



Instytut
Arcana



Instytut Arcana
ul. Płk S. Dąbka 8
30-732 Kraków
tel./fax. +48 12 263 60 38



Instytut
Arcana



Ipilimumab (Yervoy™) w leczeniu
dorosłych pacjentów
z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz
IV stopniu zaawansowania po
niepowodzeniu wcześniejszej
farmakoterapii – analiza problemu
decyzyjnego



Kraków 2012



© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Instytut Arcana Sp. z o.o.
30-732 Kraków, ul. Płk S. Dąbka 8
<http://www.inar.pl/>

Raport wykonano na zlecenie firmy *Bristol-Myers Squibb Services Sp. z o.o*

SPIS TREŚCI

| | |
|---|-----------|
| 1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA | 5 |
| 2. INDEKS SKRÓTÓW..... | 6 |
| 3. PROBLEM DECYZYJNY..... | 8 |
| 3.1. Definiowanie problemu decyzyjnego | 8 |
| 3.1.1. Populacja..... | 8 |
| 3.1.1.1. Problem zdrowotny | 8 |
| 3.1.1.1. Wytyczne postępowania klinicznego | 22 |
| 3.1.2. Interwencja oceniana | 24 |
| 3.1.2.1. Wskazania..... | 24 |
| 3.1.2.2. Dawkowanie | 24 |
| 3.1.2.3. Przeciwwskazania | 24 |
| 3.1.2.4. Informacje dotyczące rejestracji leku YervoyTM | 24 |
| 3.1.2.5. Mechanizm działania leku [15, 34]..... | 25 |
| 3.1.2.6. Rekomendacje i decyzje refundacyjne | 25 |
| 3.1.3. Interwencja alternatywna | 26 |
| 3.1.4. Wyniki zdrowotne..... | 28 |
| 3.1.5. Typ badania | 29 |
| 4. SPIS TABEL | 31 |
| 5. PIŚMIENNICTWO | 32 |

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

| Imię i nazwisko | Funkcja | Zadania |
|------------------------|----------------------------------|--|
| [REDAKTOWANE] | Specjalista ds. farmakoekonomiki | ✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej ✓ Analiza problemu decyzyjnego |
| [REDAKTOWANE] | Specjalista ds. farmakoekonomiki | ✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej ✓ Analiza problemu decyzyjnego |
| [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |

Data zakończenia analizy: październik 2011 r.

Data wprowadzenia ostatecznych poprawek do analizy: styczeń 2012

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana
ul. Płk S. Dąbka 8
30-732 Kraków

2. INDEKS SKRÓTÓW

| | |
|--------------|--|
| AEs | działania niepożądane (ang. <i>adverse events</i>) |
| AJCC | <i>American Joint Committee on Cancer</i> |
| AOTM | Agencja Oceny Technologii Medycznych |
| ATC | klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna leków |
| ████ | ██████████ |
| BIL | Baza Informacji o Lekach Refundowanych Ministerstwa Zdrowia |
| ████ | ██████████ |
| CADTH | <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> |
| ████ | ██████████ |
| ████ | ██████████ |
| ████ | ██████████ |
| CR | całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete response</i>) |
| CTLA | antygen-4 cytotoksycznych limfocytów T (ang. <i>cytotoxic T lymphocyte antigen</i>) |
| DFS | przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease free survival</i>) |
| DNA | kwas deoksyrybonukleinowy |
| ████ | ██████████ |
| ECOG | skala sprawności wg <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> |
| ESMO | <i>European Society for Medical Oncology</i> |
| FDA | A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>) |
| HTA | ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>) |
| IPI | ipilimumab |
| LDH | dehydrogenaza mleczanowa |

| | |
|-------------|---|
| mc. | masy ciała |
| NCCN | National Comprehensive Cancer Network |
| NICE | <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> |
| ORR | obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>) |
| OS | przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>) |
| PBAC | <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> |
| PFS | przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>) |
| PTAC | <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i> |
| PUO | Polska Unia Onkologii |
| ■ | ■ |
| SMC | <i>Scottish Medicines Consortium</i> |
| TAA | antygeny związane z nowotworami (ang. <i>tumor associated antigen</i>) |
| ■ | ■ |
| TNF | czynnik martwicy nowotworu (ang. <i>tumor necrosis factor</i>) |
| TTP | czas do progresji choroby (ang. <i>time to progression</i>) |
| UICC | <i>Union for International Cancer Control</i> |
| ■ | ■ |
| ■ | ■ |

3. PROBLEM DECYZYJNY

3.1. Definiowanie problemu decyzyjnego

Celem niniejszego opracowania jest jasne sprecyzowanie założeń analiz farmakoekonomicznych dla interwencji terapeutycznej - ipilimumab (preparat Yervoy™) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii.

Przedmiotem niniejszego opracowania jest również analiza wytycznych postępowania klinicznego w leczeniu czerniaka oraz przegląd krajowych i zagranicznych decyzji oraz rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii (ipilimumab). Analiza problemu decyzyjnego oparta została o schemat PICOS.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Bristol-Myers Squibb Services Sp. z o. o.*

3.1.1. Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania, po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii. Wybrana populacja jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazanie do stosowania leku [40].

Ponadto dokładne określenie populacji docelowej jest zamieszczone w opisie programu terapeutycznego, jako kryteria włączenia oraz wykluczenia z programu [61].

3.1.1.1. Problem zdrowotny

Definicja

Czerniak jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z melanocytów — komórek wytwarzających melanicę i znajdujących się w warstwie podstawnej naskórka, a także w tęczęwce i naczyniach oka. Zdecydowana większość czerniaków rozwija się w skórze (90% wszystkich przypadków czerniaka), ale można je spotkać także na powierzchni śluzówek i w innych miejscach, na przykład w gałce ocznej. Czerniak u kobiet pojawia się częściej na kończynach, a u mężczyzn na tułowiu lub głowie i szyi, ale może również powstać w każdym innym miejscu [33, 35].

Wśród nietypowych odmian czerniaka wymienia się:

- czerniaka błony śluzowej – 1–2% przypadków;
- czerniaka sromu i pochwy- 3–5% przypadków czerniaka u kobiet;
- czerniaka męskich narządów płciowych;
- czerniaka okolicy odbytu i odbytnicy >1% przypadków czerniaka;
- czerniaka łożyska paznokcia- 1–3% przypadków czerniaka;

- czerniaka okolicy podeszwowej – częsta lokalizacja czerniaka u osób rasy innej niż biała;
- czerniaka powieki [27].

Biorąc pod uwagę fakt, iż najczęściej występującą lokalizacją czerniaka jest skóra (90% wszystkich zachorowań) w dalszej części dokumentu skoncentrowano się w głównej mierze na tej postaci choroby.

Etiologia i czynniki ryzyka

Czynniki prowadzące do mutagenyzy melanocytów nie są do końca poznane. Wskazuje się na ważną rolę promieniowania ultrafioletowego, które powoduje uszkodzenia DNA, a także nasila wydzielanie czynników wzrostowych przez komórki skóry i osłabia mechanizmy obronne skóry. Ponadto promieniowanie UV wraz z wolnymi rodnikami sprzyja powstawaniu utlenionej melaniny, która poza uszkodzaniem DNA hamuje apoptozę komórek zaburzając homeostazę. W pewnych przypadkach zmiany nowotworowe mogą mieć podłoże genetyczne [31].

Do zmian, na podłożu których może rozwinąć się czerniak należą:

- znamiona melanocytowe – powstają na skutek nieprawidłowości rozwojowych skóry w życiu płodowym, które mogą ujawniać się w różnym okresie życia. Do znamion melanocytowych należą: znamiona dysplastyczne (atypowe), melanocytowe wrodzone, łączące (brzeżne) oraz błękitne;
- plamy barwnikowe (bardzo rzadko) [33].

Ponad połowa czerniaków (60%) rozwija się w skórze niezmienionej [33].

Za najistotniejsze czynniki ryzyka zachorowania na czerniaka skóry uważa się:

- intensywne działanie promieniowania ultrafioletowego naturalnego (światło słoneczne) oraz sztucznego (np. solaria);
- stałe drażnienie mechaniczne lub chemiczne;
- mała zawartość barwnika w skórze; fenotyp: jasna skóra, jasne lub rude włosy, niebieskie oczy, piegi (melanina w skórze wykazuje działanie fotoochronne powodując rozproszenie oraz absorpcję energii UV);
- zachorowania w przeszłości na czerniaka (8krotny wzrost ryzyka) lub inny złośliwy nowotwór skóry (3-krotny wzrost ryzyka zachorowania)
- znamiona melanocytowe;
- skóra pergaminowa (ang. *xeroderma pigmentosum*) [33];
- albinizm [17];
- ciężkie oparzenia słoneczne w dzieciństwie lub młodości;

- immunosupresja (np. po przeszczepianiu narządów) - 3-krotne zwiększenie ryzyka zachorowania;
- występowanie czerniaka skóry w rodzinie – zwiększenie ryzyka zachorowania od 3 do 70 razy w zależności od liczby spokrewnionych chorych, w przypadku rodzinnego syndromu znamion atypowych i czerniaka ryzyko zachorowania sięga 100% [33].

Do czynników o niepewnej roli etiologicznej lub dotyczących niewielkiego odsetka chorych zaliczyć można: wpływ hormonów (egzo- i endogennych), dietę, spożywanie alkoholu, stosowanie farb do włosów, ekspozycję na światło lamp fluorescencyjnych, związany z zawodem kontakt z produktami ropopochodnymi lub innymi węglowodorami oraz urazy i promieniowanie gamma [33].

