekspresja antyapoptotycznego białka – Bcl-2, które blokuje uwalnianie cytochromu C, odgrywającego kluczową rolę w kaskadzie reakcji apoptozy [67]. Oblimersen sodu jest przykładem oligodeoksynukleotydu skierowanego przeciwko genowi Bcl-2. W badaniu III fazy, do którego zakwalifikowano 771 chorych na czerniaka przerzutowego, oceniano skuteczność oblimersenu w połączeniu z DTIC w porównaniu z monoterapią DTIC. Odsetek obiektywnych odpowiedzi klinicznych wynosił odpowiednio 13,5 vs 7,5% ( $p < 0,01$ ), a PFS wynosił 2,6 i 1,6 miesiąca ( $p = 0,007$ ), natomiast OS 9 i 7,8 miesiąca ( $p = 0,077$ ). Zauważono, że na leczenie lepiej odpowiadają chorzy, którzy przed rozpoczęciem terapii mieli prawidłowe wartości LDH w surowicy (mediana OS 11,4 vs 9,7 miesiąca). Neutropenia 3. i 4. stopnia występowała u 4,3% chorych leczonych oblimersenem z DTIC, natomiast u 2,8% badanych otrzymujących samo DTIC. W grupie chorych leczonych kombinacją dwóch leków zaobserwowano zwiększenie incydentów krwawienia (13,7 vs 9,2%) [68]. Obecnie zakończono badanie III fazy z randomizacją, do którego kwalifikowano chorych na przerzutowego czerniaka z wartościami LDH w granicach normy laboratoryjnej. Ogłoszenie wyników ww. badania planowane jest w pierwszym kwartale 2010 r.

Polimeraza poli-(ADP-rybozy) (PARP) jest kluczowym enzymem biorącym udział w naprawie DNA. Zahamowanie tego enzymu zwiększa skuteczność działania cytostatyków w obrębie tkanki nowotworowej [69]. Liczne inhibitory PARP są obecnie oceniane w badaniach klinicznych w różnych nowotworach. Wykazano, że nadekspresja PARP w czerniaku wiąże się z gorszym rokowaniem chorego [70]. AGO14699 (w połączeniu z TMZ) był pierwszym inhibitorem PARP ocenianym w badaniach klinicznych [71]. W badaniu II fazy, w którym oce-

niono wyniki leczenia 20 chorych na uogólnionego czerniaka otrzymujących AGO14699 w połączeniu z TMZ w pierwszej linii leczenia, zaobserwowano 4 PR i 4 SD [72].

Do najczęściej występujących działań niepożądanych stopnia 4. u chorych leczonych AGO14699 należała trombocytopenia występująca u 12% i neutropenia u 15% badanych.

Te zachęcające wyniki spowodowały znaczny postęp w rozwoju kolejnych cząsteczek inhibitorów PARP, które są obecnie testowane w różnych fazach badań klinicznych.

### Podsumowanie

Do dnia dzisiejszego jedynym lekiem zarejestrowanym w leczeniu chorych na czerniaka z przerzutami jest DTIC. Pomyślne wyniki badań II fazy nie zostały potwierdzone w dużych badaniach III fazy z losowym doбором chorych (tremelimumab czy połączenie sorafenibu z karboplatiną i paklitakselem). Obecnie toczy się kilka badań III fazy, na wyniki których będzie trzeba trochę poczekać (ipilimumab czy oblimersen sodu u chorych z małymi stężeniami LDH w surowicy). Ciekawie zapowiadającym się lekiem jest silny inhibitor BRAF – PLX4032, który wykazał się wysokim odsetkiem obiektywnych odpowiedzi klinicznych w badaniu I fazy u chorych na przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF. Dalsza ocena PLX4032 w badaniach kolejnej fazy pokaże, czy wysoki odsetek odpowiedzi klinicznych przełoży się na wydłużenie długości przeżycia chorych. Pojawiło się także wiele innych nowych leków (MDX-1106, BMS-66353, CP 870,893), których skuteczność będzie musiała zostać potwierdzona w badaniach następnej fazy. Obiecująco zapowiadają się leki działające m.in. na kinazę c-KIT (imatinib, dasatinib czy sunitinib) wykazujące aktywność w czerniakach błon śluzowych, akralnych i niektórych skórnych z potwierdzoną mutacją c-Kit.

Przyszłość racjonalnego wykorzystania terapii celowanej będzie zależała od możliwości wyselekcjonowania grup chorych odpowiadających na spersonalizowane leczenie.

### Piśmiennictwo

1. Ruka W, Krzakowski M, Placek W i wsp. Czerniak skóry – zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. *Onkol Prakt Klin* 2009; 5: 20-32.
2. Hill GJ 2nd, Moss SE, Golomb FM, Grage TB, Fletcher WS, Minton JP, Kremety ET. DTIC and combination therapy for melanoma: III. DTIC (NSC 45388) Surgical Adjuvant Study COG PROTOCOL 7040. *Cancer* 1981; 47: 2556-62.
3. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al. Randomized phase III study of temozolomid versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 158-166.
4. Aamadal S, Avril MD, Grob JJ, et al. A phase III randomized trial of fotemustine (F) versus dacarbazine (DTIC) in patients with disseminated malignant melanoma with or without brain metastases. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21:136.
5. Einzig AI, Hochster H, Wiernik PH, et al. A Phase II study of taxol in patients with malignant melanoma. *Invest New Drugs* 1991; 9: 59-64.
6. Legha SS, Ring S, Papadopoulos N, Raber M, Benjamin RS. A Phase II trial of taxol in metastatic melanoma. *Cancer* 1990; 65: 2478-81.
7. Wiernik PH, Schwartz EL, Einzig A, Strauman JJ, Lipton RB, Dutcher JP. Phase I trial of taxol given as a 24-hour infusion every 21 days: responses observed in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1232-9.