Epidemiologia

W zależności od populacji i położenia geograficznego rejestrowane są ponad 300-krotne różnice w odsetkach zachorowań na czerniaka skóry na świecie [17]. Najwyższy współczynnik zachorowań stwierdzany jest w Australii (40 do 60 zachorowań rocznie/ 100 tys. mieszkańców), natomiast najniższy w Japonii (0,2/rok/100 tys. mieszkańców) [17,19].

W Europie najwięcej zachorowań odnotowuje się w Skandynawii (rocznie 15/100 tyś. mieszkańców), natomiast najmniej w krajach śródziemnomorskich (ok. 5-7 zachorowań/100 tyś. mieszkańców) [18]. Różnice te związane są z odmiennym wpływem czynników etiologicznych (w tym osobniczych i środowiskowych), a także niejednakową dostępnością opieki medycznej oraz sprawnością rejestrów chorych w poszczególnych krajach.

Odsetek nowych zachorowań na czerniaka skóry stale rośnie, przy czym, wzrost zachorowań dotyczy prawie wyłącznie rasy białej. Najwyraźniejszy wzrost dotyczy czerniaka skóry tułowia u mężczyzn i skóry kończyn dolnych u kobiet [17].

W Polsce czerniak skóry jest stosunkowo rzadkim nowotworem (16 miejsce wśród wszystkich zachorowań u mężczyzn i 15 u kobiet) [30]. Niemniej jednak obserwowany jest systematyczny wzrost zachorowań wynoszący 2,6% rocznie dla mężczyzn i 4,4% dla kobiet [18].

Według danych Centrum Onkologii w Warszawie [28] w roku 2008 zarejestrowano ponad 2200 nowych przypadków czerniaka skóry, natomiast w roku 2009 liczba nowych przypadków przekroczyła 2500, co oznacza wzrost zachorowań o ponad 13% w ciągu roku.

Wg opinii eksperta medycznego, [REDACTED], w chwili rozpoznania u około 80% pacjentów czerniak skóry znajduje się we wczesnym stadium rozwoju, które charakteryzuje się bardzo niskim ryzykiem nawrotu. U około 15% chorych stwierdza się stadium miejscowego zaawansowania (zajęcie regionalnych węzłów chłonnych, przerzuty *in transit*- identyczne mikroskopowo z guzkami satelitarnymi nawroty rozwijające się w odległości większej niż 3–5 cm od ogniska pierwotnego), a u 5% chorych występuje od razu proces uogólniony – przerzuty odległe.

Ze względu na wcześniejsze rozpoznanie choroby oraz usuwanie zmian nowotworowych we wczesnym stadium klinicznego zaawansowania znacznie wolniej zwiększa się odsetek zgonów [17]. Rocznie z powodu czerniaka umiera w Polsce ok.1100–1200 osób [28].

Na czerniaka chorują zazwyczaj pacjenci młodzi lub w średnim wieku [9]. Należy on do nowotworów o najwyższym współczynniku umieralności wśród młodych ludzi (w wieku 20–29 lat) [19]. Mediana wieku zachorowania na czerniaka skóry wynosi obecnie 51 lat i jest jednakowa dla obu płci [30].

Jeśli czerniak jest wcześnie wykryty, odpowiednia operacja, a także terapia wspomagająca poprawia uzyskiwane wyniki. Jednak u ok. 20% pacjentów z czerniakiem wczesnej fazy rozwijają się przerzuty [9]. Wyniki leczenia czerniaka w momencie wystąpienia nieoperacyjnych przerzutów (IV stopień zaawansowania klinicznego) pozostają niezadowolające – mediana przeżycia (wszystkie linie leczenia) wynosi 6–10 miesięcy, a 5-letnie przeżycia dotyczą mniej niż 10% chorych [31].

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Postaci kliniczne czerniaka skóry:

- postać powierzchowna (ang. *superficial spreading melanoma*) 30–40% przypadków;
- postać guzowata (ang. *nodular melanoma*) 50–60% przypadków;
- czerniak z plamy soczewicowatej (ang. *lentigo malignant melanoma*) 5–10%;
- czerniak powierzchni dłoniowej lub podeszwowej (ang. *acral lentiginous melanoma*) 5% przypadków;
- czerniak pod paznokciowy (ang. *subungual melanoma*) 5% przypadków.

We wczesnej postaci zmiany są płaskie, niesymetryczne, o nieregularnych granicach ze zdrową skórą, wielobarwne. W zaawansowanej postaci zmiany są uwypuklone ponad poziom skóry, w części przypadków owrzodziały z surowiczo-krwistym wysiękiem na powierzchni.

W przebiegu naturalnym czerniak nacieka coraz głębsze warstwy skóry oraz daje przerzuty do skóry otaczającej oraz węzłów chłonnych. Kolejnym etapem jest przerzutowanie drogą naczyń chłonnych i krwionośnych do odległych tkanek i narządów [33].

Rozpoznanie i klasyfikacja stopnia zaawansowania czerniaka

Wczesne rozpoznanie i właściwe wycięcie zmiany jest najlepszym postępowaniem prowadzącym do poprawy całkowitego czasu przeżycia chorych [17].

Podstawowym badaniem diagnostycznym jest pełne przedmiotowe badanie skóry (ocena fototypu, informacje o zmianach w obrębie istniejących znamion, powstawanie nowych znamion na skórze). Badanie skóry powinno odbywać się podczas każdej wizyty pacjenta w ambulatorium lub w trakcie hospitalizacji. Badanie obejmować musi całą skórę, z uwzględnieniem granicy owłosionej skóry głowy, dłoni, podeszwy oraz skóry między palcami. [17,33]. Istotna jest również ocena węzłów chłonnych (szyjnych, pachowych, pachwinowych).

Ponadto w wywiadzie lekarskim należy także zebrać informacje dotyczące czynników zwiększających ryzyko zachorowania (przypadki nowotworów w rodzinie, doznane poparzenia słoneczne) [17].

Pełne przedmiotowe badanie skóry pozwala w większości przypadków na trafne wybranie do weryfikacji histopatologicznej podejrzanych zmian [18].

Zmiany skórne nasuwające podejrzenie czerniaka cechują się m.in. asymetrycznym i nieregularnym kształtem, nierównym rozkładem barwy, nierównymi brzegami, zmianami w grubości i powierzchni, wielkością > 6 mm oraz swędzeniem [33].

Poniżej w tabeli przedstawiono dwa systemy klasyfikowania objawów czerniaka w celu ułatwienia identyfikacji schorzenia: ABCD(E) – odnoszący się do czerniaka wczesnego oraz skala Glasgow – dotycząca rozwiniętych miejscowo czerniaków skóry.

Tabela 1.
Systemy klasyfikacji najważniejszych objawów czerniaka skóry [17]

| System ABCD(E) | System GLASGOW |
|-------------------------------------|--------------------------------------|
| A = asymetria | 1 = zmiana rozmiaru |
| B = brzegi | 2 = zmiana kształtu |
| C = ciemny kolor | 3 = zmiana koloru |
| D = duży rozmiar (> 6 mm) | 4 = stan zapalny |
| E = ewidentny wzrost | 5 = sączenie lub pokrwawienie |
| | 6 = zmiany czucia |
| | 7 = rozmiar > 7 mm |

Rozpoznanie czerniaka jest oparte o histopatologiczne badanie całej wyciętej chirurgicznie zmiany barwnikowej [31]. W badaniu ustala się stopień zaawansowania nowotworu oraz rokowania. W przypadku potwierdzenia czerniaka dokonuje się poszerzenia wycięcia o zależny od stwierdzonego stopnia zaawansowania margines. Do biopsji węzła wartowniczego (pierwszego węzła chłonnego na drodze spływu chłonki) kieruje się chorych u których grubość nacieku przekracza 1 mm [33].

Tabela 2.
Skale oceny głębokości naciekania skóry przez czerniaka [33]

| Stopień | Głębokość naciekania |
|-----------------------|---|
| SKALA BRESLOWA | |
| I | ≤ 0,75 mm |
| II | 0,76 – 1,5 mm |
| III | 1,51 – 3,99 mm |
| IV | ≥ 4 mm |
| SKALA CLARKA | |
| I | naciek ograniczony do naskórka |
| II | naciek przechodzący do górnych części warstwy brodawkowej |
| III | naciek zajmujący całą warstwę brodawkową |
| IV | naciek przechodzący do warstwy siateczkowej |
| V | naciek sięgający do tkanki podskórnej |

Obecnie nie stosuje się w klasyfikacji oceny stopnia naciekania zgodnej ze skalą *Clarka*.

Najnowsza klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego czerniaka skóry (system TNM (ang. *tumour, nodes, metastasis*) została opracowana w 2010 roku na podstawie wcześniejszych klasyfikacji zatwierdzonych przez *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* oraz *International Union Against Cancer (UICC)*.

Klasyfikacja opiera się w dużej mierze na badaniu histologicznym pobranych biopsji. Ocenie podlegają – guz pierwotny (cecha T), regionalne węzły chłonne (cecha N) oraz przerzuty odległe (cecha M) [37].