8. Hodi FS, Soiffer RJ, Clark J, Finkelstein DM, Haluska FG. Phase II study of paclitaxel and carboplatin for malignant melanoma. *Am J Clin Oncol* 2002; 25: 283-6.
9. Zimpfer-Rechner C, Hofmann U, Figl R, et al. Randomized Phase II study of weekly paclitaxel versus paclitaxel and carboplatin as second-line therapy in disseminated melanoma: a multicentre trial of the Dermatologic Co-operative Oncology Group (DeCOG). *Melanoma Res* 2003; 13: 531-6.
10. Serrone L, Zeuli M, Segal FM, Cognetti F. Dacarbazine-based chemotherapy of metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res* 2000; 19: 21-34.
11. Agarwala SS, Ferri W, Gooding W, Kirkwood JM. A phase III randomized trial of dacarbazine and carboplatin with and without tamoxifen in the treatment of patients with metastatic melanoma. *Cancer* 1999; 85: 1979-84.
12. Falkson CI, Ibrahim J, Kirkwood JM, Coates AS, Atkins MB, Blum RH. Phase III trial of dacarbazine versus dacarbazine with interferon alpha-2b versus dacarbazine with tamoxifen versus dacarbazine with interferon alpha-2b and tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1743-51.
13. Gibbs P, Iannucci A, Becker M, et al. A phase II study of biochemotherapy for metastatic malignant melanoma. *Melanoma Res* 2000; 10: 171-9.
14. Philip PA, Flaherty LE. Biochemotherapy for melanoma. *Curr Oncol Rep* 2000; 2: 314-21.
15. Wilczyńska B, Rolski J. Targeted therapy Part I. Signaling by tyrosine kinase receptor. *Współczesny Onkol* 2007; 7: 331-6.
16. Adnane L, Trail PA, Taylor I, Wilhelm SM. Sorafenib (BAY 43-9006, Nexavar), a dual-action inhibitor that targets RAF/MEK/ERK pathway in tumor cells and tyrosine kinases VEGFR/PDGFR in tumor vasculature. *Methods Enzymol* 2006; 407: 597-612.
17. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004; 64: 7099-7109.
18. Eisen T, Ahmad T, Flaherty KT, et al. Sorafenib in advanced melanoma: a phase II randomised discontinuation trial analysis. *Br J Cancer* 2006; 95: 581-6.
19. Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U, et al. Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2823-30.
20. Dummer R, Robert C, Chapman PB, et al. AZD6244 (ARRY-142886) vs. temozolomide in patients with advanced melanoma: an open label, randomized, multicenter, Phase II study. *J Clin Oncol* 2008; 26: Abstract 9033.
21. Chapman P, Puzanov I, Sosman J, et al. Early efficacy signal demonstrated in advanced melanoma in a phase I trial of the oncogenic BRAF-selective inhibitor PLX4032. *ECCO-ESMO* 2009; Abstract 6BA.
22. Stahl JM, Sharma A, Cheung M, et al. Deregulated Akt3 activity promotes development of malignant melanoma. *Cancer Res* 2004; 64: 7002-10.
23. Rao RD, Windschitl H, Allred JB, et al. Phase II trial of the mTOR inhibitor everolimus (RAD-001) in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2007; 24: 8043.
24. Kim KB, Davies MA, Papadopoulos NE, et al. Phase I/II study of combination of sorafenib and temsirolimus in patients with metastatic melanoma. *ASCO* 2009. Abstract 9026.
25. Hodi FS, Friedlander P, Corless CL, et al. Major response to imatinib mesylate in KIT-mutated melanoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2046-51.
26. Guilhot F, Apperley J, Kim DW, et al. Dasatinib induces significant hematological and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase. *Blood* 2007; 109: 4143-50.
27. Carvajal RD, Chapman PB, Wolchok L, et al. A phase II study of imatinib mesylate (IM) for patients with advanced melanoma harboring somatic alterations of KIT. *J Clin Oncol* 2009; Abstract 9001.
28. Kluger HM, Dudek A, McCann C, et al. A phase II trial of dasatinib in advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2009; Abstract 9010.
29. Docester L, Vande Broek I, Declercq D, et al. Activity of sunitinib in advanced malignant melanoma and its correlation with potential predictive biomarkers. *ECCO-ESMO* 2009; Abstract O-9305.
30. Kim KB, Saro J, Moschos SS. A phase I dose Winding and biomarker study of TKI258 (dovitinib lactate) in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2008; 20: Abstract 9026.
31. Fruehauf JP, Lutzky J, McDermott DF, et al. Axitinib (AG-013736) in patients with metastatic melanoma: a Phase II study. *J Clin Oncol* 2008; 26: Abstract 9006.
32. Streit M, Detmar M. Angiogenesis, lymphangiogenesis, and melanoma metastasis. *Oncogene* 2003; 22: 3172-9.
33. Kurzen H, Schmitt S, Naher H, Mohler T. Inhibition of angiogenesis by non-toxic doses of temozolomide. *Anticancer Drugs* 2003; 14: 515-22.
34. Lacal PM, Failla CM, Pagani E, et al. Human melanoma cells secrete and respond to placenta growth factor and vascular endothelial growth factor. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 1000-7.
35. Lev DC, Onn A, Melinkova VO, et al. Exposure of melanoma cells to dacarbazine results in enhanced tumor growth and metastasis in vivo. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2092-100.
36. Lev DC, Ruiz M, Mills L, et al. Dacarbazine causes transcriptional up-regulation of interleukin 8 and vascular endothelial growth factor in melanoma cells: a possible escape mechanism from chemotherapy. *Mol Cancer Ther* 2000; 32: 753-63.
37. Ugurel S, Rapp G, Tilgen W, Reinhold U. Increased serum concentration of angiogenic factors in malignant melanoma patients correlates with tumor progression and survival. *J Clin Oncol* 2001; 19: 577-83.
38. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013-9.
39. Melichar B, Koralewski B, Ravaud A, et al. First-line bevacizumab combined with reduced dose interferon-alpha2a is active in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2008; 19: 1470-6.
40. Varker KA, Biber JE, Kefauver C, et al. A randomized phase 2 trial of bevacizumab with or without daily low-dose interferon alfa-2b in metastatic malignant melanoma. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2367-76.
41. Von Mos R, Seifert B, Ochsenbein A, et al. Temozolomide combined with bevacizumab in metastatic melanoma. A multicenter phase II trial (SAKK 50/07). *ECCO-ESMO* 2009; Abstract 24LBA.
42. O'Day SJ, Kim GP, Sosman JA, et al. BEAM: A randomized phase II study evaluating the activity of bevacizumab in combination with carboplatin plus paclitaxel in patients with previously untreated Advanced Melanoma. *ECCO-ESMO* 2009; Abstract 23LBA.
43. Boasberg P, Cruickshank S, Hamid O, O'Day S, Weber R, Spittle L. Nab-paclitaxel (Abraxane) and bevacizumab as first line therapy in patients with unresectable stage III and IV melanoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: Abstract 9061.
44. Peyton JD, Spigel DR, Burris HA, Lane C, Rubin M, Browning M, Trent D, Hainsworth JD. Phase II trial of bevacizumab and everolimus in the treatment of patients with metastatic melanoma: Preliminary results. *J Clin Oncol* 2009; 27: Abstract 9027.
45. Wysocki PJ, Zolnierok J, Szczylik C, Mackiewicz A. Recent developments in renal cell cancer immunotherapy. *Expert Opin Biol Ther* 2007; 7: 727-37.
46. Hersh EM, Weber JS, Powderly JD, et al. Disease control and long term survival in chemotherapy-naïve patients with advanced melanoma treated with ipilimumab (MDX-010) with or without dacarbazine. 2008 ASCO Annual proceeding Part I. *J Clin Oncol* 2008; 26: Abstract 9022.
47. Attia P, Phan GQ, Maker AV, et al. Autoimmunity correlates with tumor regression in patients with metastatic melanoma treated with anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6043-53.
48. Downey SG, Klaper JA, Smith FO, et al. Prognostic factors related to clinical response in patients with metastatic melanoma treated by CTL-associated antigen-4 blockade. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 6681-8.
49. Beck KE, Blansfield JA, Tran KQ, et al. Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2283-9.
50. Hamid O, Chin K, Li J, et al. Dose effect of ipilimumab in patients with advanced melanoma: Results from a phase II, randomized,