Tabela 3.
Kategorie systemu TNM dla czerniaka skóry [37]

| Cecha T ^{1,2} | Grubość nacieku | | |
|------------------------|---|-------------------------|--|
| T x | Nie można ocenić guza pierwotnego (np. został wyłyżeczkowany lub znajduje się w stadium regresji) | | |
| T0 | Nie stwierdza się guza pierwotnego | | |
| T is | Czerniak przedinwazyjny (<i>in situ</i>) | | |
| T1 | Czerniak o grubości ≤ 1 mm | T1 a | bez owrzodzenia i liczba mitoz < 1/mm ² |
| | | T1 b³ | z owrzodzeniem lub liczba mitoz ≥ 1/mm ² |
| T2 | Czerniak o grubości 1,01 – 2,0 mm | T2 a | bez owrzodzenia |
| | | T2 b | z owrzodzeniem |
| T3 | Czerniak o grubości 2,01 – 4,0 mm | T3 a | bez owrzodzenia |
| | | T3 b | z owrzodzeniem |
| T4 | Czerniak o grubości > 4,0 mm | T4 a | bez owrzodzenia |
| | | T4 b | z owrzodzeniem |
| Cecha N | Grubość nacieku | | |
| Nx | Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych (np. zostały wcześniej usunięte z innych powodów) | | |
| N0 | Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych | | |
| N1 | Stwierdza się przerzut w 1. regionalnym węźle chłonnym | N1 a | mikroprzerzut ⁴ |
| | | N1 b | makroprzerzut ⁵ |
| N2 | Stwierdza się przerzuty w 2-3 regionalnych węzłach chłonnych | N2 a | mikroprzerzut ⁴ |
| | | N2 b | makroprzerzut ⁵ |
| | | N2 c | przerzut(y) <i>in transit</i> /guzek (guzki) satelitarny(e) bez przerzutów w węzłach chłonnych |
| N3 | Stwierdza się przerzuty w ≥ 4 regionalnych węzłach chłonnych lub pakiet węzłów chłonnych lub przerzut(y) <i>in transit</i> /guzek (guzki) satelitarny(e) z przerzutami w węzle (węzłach) chłonnym(ch) | | |
| Cecha M | Grubość nacieku | | |
| M0 | Nie stwierdza się cech obecności przerzutów odległych | | |
| M1 a | Przerzuty odległe w skórze, tkance podskórnej lub odległych węzłach chłonnych przy prawidłowym stężeniu LDH w surowicy | | |
| M1 b | Przerzuty w płucach przy prawidłowym stężeniu LDH w surowicy | | |
| M1 c | Przerzuty w pozostałych narządach trzewnych przy prawidłowym stężeniu LDH w surowicy lub odległe przerzuty o dowolnej lokalizacji przy zwiększonym stężeniu LDH w surowicy | | |

¹W ramach cechy T1-4 wyróżnia się dwie kategorie podrzędne (a i b) w zależności od obecności owrzodzenia i liczby mitoz na mm²;

²W przypadku gdy u chorego stwierdza się mnogie pierwotne czerniaki, ocena cechy T dotyczy guza charakteryzującego się najmniej korzystnymi rokowniczo cechami;

³W rzadkich sytuacjach, gdy nie można dokładnie określić wskaźnika mitotycznego, można posłużyć się oceną głębokości naciekania nowotworu zgodnie z klasyfikacją Clarka; stopień IV lub V wg Clarka pozwala na zakwalifikowanie guza jako T1b;

⁴Mikroprzerzuty rozpoznaje się na podstawie oceny materiału pochodzącego z biopsji węzła wartowniczego i całkowitego usunięcia układu chłonnego (limfadenektomii) – jeśli było ono wykonane;

⁵Makroprzerzuty definiuje się jako wykrywane klinicznie przerzuty w węzłach chłonnych potwierdzone badaniem histopatologicznym po wykonaniu leczniczej limfadenektomii lub w przypadku, gdy wykryte przerzuty w węzłach chłonnych makroskopowo cechują się naciekiem nowotworu wychodzącym poza torebkę węzła chłonnego.

Tabela 4.

Stopień zaawansowania nowotworu – ocena kliniczna i ocena patologiczna [17]

| Stopień | Ocena kliniczna ¹ | | | Ocena patologiczna ² | | |
|-------------|------------------------------|-----------|---------|---------------------------------|-----------|---------|
| | Cecha T | Cecha N | Cecha M | Cecha T | Cecha N | Cecha M |
| 0 | T is | N0 | M0 | T is | N0 | M0 |
| IA | T1 a | N0 | M0 | T1 a | N0 | M0 |
| IB | T1 b | N0 | M0 | T1 b | N0 | M0 |
| | T2 a | N0 | M0 | T2 a | N0 | M0 |
| IIA | T2 b | N0 | M0 | T2 b | N0 | M0 |
| | T3 a | N0 | M0 | T3 a | N0 | M0 |
| IIB | T3 b | N0 | M0 | T3 b | N0 | M0 |
| | T4 a | N0 | M0 | T4 a | N0 | M0 |
| IIC | T4 b | N0 | M0 | T4 b | N0 | M0 |
| III | dowolne T | ≥ N1 | M0 | - | - | - |
| IIIA | - | - | - | T1-4a | N1a | M0 |
| | - | - | - | T1-4a | N2a | M0 |
| IIIB | - | - | - | T1-4b | N1a | M0 |
| | - | - | - | T1-4b | N2a | M0 |
| | - | - | - | T1-4a | N1b | M0 |
| | - | - | - | T1-4a | N2b | M0 |
| | - | - | - | T1-4a | N2c | M0 |
| IIIC | - | - | - | T1-4b | N1b | M0 |
| | - | - | - | T1-4b | N2b | M0 |
| | - | - | - | T1-4b | N2c | M0 |
| IV | dowolne T | dowolne N | M1 | dowolne T | dowolne N | M1 |

¹Kliniczne określenie stopnia zaawansowania nowotworu obejmuje ocenę mikroskopową zaawansowania pierwotnego czerniaka oraz kliniczną/radiologiczną obecności przerzutów. Zwyczajowo ocenę tę przeprowadza się po doszczętnym usunięciu pierwotnego czerniaka połączonym z kliniczną oceną obecności regionalnych i odległych przerzutów;

²Patologiczne określenie stopnia zaawansowania nowotworu obejmuje mikroskopową ocenę zaawansowania pierwotnego czerniaka oraz ocenę regionalnych węzłów chłonnych usuniętych podczas częściowej lub całkowitej limfadenektomii. Wyjątkiem są chorzy na czerniaka w stopniu zaawansowania 0 lub IA w ocenie patologicznej – nie wymagają oni mikroskopowej oceny węzłów chłonnych.

Często w celu ustalenia dokładnego stopnia zaawansowania zmiany nowotworowej konieczne jest oprócz badania klinicznego i histopatologicznego zastosowanie uzupełniających technik obrazowych. Dokładniejszą ocenę zmiany barwnikowej *in situ* można dokonać dzięki dermatoskopii z zastosowaniem olejku immersyjnego. Technika mikroskopii epiluminescencyjnej umożliwia ocenę morfologiczną szeregu cech mogących ułatwić rozpoznanie *in vivo* [18].

Często stosowana jest dokumentacja fotograficzna zmian lub całej powierzchni skóry i porównywanie wykonanych zdjęć oraz zmian skórnych w kolejnych sekwencjach czasowych [31].

Stopień zaawansowania I i II określa się jako czerniak zlokalizowany, stopień zaawansowania III to lokalnie zaawansowany czerniak, natomiast IV stopień to czerniak z odległymi przerzutami [10].

Sprawność ogólną oraz jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową ocenia się w oparciu m.in. o 5-punktową skalę sprawności ECOG wg *Eastern Cooperative Oncology Group* [14].

Tabela 5.
Skala sprawności ECOG [14]

| Nazwa leku | Grupa |
|------------|--|
| 0 | bez obecności objawów choroby, sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności |
| 1 | obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy |
| 2 | obecność objawów choroby, zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, chory spędza w łóżku około połowy dnia |
| 3 | ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, chory spędza w łóżku ponad połowę dnia |
| 4 | konieczność opieki osoby drugiej, chory spędza w łóżku cały dzień |
| 5 | zgon |

Profilaktyka

Profilaktykę pierwotną stanowi zmniejszenie ekspozycji na promieniowanie UV osób o wysokim, ze względu na fenotyp, ryzyku zachorowania. Ponadto na zmniejszenie liczby zgonów wpływa wcześniejsze rozpoznanie i leczenie czerniaka we wczesnej fazie zaawansowania dzięki akcjom edukacyjnym oraz badaniom przesiewowym osób z dużym ryzykiem zachorowalności: np. z zespołem znamion atypowych czy rodzinnym czerniakiem skóry [17, 33].

Leczenie

Leczenie czerniaka jest uzależnione od stopnia zaawansowania choroby oraz wcześniej stosowanych terapii.

Leczenie ogniska pierwotnego

Postępowaniem z wyboru w przypadku czerniaka skóry o płytkim nacieku jest leczenie operacyjne - wycięcie zmiany wraz z odpowiednim marginesem. Zakres zabiegu chirurgicznego zależy od stopnia miejscowego zaawansowania zmiany, jej lokalizacji, a także stanu klinicznego węzłów chłonnych. Margines wycięcia ustala się w oparciu o grubość nacieku wg *Breslowa* ze względu na fakt, iż grubość naciekania skóry jest znaczącym czynnikiem ryzyka wznowy miejscowej. Margines wycięcia wynosi od 5 mm zdrowej skóry przy czerniaku *in situ*, do 3 cm w przypadku czerniaka skóry o grubości powyżej 4 mm. Tkanki wycina się do powięzi, nie odnotowano korzyści z poszerzenia wycięcia o głębsze warstwy [17,18].

W razie występowania różnicy między grubością nacieku wg *Breslowa*, a poziomem naciekania wg *Clarka* w doborze szerokości marginesu należy kierować się kryterium gorzej rokującym [17].