- dose-ranging study. 2008 ASCO Annual proceeding Part I. J Clin Oncol 2008; 26: Abstract 9025.
51. O'Day S, Weber J, Lebbe M. Effect of ipilimumab treated on 18-month survival: Update of patient (pts) with advanced melanoma treated with 10 mg/kg ipilimumab in three phase II clinical trials. J Clin Oncol 2009; 27: Abstract 9033.
  52. O'Day SJ, Ibrahim R, DePril V, et al. Efficacy and safety of ipilimumab induction and maintenance dosing in patients with advanced melanoma who progressed on one or more prior therapies. J Clin Oncol 2008; 26: Abstract 9021
  53. <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=ipilimumab>
  54. Kirkwood JM, Lorigan P, Hersey P, et al. A phase II trial of tremelimumab (CP-675,206) in patients with advanced refractory or relapsed melanoma. 2008 ASCO Annual proceedings Part 1. J Clin Oncol 2008; 26: Abstract 9023.
  55. Ribas A, Hauschild A, Kefford R, et al. Phase III, open-label, randomized, comparative study of tremelimumab (CP-675,206) and chemotherapy (temozolomide [TMZ] or dacarbazine [DTIC]) in patients with advanced melanoma. 2008 ASCO Annual proceedings Part 1. J Clin Oncol 2008; 26: Abstract LBA9011.
  56. Tarhini AA, Moschos SS, Schlesselman JJ, et al. Phase II trial combination biotherapy of high-dose interferon alfa-2b and tremelimumab for recurrent inoperable stage III or IV melanoma. 2008 ASCO Annual proceedings Part 1. J Clin Oncol 2008; 26: Abstract 9009.
  57. Brahmer JR, Topalian S, Wollner I, et al. Safety and activity of MDX-1106 (ONO-4538), an anti-PD-1 monoclonal antibody, in patients with selected refractory or relapsed malignancies. J Clin Oncol 2008; 26: 3006.
  58. Sznol M, Hodi FS, Margolin K. Phase I study of BMS-663513, a fully human anti-CD137 agonist monoclonal antibody, in patients (pts) with advanced cancer (CA). 2008 ASCO Annual proceedings. J Clin Oncol 2008; 26: Abstract 3007.
  59. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00612664?term=4-1BB&rank=1>.
  60. Vonderheide RH, Flaherty K, Khalil M, et al. Clinical activity and immune modulation in cancer patients treated with CP-870,893, a novel CD40 agonist monoclonal antibody. J Clin Oncol 2007; 25: 876-83.
  61. NIH. Information on Clinical Trials and Human Research. US National Institutes of Health. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00607048?term=CP-870%2C893&rank=1NIH>
  62. Trikha M, Zhou Z, Nemeth JA, et al. CNTO 95, a fully human monoclonal antibody that inhibits  $\alpha_v$  integrins, has antitumor and antiangiogenic activity in vivo. Int J Cancer 2004; 110: 326-35.
  63. Loquai C, Pavlick A, Lawson D, et al. Randomised phase 2 study of the safety and efficacy of a human  $\alpha_v$ -integrin monoclonal antibody Intetumumab (CNTO 95) alone and in combination with dacarbazine in patients with stage IV melanoma: 12 month results. J Clin Oncol ASCO 2009; Abstract 9029.
  64. Linette G, Cranmer L, Hodi S, et al. A multicenter phase II study of volociximab in patients with relapsed metastatic melanoma. 2008 ASCO Annual proceeding Part I. J Clin Oncol 2008; 26: Abstract 3505.
  65. Tse KF, Jeffers M, Pollack VA, et al. CR011, a fully human monoclonal antibody-auristatin E conjugate, for the treatment of melanoma. Clin Cancer Res 2006; 12: 1373-82.
  66. Hwu P, Sznol M, Pavlick A. A phase I/II study of CR011-vcMMAE, an antibody-drug conjugate (DC) targeting glycoprotein NMB (GPNMB) in patients (pts) with advanced melanoma. J Clin Oncol 2009; 27: Abstract 9032.
  67. Soengas MS, Lowe SW. Apoptosis and melanoma chemoresistance. Oncogene 2003; 22: 3138-51.
  68. Bedikian AY, Millward M, Pehamberger H et al. Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: the Oblimersen Melanoma Study Group. J Clin Oncol 2006; 24: 4738-45.
  69. Durkacz BW, Omidiji O, Gray DA, Shall S. (ADP-ribose)<sub>n</sub> participates in DNA excision repair. Nature 1980; 283: 593-6.
  70. Staibano S, Pepe S, Lo Muzio L, et al. Poly(adenosine diphosphate-ribose) polymerase 1 expression in malignant melanomas from photoexposed areas of the head and neck region. Hum Pathol 2005; 36: 724-31.
  71. Plummer ER, Middleton M, Wilson R, et al. First in human Phase I trial of the PARP inhibitor AG-014699 with temozolomide (TMZ) in patients (pts) with advanced solid tumor. J Clin Oncol 2005; 23: Abstract 2085.
  72. Plummer ER, Lorigan P, Evans J, et al. First and final report of a phase II study of the poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor, AGO14699, in combination with temozolomide (TMZ) in patients with metastatic malignant melanoma (MM). J Clin Oncol 2006; 24: Abstract 456s.

#### Adres do korespondencji

dr med. **Jacek Mackiewicz**  
 Zakład Diagnostyki i Immunologii Nowotworów  
 Wielkopolskie Centrum Onkologii  
 ul. Garbary 15  
 61-866 Poznań  
 e-mail: [jmackiewicz@biocontract.com](mailto:jmackiewicz@biocontract.com)