Ze względu na korelację pomiędzy obecnością przerzutów w węzłach chłonnych, a czasem przeżycia pacjenta podczas zabiegu chirurgicznego dokonuje się także biopsji węzła chłonnego.

Wskazaniem do wykonania biopsji węzłów chłonnych są ponadto pacjenci, u których prawdopodobieństwo rozpoznania czerniaka jest wysokie, jak i osoby z podejrzanymi, atypowymi znamionami barwnikowymi [33].

Leczenie wznów miejscowych i przerzutów *in transit*

Wznowa miejscowa (przerzuty miejscowe) to nawrót czerniaka rozwijający się w odległości 2, 3 lub 5 cm od blizny po poprzedniej operacji. Przerzuty *in transit* to identyczne mikroskopowo z guzkami satelitarnymi nawroty rozwijające się w odległości większej niż 3–5 cm od ogniska pierwotnego [17]. Wg Polskiej Unii Onkologii wznowa miejscowa po leczeniu chirurgicznym występuje rzadko (3,2%), zazwyczaj pojawia się w okresie do 5 lat od momentu wycięcia ogniska pierwotnego, ale opisywano jej występowanie nawet po 10 latach [38].

W przypadku wznowy miejscowej zasadniczą metodą leczenia jest wycięcie chirurgiczne wraz z całą grupą regionalnych węzłów chłonnych, z zastosowaniem radioterapii pooperacyjnej [18, 33].

Po stwierdzeniu rozpoznania przerzutów *in transit* chory powinien być skierowany do specjalistycznego ośrodka w celu wdrożenia właściwego leczenia miejscowego i systemowego.

Leczenie wielogniskowych nawrotów może wymagać specjalistycznych technik (np. perfuzji kończynowej) bądź włączenia chorych do prospektywnych badań klinicznych. Chorzy z licznymi ogniskami przerzutowymi w obrębie kończyny bez objawów rozsiewu ogólnego są kierowani do izolowanej perfuzji kończynowej w hipertermii w ośrodkach specjalistycznych [17]. Zabieg polega na dotętnicznym podaniu dużych dawek cytostatyku do kończyny odizolowanej od krążenia ogólnoustrojowego. Podaje się leki cytotoksyczne, najczęściej melfalan w temp. 40-41,5 °C. Metodę uznaje się za skuteczną i zaleca się jej stosowanie w przypadkach rozsiewu lokalnego w obrębie kończyny bez możliwości chirurgicznego wycięcia [18]. Chorzy z czerniakiem miejscowo zaawansowanym lub przerzutami *in transit* znajdują się w grupie wysokiego ryzyka rozwoju dalszych przerzutów. Wystąpienie tego typu przerzutów jest zwiastunem rozsiewu – chorych, zgodnie z zaleceniami postępowania klinicznego kieruje się do badań klinicznych [17].

Leczenie przerzutów do węzłów chłonnych

Przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych stanowią najczęstszy typ nawrotu po prawidłowym leczeniu chirurgicznym ogniska pierwotnego. Potwierdzenia obecności przerzutów dokonuje się aspiracyjną punkcją cienkoigłową, a następnie chorych kieruje się do ośrodków onkologicznych, w których zostanie dobrana odpowiednia metoda chirurgiczna i ocena wskazań do leczenia wspomagającego.

W przypadku stwierdzenia przerzutów w węzle wartowniczym istnieje podejrzenie zajęcia przez nowotwór pozostałych węzłów chłonnych. Etapem leczenia w tym stadium jest wykonanie zabiegu limfadenektomii – usunięcia węzłów chłonnych danego obszaru. Możliwe jest następnie stosowanie radioterapii uzupełniającej [7]. Prowadzone badania kliniczne nie wykazały korzyści z podawania interferonu α -2 jako leczenia uzupełniającego u chorych w tym stadium zaawansowania nowotworu [17].

Leczenie przerzutów odległych

Wykrywanie przerzutów czerniaka opiera się na wynikach badania przedmiotowego oraz podstawowych badań obrazowych (RTG, USG). Jeśli istnieje podejrzenie obecności przerzutów wykonuje się odpowiednie badania uzupełniające tj. tomografię komputerową do oceny przerzutów do płuc, narządów mięszzowych czy rezonans magnetyczny przydatny w wykrywaniu przerzutów czerniaka do mózgu [18]. W leczeniu zaawansowanego czerniaka z przerzutami odległymi leczenie chirurgiczne jest zalecane jedynie w przypadku kiedy spełnione są następujące warunki: przerzuty dotyczą jednego narządu, na podstawie badań obrazowych uznaje się je za operacyjne, pojawiły się po ponad roku od zakończenia leczenia radykalnego, stan chorego jest dobry oraz spodziewane przeżycie wynosi ponad 3 miesiące [17]. Leczenie ogólnoustrojowe zaawansowanego czerniaka opiera się na lekach alkilujących: dakarbazynie (DTIC) oraz karmustynie (BCUN) [19]. Chemioterapia z użyciem cytostatyku (głównie dakarbazyny) pozostaje standardowym sposobem leczenia czerniaka przerzutowego od wielu lat [9].

Niezadowalające wyniki uzyskiwane po zastosowaniu chemioterapii w postaci pojedynczych leków spowodowały w latach 80-tych opracowanie terapii czerniaka opierających się na leczeniu skojarzonym dakarbazyny z innymi lekami. Najpopularniejsze schematy wielolekowe to połączenie cisplatyny, winkrystyny i dakarbazyny (CVD, tzw. Dartmouth); bleomycyny, winkrystyny, lomustyny i dakarbazyny (BOLD) oraz dakarbazyny i paklitakselu [7,17].

Pomimo, iż uzyskiwane dzięki terapii skojarzonej wyniki dotyczące stopnia odpowiedzi są lepsze, terapie wielolekowe są bardziej toksyczne niż monoterapia, nie wydłużając przy tym przeżycia całkowitego [17]. Politerapia stosowana jest w pierwszym rzucie leczenia czerniaka u pacjentów młodych, w lepszym stanie ogólnym. Ponadto tego rodzaju leczeniem można w niektórych, rzadkich przypadkach, próbować zmniejszyć wielkość guza, co pozwoliłoby na przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego (chemioterapia indukcyjna) [7].

Lekarze objęci badaniem ankietowym Pentor [7] oraz ekspert medyczny [REDACTED] wskazali najczęściej stosowane w Polsce opcje terapeutyczne w drugiej linii leczenia czerniaka zaawansowanego. Jednocześnie ankietowani lekarze podkreślają niską skuteczność stosowanych opcji terapeutycznych, określając II linię leczenia czerniaka zaawansowanego mianem „rozpaczliwych działań” oraz wskazują na fakt, iż o wyborze leczenia systemowego decydują indywidualne doświadczenia ośrodka oraz stan kliniczny chorego [7].

Szczegółowe informacje odnośnie wymienianych schematów leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6.

| Schemat chemioterapii | |
|-----------------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

Schemat chemioterapii

Powszechnie uważa się, iż czerniak skóry jest nowotworem opornym na napromienianie. Jednakże po nieradykalnym wycięciu zmiany nowotworowej należy rozważyć zasadność zastosowania radioterapii, która mogłaby opóźnić wystąpienie wznowy. Dotyczy to sytuacji, gdy lokalizacja nowotworu nie pozwala na całkowite usunięcie nacieków, bez ryzyka nieakceptowanego kalectwa. Ponadto radioterapia wskazana jest w przypadku wystąpienia przerzutów do węzłów pachowych lub pachwinowych z przekraczaniem torebki, naciekaniem tkanki tłuszczowej i naczyń chłonnych. Radioterapia może być stosowana również w celu zniesienia bólu w przypadku np. przerzutów do kości. W niektórych ośrodkach radioterapia stosowana jest u chorych z przerzutami do mózgu, brak jest jednak uzasadnienia takiego postępowania [17].

Wg eksperta medycznego, ██████████ żaden z leków czy schematów wielolekowych stosowanych w I linii terapii zaawansowanego czerniaka nie umożliwił znamienego wydłużenia czasu przeżycia całkowitego chorych. Odsetek odpowiedzi na leczenie w I linii terapii przy zastosowaniu dakarbazyny w monoterapii nie przekracza 20%, a w przypadku schematów wielolekowych 30% [42]. Możliwości leczenia w II linii są jeszcze bardziej ograniczone. Leczenie cytostatykami w II linii terapii jest realizowane głównie w ośrodkach referencyjnych zajmujących się leczeniem czerniaka (opinia eksperta medycznego).

Klinicyści zgodnie podkreślają, iż w przypadku zaawansowanego czerniaka brak jest skutecznych metod leczenia i najlepszym podejściem jest kierowanie chorych do badań klinicznych [7, 9].

Nowe perspektywy w leczeniu czerniaka przerzutowego

Obecnie na etapie badań klinicznych znajdują się terapie celowane: inhibitory kinaz, przeciwciała monoklonalne oraz szczepionki. Jednym ze sposobów leczenia nowotworów jest hamowanie szlaków przekazywania sygnałów, poprzez zmiany w aktywności kinaz tyrozynowych. Wśród leków należących do tej grupy w badaniach klinicznych oceniane są: sorafenib - inhibitor wielokinazowy, AZD6244 – inhibitor kinazy MEK, vemurafenib (PLX4032) – silny selektywny inhibitor kinazy BRAF, ewerolimus i temsirolimus – inhibitory kinazy TOR, imatynib, dasatynib, sunitynib – inhibitory kinaz tyrozynowych oraz TKI258 i aksitinib [19].

Sorafenib (inhibitor wielokinazowy) stosowany jest w leczeniu raka wątrobowokomórkowego oraz raka nerki. Nie odnotowano jednak dużej skuteczności sorafenibu zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z dabarbazyną lub karboplatiną i paklitaksemem w leczeniu pacjentów z czerniakiem przerzutowym w ramach badań klinicznych. Innymi lekami są: inhibitor kinazy MEK – AZD6244 oraz silny selektywny inhibitor BRAF – vemurafenib (PLX4032), które testuje się w badaniach klinicznych [19]. W dniu 17 sierpnia 2011 r. vemurafenib został zarejestrowany przez FDA do

stosowania w leczeniu czerniaka zaawansowanego. Lek nie uzyskał jeszcze rejestracji w Unii Europejskiej [41].

Ewerolimus i tamsirolimus są inhibitorami mTOR – modulatora szlaku sygnałowego alternatywnego dla RAS/RAF/MEK, który odgrywa ważną rolę w rozwoju i progresji czerniaka. Inny szlak sygnałowy jest modulowany za pomocą imatynibu, dasatynibu oraz sunitynibu – trzech inhibitorów kinaz tyrozynowych, których skuteczność oceniana jest w badaniach klinicznych dotyczących terapii m.in. czerniaka. Wśród inhibitorów receptorowych kinaz tyrozynowych wymienia się również TKI258 oraz aksitinib [19].

Wśród przeciwciał monoklonalnych na etapie badań klinicznych znajduje się bewacizumab – w monoterapii lub w skojarzeniu z interferonem alfa-2-b, temozolomidem bądź paklitaksellem i karboplatyną lub ewerolimusem - skierowany przeciwko czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF). Działanie bewacizumabu opiera się na hamowaniu angiogenezy dzięki blokowaniu cząsteczek VEGF wydzielanych przez melanocyty zmienione nowotworowo. Inny mechanizm działania wykazują przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko cząsteczce CTLA-4, której nadekspresja na limfocytach supresorowych hamuje dalszą aktywację odpowiedzi immunologicznej. Badania kliniczne z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych, skierowanych przeciwko cząsteczce CTLA-4 (ipilimumab oraz tremelimumab) wskazują na skuteczność pierwszego w leczeniu czerniaka. Badanie z zastosowaniem tremelimumabu w leczeniu czerniaka zaawansowanego zostało przerwane z powodu braku skuteczności działania ocenianej interwencji [19].

Wśród nowych terapii czerniaka znajduje się również terapia antysensowa z udziałem oblimersenu sodu oraz terapia z użyciem inhibitorów polimerazy poli-(ADP-rybozy) – enzymu biorącego udział w naprawie uszkodzeń DNA, którego zahamowanie poprawia skuteczność działania cytostatyków w obrębie tkanki nowotworowej [19].

Zestawienie celowanych metod leczenia zaawansowanego czerniaka przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Terapie celowane w czerniaku zaawansowanym objęte badaniami klinicznymi [19]

| Nazwa leku | Grupa |
|--|--|
| sorafenib, AZD6244, vemurafenib (PLX4032), ewerolimus, tamsirolimus, imatynib, dasatynib, sunitynib, TKI258, aksitinib | inhibitor kinazy |
| bewacizumab, ipilimumab, tremelimumab, MDX-1106, BMS-663513, CP-870,893, CRO11-vcMMAE | przeciwciało monoklonalne |
| oblimersen sodu | oligonukleotyd |
| AGO14699 | inhibitor PARP (polimerazy poli(ADP-rybozy)) |

Opieka paliatywna

Opieka paliatywna koncentruje się na zapobieganiu bólowi, uśmierzaniu nudności, leczeniu depresji. Opieka paliatywna oferowana jest w hospicjach lub w domach osób chorych [17].

Rokowanie

Zgodnie z najnowszą klasyfikacją stopnia zaawansowania nowotworów (TNM) za czynniki rokownicze istotne klinicznie uznaje się:

- zmierzoną grubość czerniaka;
- obecność owrzodzenia;
- stężenie LDH w surowicy;
- wskaźnik mitotyczny;
- obecność limfocytów naciekających guz (*tumor infiltrating lymphocytes* - TIL);
- głębokość naciekania czerniaka;
- faza wzrostu wertykalnego nowotworu;
- cechy regresji nowotworu [37].

Różnice w stopniu przeżycia u chorych na czerniaka wahają się od 80% dla pacjentów z czerniakiem na wczesnym etapie zaawansowania do 20% dla pacjentów z czerniakiem zaawansowanym [17].

Obecność oraz rozmiar przerzutów w wartowniczym węzle chłonnym ma znaczącą wartość prognostyczną. U pacjentów z negatywnym wynikiem biopsji węzła wartowniczego rzadko kiedy występują przerzuty o innym umiejscowieniu [3, 18]. Chorzy bez mikroprzerzutów do węzła wartowniczego rokują bardzo dobrze, notuje się ponad 80% 3-letnich okresów przeżycia [17].

U około 10–12% pacjentów ze zweryfikowanymi przerzutami do węzłów chłonnych nie można wykryć ogniska pierwotnego. Mediana przeżyć dla tych chorych wynosi 37 miesięcy, a odsetek 5-letnich przeżyć – 46% [38].

Czynnikiem źle rokującym jest również wznowa miejscowa. Zazwyczaj poprzedza ona wystąpienie przerzutów odległych. Chorzy z miejscowymi wznowami czerniaka skóry przeżywają przeciętnie 3 lata, a tylko 20% z nich ma szansę na przeżycie 10 lat [38].

Jeśli czerniak jest wcześnie wykryty, odpowiednia operacja, a także terapia wspomagająca poprawia uzyskiwane wyniki. Jednak u ok. 20% pacjentów z czerniakiem wczesnej fazy rozwijają się przerzuty [9].

Liczba oraz lokalizacja przerzutów ma istotne znaczenie rokownicze w czerniaku zaawansowanym. W rozsianym stadium odsetek 2-letnich przeżyć nie przekracza 5%, a mediana przeżycia wynosi 6–8 miesięcy [17]. Wyniki leczenia czerniaka w momencie wystąpienia nieoperacyjnych przerzutów (IV stopień zaawansowania klinicznego) pozostają niezadowolające – mediana przeżycia wynosi 6–10 miesięcy, a 5-letnie przeżycia dotyczą mniej niż 10% chorych [31].

W przypadku przerzutów do mózgu mediana przeżycia wynosi 2-5 miesięcy od chwili rozpoznania [17].

Poza ww. czynnikami w rokowaniu wydają się mieć znaczenie: płeć pacjentów oraz umiejscowienie nowotworu. Wg współczesnych analiz statystycznych rokowanie u kobiet jest lepsze niż u mężczyzn, w przypadku czerniaka w stopniu zaawansowania I–III. Rokownicze znaczenie płci znika w IV stopniu zaawansowania czerniaka [17].

Uważa się również, iż lepiej rokują czerniaki rozwijające się na kończynach niż na tułowiu [33].

3.1.1.1. Wytyczne postępowania klinicznego

Wg zaleceń Polskiej Unii Onkologii kluczem do wyleczenia czerniaka jest odpowiednio wcześniej postawiona diagnoza, która wymaga od każdego lekarza ogromnej czujności w przypadku oceny zmian skórnych. Wycięcie diagnostyczne zmian skórnych należy wykonywać we wczesnym stadium rozwoju, natomiast wycięte zmiany powinien ocenić kompetentny histopatolog.

W przypadku stwierdzenia przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych należy wyciąć ognisko pierwotne wraz z zajętymi węzłami. Obecnie nie zaleca się usuwania niepodejrzanych (niezmienionych przerzutowo) węzłów chłonnych, czyli nie wykonuje się tak zwanej limfadenektomii elektywnej. Podejrzenie przerzutów można najczęściej postawić na podstawie badania klinicznego lub USG. Jednak dopiero potwierdzenie przerzutów za pomocą biopsji cienkoigłowej jest wskazaniem do wykonania limfadenektomii selektywnej.

Eksperti podkreślają natomiast, iż wskazania do adjuwantowej systemowej chemio- i/lub immunoterapii (w tym leczenia interferonem) pozostają nadal kontrowersyjne.

W przypadku pojawienia się wznowy miejscowej eksperci PUO podają, iż zastosowanie mają 3 metody leczenia: (1) wycięcie chirurgiczne, (2) izolowana perfuzja cytostatykami połączona z hipertermią, (3) radioterapia.

Pojedyncze wznowy należy wycinać z odpowiednimi marginesami. Chorych z licznymi wznowami występującymi jednocześnie lub następującymi po sobie i/lub czynnikami ryzyka (ognisko pierwotne grubości > 4 mm, zwłaszcza z owrzodzeniem) można kwalifikować do izolowanej perfuzji kończyny dolnej. Zastosowanie mają tutaj także krioterapia i laseroterapia. W przypadkach, gdy wycięcie wznowy nie jest możliwe lub wznowy występują wielokrotnie, należy rozważyć radioterapię, ewentualnie z hipertermią.

Wg zaleceń PUO leczenie chirurgiczne przerzutów odległych wskazane jest jeśli prowadzi do: zmniejszenia dolegliwości, usunięcia pojedynczych przerzutów w celu zredukowania bezpośredniego zagrożenia życia lub wydłużenia przeżycia, uzyskania tkanki nowotworowej w celu przygotowania autologicznych szczepionek. Nie należy stosować zabiegów chirurgicznych w tym stadium zaawansowania jedynie w celu zmniejszenia masy guza.

Eksperti podkreślają, iż w przypadku chorych z mnogimi przerzutami korzyści ze stosowania chemioterapii są ograniczone, a polichemioterapia okazuje się metodą skuteczniejszą w porównaniu z monoterapią. Do chemioterapii z wykorzystaniem wielu leków kwalifikuje się wyselekcjonowanych pacjentów. Powinna być ona prowadzona w wyspecjalizowanych ośrodkach najlepiej w ramach badań klinicznych.

W przypadku leczenia paliatywnego w celu zmniejszenia dolegliwości należy rozważyć radioterapię, szczególnie w bolesnych przerzutach do kości, wielogniskowych przerzutach do mózgu czy rozsiaanych przerzutach do skóry [38].

Zgodnie z zaleceniami *European Society for Medical Oncology* (ESMO) w przypadku wystąpienia przerzutów lokoregionalnych zalecane jest usunięcie zmiany wraz z regionalnymi węzłami chłonnymi. Zabieg chirurgiczny jest również wskazany w przypadku izolowanych przerzutów do narządów miękkich. Nieoperacyjne przerzuty *in transit* oraz nieoperacyjne guzy pierwotne w obrębie kończyn kwalifikują się do izolowanej perfuzji melfalanem i TNF [siła rekomendacji II–III,C]. Można również stosować radioterapię [siła rekomendacji V,D], jednak jak podkreślają eksperci, nie ma danych potwierdzających wpływ tej formy terapii na poprawę parametrów klinicznych.

W przypadku chorych z czerniakiem w IV stopniu zaawansowania zalecana jest w pierwszej kolejności monoterapia dakarbazyną czy temozolomidem. Pacjenci z dużą ilością przerzutów trzewnych, wymagający szybkiego złagodzenia objawów powinni być leczeni chemioterapią złożoną lub kombinacją chemioterapeutyków z cytokinami. W przypadku przerzutów trzewnych zabieg chirurgiczny może być rozważany jedynie u pacjentów w dobrym stanie ogólnym i z izolowanymi ogniskami przerzutowymi [8]. Wg zaleceń *National Comprehensive Cancer Network* zastosowanie drugiej linii terapii w leczeniu przerzutowego czerniaka można rozważać jedynie u pacjentów ze sprawnością ogólną ocenianą na 0-2 punkty w skali ECOG) lub ≥ 60 punktów w skali Karnofsky'ego. Zalecane leki do terapii systemowej dla kwalifikujących się pacjentów obejmują: dakarbazynę, temozolomid, wysokie dawki interleukiny-2, paklitaksel, oraz schematy terapeutyczne w oparciu o dakarbazynę, paklitaksel i temozolomid. Interleukina-2 nie jest rekomendowana dla pacjentów z przerzutami do mózgu. Natomiast leczenie schematami wielolekowymi ze względu na wysoką toksyczność powinno być wdrażane jedynie w wysokospecjalistycznych ośrodkach [23]. Jak podkreślają jednak zarówno eksperci *European Society for Medical Oncology* jak i *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) żadna terapia systemowa nie skutkuje wydłużeniem czasu przeżycia, a jedynie łagodzi objawy. Pacjenci z czerniakiem skóry w IV stopniu zaawansowania powinni być kierowani do badań klinicznych z udziałem nowych form terapii (w tym immunoterapii). Paliatywna radioterapia powinna być rozważana szczególnie w przypadku przerzutów zlokalizowanych w mózgu i kościach [8, 23].

Wg *Ruka et al.* kwalifikowanie pacjentów z czerniakiem w IV stopniu zaawansowania do badań klinicznych jest preferowane również przez panel ekspertów z polskich centrów onkologii. Eksperci podkreślają ograniczoną wartość chemioterapii lub biochemioterapii pierwszej linii oraz nieskuteczność leczenia drugiej linii chorych na uogólnionego czerniaka [31].

3.1.2. Interwencja oceniana

Ocenianą interwencję stanowi ipilimumab (Yervoy™).

3.1.2.1. Wskazania

Wskazaniem do stosowania preparatu Yervoy™ jest leczenie dorosłych pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii [40].

3.1.2.2. Dawkowanie

Zalecany schemat indukcji preparatem YERVOY to dawka 3 mg/kg mc. podawana w postaci 90-minutowej infuzji dożylniej co 3 tygodnie. Ogółem podaje się 4 dawki [13, 36, 40].

3.1.2.3. Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniem do leczenia preparatem Yervoy™ jest nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą [40].

3.1.2.4. Informacje dotyczące rejestracji leku Yervoy™

W tabeli poniżej przedstawione są podstawowe informacje rejestracyjne dla preparatu Yervoy™.

Tabela 8
Podstawowe informacje rejestracyjne dla preparatu Yervoy™ [36,39]

| Informacje | Dane |
|------------------------------|--|
| Nazwa handlowa | Yervoy™ |
| Postać farmaceutyczna | roztwór |
| Zawartość opakowania | <ul style="list-style-type: none">• Jedna ampułka o pojemności 10 mL (zawartość ipilimumabu 50 mg)• Jedna ampułka o pojemności 40 mL (zawartość ipilimumabu 200 mg) |
| Numer dopuszczenia do obrotu | EU/1/11/698/001-002 |
| Kod ATC | L01XC11 |

W dniu 25 marca 2011 r. preparat Yervoy™ (ipilimumab) został zarejestrowany przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) do leczenia pacjentów z nieoperacyjnym i przerzutowym czerniakiem skóry [36].

W dniu 13 lipca 2011 Komisja Europejska zarejestrowała Yervoy™ do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym czerniakiem, poddanych wcześniejszej terapii [39].

3.1.2.5. Mechanizm działania leku [15, 34]

Ipilimumab jest ludzkim rekombinowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko antygenowi CTLA-4 (*Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4*) na powierzchni cytotoksycznych limfocytów T.

Pełna aktywacja limfocytów T wymaga dwóch sygnałów – pierwszy inicjowany jest przez receptory na limfocytach T wiążących się do antygenów prezentowanych przez komórki prezentujące antygen (APC – *antigen presenting cells*) przez główny układ zgodności tkankowej klasy I i II. Drugi sygnał jest generowany, gdy główny receptor ko-stymulujący na komórkach T - CD28 wiąże ligand B7 podtyp CD80/CD86 na komórkach APC. Wynikiem dwóch sygnałów jest indukowanie zmian, w tym proliferacja komórek T i uwalnianie cytokin, a w następstwie odpowiedź immunologiczna. Antygen CTLA-4 współzawodniczy z CD28 w wiązaniu CD80/CD86 na APC. CTLA-4 jest głównym negatywnym regulatorem odpowiedzi immunologicznej przeciwnowotworowej za pośrednictwem komórek T i dzięki temu krytycznym punktem kontrolującym zarówno czas trwania, jak i intensywność odpowiedzi immunologicznej.

Ipilimumab wiąże się z CTLA-4 uniemożliwiając mu połączenie z CD80/CD86. W efekcie blokada sygnału CTLA-4 przedłuża aktywację limfocytów T, przywraca proliferację limfocytów T i powoduje amplifikację odpowiedzi immunologicznej za pośrednictwem limfocytów T, co teoretycznie zwiększa zdolność pacjenta do poprawy odpowiedzi immunologicznej przeciwnowotworowej.

3.1.2.6. Rekomendacje i decyzje refundacyjne

Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla rozważanej technologii medycznej – ipilimumabu. Pod uwagę wzięto zarówno nazwę substancji czynnej, jak i nazwę handlową preparatu ją zawierającą. Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak: AOTM (*Agencja Oceny Technologii Medycznych*) [1], CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [5], NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [22], SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [32], PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [26] oraz PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*) [27].

Decyzje refundacyjne analizowano w oparciu o informacje pochodzące z Biuletynu Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami (Polska) [4], nowozelandzkiego PHARMAC [24], *Danish Medicines Agency* (Dania) [6], *Medical Product Database* (Kela, Finlandia) [20], *Open Drug Database* (niemieckojęzyczna część Szwajcarii) [25], *Agenzia Italiana del Farmac* (Włochy) [2] oraz *Ministerio de Sanidad y Política Social* (Hiszpania) [21].

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji i decyzji refundacyjnych. W chwili obecnej prace nad przygotowaniem rekomendacji dla ipilimumabu prowadzone są przez *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* [22].

3.1.3. Interwencja alternatywna

Zgodnie z Wytycznymi *AOTM*, odnośnie oceny technologii medycznych (*HTA*) analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów.

Zgodnie z wytycznymi *AOTM* komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być w pierwszej kolejności istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami:

- najczęściej stosowanymi;
- najskuteczniejszymi;
- najtańszymi;
- zgodnymi ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Istotne jest, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim [1].

Mimo, iż rok rocznie notuje się wzrost zachorowań na czerniaka, nowotwór ten nadal jest stosunkowo rzadki. W większości przypadków pacjenci z czerniakiem w stopniu zaawansowania nieresekcyjnym III i IV przeszli już leczenie dostępnymi terapiami (wycięcie zmiany pierwotnej, chemioterapia), które okazały się nieskuteczne lub przyniosły krótkotrwałą poprawę stanu zdrowia, po czym nastąpiła wznowa nowotworu. Wg eksperta medycznego, ██████████, w Polsce do drugiej linii leczenia czerniaka zaawansowanego kwalifikuje się jedynie około ██████ pacjentów rocznie.

Dodatkowo, jak podkreślają eksperci krajowi i zagraniczni brak jest skutecznych metod leczenia czerniaka zaawansowanego. Dostępne schematy stosowane w II linii leczenia pozwalają uzyskać średni czas przeżycia całkowitego jedynie na poziomie 4–7 miesięcy (mediana przeżycia w ogólnej populacji chorych na poziomie 3-6 miesięcy). Natomiast średni czas wolny od progresji wynosi 1,5–3 miesięcy (opinia eksperta medycznego). Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi postępowania klinicznego oraz biorąc pod uwagę krótkie przeżycie całkowite pacjentów poddanych stosowanym w Polsce terapiom, najodpowiedniejszym podejściem wydaje się być kierowanie chorych z tak zaawansowanym nowotworem do badań klinicznych z udziałem innowacyjnych, niezarejestrowanych jeszcze form terapii, które dają szansę na dłuższe przeżycie lub poprawę jakości życia [8, 23, 38].

Wśród obecnie zarejestrowanych terapii leczenia czerniaka na świecie na uwagę zasługuje inhibitor BRAF – vemurafenib, stosowany w pierwszej linii leczenia chorych na nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka z obecną mutacją BRAF V600E. Ze względu na brak rejestracji leku w Unii

Europejskiej lek ten nie może być rozważany, jako potencjalny komparator dla ocenianej interwencji.

Do najczęściej stosowanych, zarejestrowanych w Polsce, form II linii leczenia czerniaka zaawansowanego zdaniem lekarzy objętych badaniem ankietowym Pentor [7] oraz eksperta medycznego, [REDACTED] należą:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Jednocześnie ankietowani lekarze podkreślają niską skuteczność ww. opcji terapeutycznych oraz wskazują na fakt, iż o wyborze leczenia systemowego decydują indywidualne doświadczenia ośrodka oraz stan kliniczny chorego.

Podsumowując, zarówno lekarze zajmujący się leczeniem pacjentów z czerniakiem zaawansowanym w Polsce, jak i polskie wytyczne wskazują na brak powszechnie stosowanej opcji terapeutycznej o udowodnionej skuteczności.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Z tego względu w badaniu III fazy (*Hodi et al. 2010* [43]) oceniającym efektywność kliniczną ipilimumabu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym czerniakiem po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii interwencją alternatywną stanowiła niezarejestrowana szczepionka białkowa gp100. Efektywność kliniczna szczepionki gp100 w leczeniu czerniaka analizowana była w licznych badaniach klinicznych (*Salgaller 1996* [44], *Rosenberg 1998* [45], *Rosenberg 1999* [46], *Lee 1999* [47], *Stewart 2000* [48], *Smith 2003* [49], *Rosenberg 2003* [50], *Di Pucchio 2006* [51], *Rosenberg 2006* [52], *Roberts 2006* [53], *Meijer 2007* [54], *Smith 2008* [55], *Sosman 2008* [56], *Walker 2008* [57], *Walker 2009* [58], *Schwartzentruber 2011* [59]). Szczepionka gp100 jest substancją o niewielkiej skuteczności zarówno w monoterapii jak i w terapii łączonej gdzie wykazała możliwość wzmacniania efektywności innej substancji immunostymulującej IL-2 [45,59]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.1.4. Wyniki zdrowotne

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w dokumencie „*Guidelines for Industry Clinical Trials Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics*” efektywność danej interwencji w terapii nowotworów powinna być oceniana w przypadku badań randomizowanych w oparciu o następujące punkty końcowe: całkowite przeżycie (OS), przeżycie wolne od choroby (DFS), obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), całkowita odpowiedź na leczenie (CR), czas do progresji (TTP) oraz przeżycie wolne od progresji (PFS) [11]. Jednocześnie *Hales et al.* w publikacji „*Assessing oncologist benefit in clinical trials of immunotherapy agents*” podkreślają, iż to przeżycie całkowite (OS), uważane jest za złoty standard w odniesieniu do oceny korzyści klinicznej ze stosowania danej terapii przeciwnowotworowej. Jest to punkt końcowy najbardziej wiarygodny i preferowany przez autorów badań klinicznych dotyczących chorób nowotworowych. Autorzy ww. publikacji podają, że w przypadku randomizowanych badań II fazy to dane dotyczące rocznego przeżycia oraz 6-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji mają decydujący wpływ na dalszy los badanego leku, w tym na ostateczny wybór dawki i konstrukcję III fazy badań [12].

Natomiast *Korn et al.* podkreślają rolę rocznego przeżycia całkowitego jako czynnika prognostycznego u chorych na czerniaka [16].

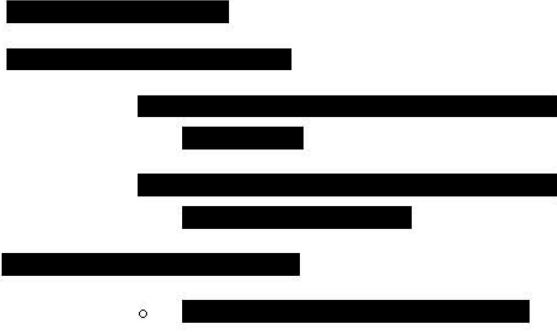
Mając na uwadze zarówno powyższe jak i dostępność danych odnośnie poszczególnych punktów końcowych we włączonych do przeglądu badaniach w jakościowym przeglądzie badań zostaną uwzględnione następujące punkty końcowe:

- Przeżycie całkowite (w tym odsetek przeżyć 12-,18- i 24-miesięcznych);
- Odpowiedź na leczenie (całkowita i częściowa, stabilizacja choroby);
- Czas do progresji choroby;
- Czas trwania odpowiedzi;
- Czas do uzyskania odpowiedzi;
- Bezpieczeństwo.

3.1.5. Typ badania

Do analizy efektywności klinicznej zostaną włączone randomizowane badania kliniczne z aktywnym komparatorem

Tabela 9: **Schemat PICOS**

| | |
|--------------------------------|--|
| <p>Populacja</p> | <p>Dorośli pacjenci z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii w dobrym stanie zdrowia (stan sprawności według kryteriów ECOG w stopniu 0 lub 1)</p> |
| <p>Interwencja</p> | <p>Ipilimumab (Yervoy) dawka 3 mg/kg m.c.</p> |
| <p>Komparatory</p> |  |
| <p>Wyniki zdrowotne</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (w tym odsetek przeżyć 12-,18- i 24-miesięcznych); • Odpowiedź na leczenie (całkowita i częściowa, stabilizacja choroby); • Czas do progresji choroby; • Czas trwania odpowiedzi; |

| | |
|------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none">• Czas do uzyskania odpowiedzi;• Bezpieczeństwo. |
| Typ badań | <ul style="list-style-type: none">• randomizowane badania kliniczne z aktywnym komparatorem |

4. SPIS TABEL

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Systemy klasyfikacji najważniejszych objawów czerniaka skóry [17]..... | 12 |
| Tabela 2. Skale oceny głębokości naciekania skóry przez czerniaka [33]..... | 12 |
| Tabela 3. Kategorie systemu TNM dla czerniaka skóry [37]..... | 13 |
| Tabela 4. Stopień zaawansowania nowotworu – ocena kliniczna i ocena patologiczna [17]..... | 14 |
| Tabela 5. Skala sprawności ECOG [14]..... | 15 |
| Tabela 6. S [REDACTED]..... | 17 |
| Tabela 7. Terapie celowane w czerniaku zaawansowanym objęte badaniami klinicznymi [19]..... | 19 |
| Tabela 8 Podstawowe informacje rejestracyjne dla preparatu Yervoy TM [36,39]..... | 24 |
| Tabela 9 Schemat PICOS..... | 28 |

5. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM), <http://www.aotm.gov.pl/>
2. Agenzia Italiana del Farmac (Włochy): <http://www.agenziafarmaco.it/>
3. Algazi A. et al. "Treatment of cutaneous melanoma: current approaches and future prospects", *Cancer Management and Research* 2010 (2):197-211
4. Biuletyn Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami (Polska), <http://www.bil.aptek.pl/>
5. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), <http://www.cadth.ca/index.php/en/home>
6. Danish Medicines Agency (Dania): <http://www.dkma.dk/>
7. Dąbrowska B, Klin A. Przerzutowy czerniak skóry w Polsce. Potencjał rynku i schematy leczenia. Raport. Luty 2011.(PENTOR)
8. Dummer et al."Cutaneous malignant melanoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow – up" *Annals of Oncology* 2009 (Suppl 4) 129–131
9. Fricker J."New era in metastatic melanoma", *Molecular Oncology* 2010 (4):91-97
10. Ganesan P.et al."Systemic therapy for melanoma", *The National Medical Journal of India* 2010;23(1):21-26
11. "Guidelines for Industry Clinical Trials Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics" (www.fda.gov)
12. Hales et al. "Assessing oncologic benefit in clinical trials of immunotherapy agents", *Annals of Oncology* 2010; 21(10):1944-51
13. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, Van Den Eertwegh AJM, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebba C, Peschel C, Quirt I, Clark JI, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A, Urba WJ. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *New Engl J Med* 2010;363(8):711-23.
14. <http://uwm-onkologia.edu.pl>
15. "Ipilimumab" *Drugs RD* 2010; 10(2):97-110
16. Korn E. et al."Meta-Analysis of Phase II Cooperative Group Trials in Metastatic Stage IV Melanoma to Determine Progression-Free and Overall Survival Benchmarks for Future Phase II Trials" *Journal of Clinical Oncology*,2008; 26 (4):527-534
17. Krzakowski M. (red) *Onkologia kliniczna. T. II. Wydawnictwo Medyczne BORGIS.*
18. Kycler W, Teresiak M. Czerniak skóry: aktualne możliwości leczenia w Polsce na podstawie analizy leczonych pacjentów i przeglądu literatury. *Współczesna Onkologia* (2006), vol. 10; 9 (437-448)
19. Mackiewicz J, Kwinta Ł. Nowe terapie celowane stosowane u chorych na czerniaka uogólnionego. *Współczesna Onkologia* 2010; 14 (1):15-22
20. Medical Product Database (Kela, Finlandia): <http://asiointi.kela.fi/>
21. Ministerio de Sanidad y Política Social (Hiszpania): <http://www.msps.es/>
22. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), <http://www.nice.org.uk/>
23. NCCN GuidelinesTM Version 2.2011 Panel Members Melanoma (www.nccn.com)
24. Nowozelandzki PHARMAC: <http://www.pharmac.govt.nz/>
25. Open Drug Database (niemieckojęzyczna część Szwajcarii): <http://ch.oddb.org/>
26. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), <http://www.health.gov.au>
27. Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC), <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC>
28. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii (<http://epid.coi.waw.pl/krm/>)
29. Roy S. et al. „Nietypowe odmiany kliniczne czerniaka złośliwego”, *Medycyna Praktyczna* 1998 (5)

30. Ruka W. (red) "Czerniak skóry" (http://www.puo.pl/pdf/czerniak_skory.pdf)
31. Ruka W et al. Czerniaki skóry – zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. *Przegl Dermatol* 2009 (96): 1932-203
32. Scottish Medicines Consortium (SMC), <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
33. Szczelik A (red.) *Choroby wewnętrzne T. II. Medycyna Praktyczna*. Kraków.
34. Tarhini A. et al. "Releasing the brake on the immune system: ipilimumab in melanoma and other tumors" *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals* 2010;25(6):601-13
35. Wolnicka-Głubisz A., Płonka P. "Rola promieniowania UV w etiopatogenezie czerniaka skóry", *Współczesna Onkologia* 2007; 11(9):419-429
36. www.fda.gov
37. Wysocka J, Komorowski A, Wysocki W, Rutkowski P. Czerniak skóry. Nowa klasyfikacja TNM (2010 r.) *Medycyna Praktyczna Onkologia* 2010/06.
38. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2009, Polska Unia Onkologii (www.onkologia.zalecenia.med.pl)
39. www.ema.europa.eu
40. Yervoy™- Charakterystyka Produktu Leczniczego (www.ema.europa.eu)
41. <http://www.eonkologia.pl/Vemurafenib-zarejestrowany-do-leczenia-zaawansowanego-czerniaka,4354-2302.html>
42. Systematic literature review and evidence synthesis for ipilimumab and alternative systemic therapies in the management of patients with unresectable stage III or IV melanoma - in 2nd line treatment. *MapiValue*. 2011.
43. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, Van Den Eertwegh AJM, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbe C, Peschel C, Quirt I, Clark II, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A and Urba WJ. "Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma." *New Engl J Med* 363: 711-723, 2010.
44. Salgaller ML, Marincola FM, Cormier JN, Rosenberg SA. (1996) "Immunization against epitopes in the human melanoma antigen gp100 following patient immunization with synthetic peptides." *Cancer Res.* 56(20):4749-57.
45. Rosenberg SA, Zhai Y, Yang JC, Schwartzentruber DJ, Hwu P, Marincola FM, Topalian SL, Restifo NP, Seipp CA, Einhorn JH, Roberts B, White DE. (1998) "Immunizing patients with metastatic melanoma using recombinant adenoviruses encoding MART-1 or gp100 melanoma antigens." *J Natl Cancer Inst.* 16;90(24):1894-900.
46. Rosenberg SA, Yang JC, Schwartzentruber DJ, Hwu P, Marincola FM, Topalian SL, Restifo NP, Sznol M, Schwarz SL, Spiess PJ, Wunderlich JR, Seipp CA, Einhorn JH, Rogers-Freezer L, White DE. (1999) "Impact of cytokine administration on the generation of antitumor reactivity in patients with metastatic melanoma receiving a peptide vaccine." *J Immunol.* 163(3):1690-5.
47. Lee KH, Wang E, Nielsen MB, Wunderlich J, Migueles S, Connors M, Steinberg SM, Rosenberg SA, Marincola FM. (1999) "Increased vaccine-specific T cell frequency after peptide-based vaccination correlates with increased susceptibility to in vitro stimulation but does not lead to tumor regression." *J Immunol.* 163(11):6292-300.
48. Stewart JH 4th, Rosenberg SA. (2000) "Long-term survival of anti-tumor lymphocytes generated by vaccination of patients with melanoma with a peptide vaccine." *J Immunother.* 23(4):401-4.
49. Smith JW 2nd, Walker EB, Fox BA, Haley D, Wisner KP, Doran T, Fisher B, Justice L, Wood W, Vetto J, Maecker H, Dols A, Meijer S, Hu HM, Romero P, Alvord WG, Urba WJ. (2003) "Adjuvant immunization of HLA-A2-positive melanoma patients with a modified gp100 peptide induces peptide-specific CD8+ T-cell responses." *J Clin Oncol.* 21(8):1562-73.
50. Rosenberg SA, Yang JC, Schwartzentruber DJ, Hwu P, Topalian SL, Sherry RM, Restifo NP, Wunderlich JR, Seipp CA, Rogers-Freezer L, Morton KE, Mavroukakis SA, Gritz L, Panicali DL, White DE. (2003) "Recombinant fowlpox viruses encoding the anchor-modified gp100 melanoma antigen can generate antitumor immune responses in patients with metastatic melanoma." *Clin Cancer Res.* 9(8):2973-80.

51. Di Pucchio T, Pilla L, Capone I, Ferrantini M, Montefiore E, Urbani F, Patuzzo R, Pennacchioli E, Santinami M, Cova A, Sovena G, Arienti F, Lombardo C, Lombardi A, Caporaso P, D'Atri S, Marchetti P, Bonmassar E, Parmiani G, Belardelli F, Rivoltini L. (2006) "Immunization of stage IV melanoma patients with Melan-A/MART-1 and gp100 peptides plus IFN-alpha results in the activation of specific CD8(+) T cells and monocyte/dendritic cell precursors." *Cancer Res.* 66(9):4943-51.
52. Rosenberg SA, Sherry RM, Morton KE, Yang JC, Topalian SL, Royal RE, Kammula US, Restifo NP, Hughes MS, Schwarz SL, Ngo LT, Mavroukakis SA, White DE (2006) "Altered CD8(+) T-cell responses when immunizing with multiepitope peptide vaccines". *J Immunother.* 2006 Mar-Apr;29(2):224-31.
53. Roberts JD, Niedzwiecki D, Carson WE, Chapman PB, Gajewski TF, Ernstoff MS, Hodi FS, Shea C, Leong SP, Johnson J, Zhang D, Houghton A, Haluska FG; "Cancer and Leukemia Group B. (2006) Phase 2 study of the g209-2M melanoma peptide vaccine and low-dose interleukin-2 in advanced melanoma: Cancer and Leukemia Group B 509901". *J Immunother.* 29(1):95-101.
54. Meijer SL, Dols A, Jensen SM, Hu HM, Miller W, Walker E, Romero P, Fox BA, Urba WJ. (2007) "Induction of circulating tumor-reactive CD8+ T cells after vaccination of melanoma patients with the gp100 209-2M peptide." *J Immunother.* ;30(5):533-43.
55. Smith FO, Downey SG, Klapper JA, Yang JC, Sherry RM, Royal RE, Kammula US, Hughes MS, Restifo NP, Levy CL, White DE, Steinberg SM, Rosenberg SA. (2008) "Treatment of metastatic melanoma using interleukin-2 alone or in conjunction with vaccines." *Clin Cancer Res.* 14(17):5610-8.
56. Sosman JA, Carrillo C, Urba WJ, Flaherty L, Atkins MB, Clark JI, Dutcher J, Margolin KA, Mier J, Gollob J, Kirkwood JM, Panka DJ, Crosby NA, O'Boyle K, LaFleur B, Ernstoff MS. (2008) "Three phase II cytokine working group trials of gp100 (210M) peptide plus high-dose interleukin-2 in patients with HLA-A2-positive advanced melanoma." *J Clin Oncol.* 26(14):2292-8.
57. Walker EB, Haley D, Petrusch U, Floyd K, Miller W, Sanjuan N, Alvord G, Fox BA, Urba WJ. (2008) "Phenotype and functional characterization of long-term gp100-specific memory CD8+ T cells in disease-free melanoma patients before and after boosting immunization." *Clin Cancer Res.* 14(16):5270-83.
58. Walker EB, Miller W, Haley D, Floyd K, Curti B, Urba WJ. (2009) "Characterization of the class I-restricted gp100 melanoma peptide-stimulated primary immune response in tumor-free vaccine-draining lymph nodes and peripheral blood." *Clin Cancer Res.* 15(7):2541-51.
59. Schwartzentruber DJ, Lawson DH, Richards JM, Conry RM, Miller DM, Treisman J, Gailani F, Riley L, Conlon K, Pockaj B, Kendra KL, White RL, Gonzalez R, Kuzel TM, Curti B, Leming PD, Whitman ED, Balkissoon J, Reintgen DS, Kaufman H, Marincola FM, Merino MJ, Rosenberg SA, Choyke P, Vena D, Hwu P. (2011) "gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma." *N Engl J Med.* 364(22):2119-27.
60. Wada, R., et al., Meta-analysis of Kaplan-Meier overall survival curves from selected randomized controlled Phase II/III trials in advanced melanoma, in American Conference on Pharmacometrics 2011: San Diego, CA, USA.
61. Opis Programu lekowego „Leczenie zaawansowanego czerniaka”