

*Е.М. Анохина¹, А.В. Новик^{1,3}, С.А. Проценко¹, И.А. Балдуева^{1,2}, Т.Ю. Семиглазова^{1,2},
А.И. Семенова¹, Д.Х. Латипова¹, Г.М. Телетаева¹, В.Н. Рубинчик¹, А.П. Оганесян¹,
Е.В. Яременко³*

Применение ипилимумаба у больных диссеминированной меланомой в рамках программы расширенного доступа: опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,

²ФГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России,

³ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России,
Санкт-Петербург

Согласно обобщенным данным многочисленных клинических исследований II-III фазы, ипилимумаб (ИПИ) позволяет добиться десятилетней выживаемости почти у 20% пациентов. Однако программа расширенного доступа более приближена к реальной практике по сравнению с клиническими исследованиями, поэтому результаты анализа могут отличаться. В данной статье представлены результаты длительного наблюдения за больными, получавшими ИПИ в программе расширенного доступа в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. С сентября 2012 г. по март 2016 г. в программу было включено 96 больных диссеминированной меланомой с признаками прогрессирования опухолевого процесса, получивших ранее от 1 до 6 линий лекарственной терапии. У 67 (70%) больных установлена IV стадия M1c, у 35 больных (36%) отмечалось повышение уровня ЛДГ выше референсных значений до начала терапии ИПИ. Все больные получали ИПИ в дозе 3 мг/кг 1 раз в 3 недели, всего 4 введения. У 96 больных проведено 320 введений препарата (в среднем-3,3). Иммуноопосредованные нежелательные явления 3-4 ст. наблюдались у 18 (19%) больных. Трое больных умерло от нежелательных явлений, возможно связанных с проводимой терапией.

Медиана времени до прогрессирования (ВДП) составила 3 мес. (95% ДИ, 2,4-3,5 мес.), общей выживаемости — 13 мес. (95% ДИ, 8,3-17,6 мес.). Относительный риск смерти снижался на 48% при проведении иммунотерапии дендритноклеточными вакцинами до начала терапии ипилимумабом ($p=0,049$). Отсутствие мутации BRAF увеличивало трехлетнюю общую выживаемость с 29% до 68% ($p=0,042$). Таким образом, терапия ИПИ обладает приемлемым и управляемым спектром токсичности, значимой клинической эффективностью в качестве второй и последующих

линий лекарственной терапии у пациентов диссеминированной меланомой.

Ключевые слова: ипилимумаб, меланома, эффективность, нежелательные явления, прогностические и предиктивные маркеры

Введение

Меланома — иммуногенная опухоль. В отличие от других часто встречающихся разновидностей злокачественных заболеваний, меланома способна демонстрировать склонность индуцировать иммунный ответ. В частности, в ткани меланомы часто присутствует лимфоцитарная инфильтрация, причём выраженность этого феномена коррелирует с прогнозом заболевания [16]. Именно для меланом описаны достоверные случаи спонтанного регресса заболевания [11]. Часть меланом экспрессирует специфические антигены, которые могут использоваться в качестве эффективных мишеней для различных видов иммунотерапии [13].

Работы по изучению активирующего влияния на развитие Т-клеточного ответа блокады рецептора CTLA-4 велись ещё с 1995 года, а в 2011 году взгляд на иммунотерапию был кардинально изменен, когда было получено подтверждение в клинической практике [10]. Если ранее все изучавшиеся подходы предполагали попытки стимулировать иммунный ответ, то теперь на первый план вышло удаление факторов, угнетающих его развитие, так называемых блокаторов иммунного ответа. Арсенал лекарственной терапии метастатической меланомы кожи расширился в тот период за счет включения ипилимумаба — иммуноонкологического препарата, первым продемонстрировавшего возможность увеличить общую выживаемость больных меланомой, воздействуя исключительно на иммунную систему [14].

Ипилимумаб (ИПИ) представляет собой рекомбинантное человеческое моноклональное

антитело класса иммуноглобулинов G1 (IgG1) к четвертому антигену цитотоксических-лимфоцитов (CTLA4) [6]. Этот препарат является первым зарегистрированным представителем нового класса противоопухолевых средств — блокаторов негативных (тормозных) сигналов в иммунологическом синапсе.

Экспериментальные исследования, которые проводились с 1987 г., показали высокую значимость CTLA-4 в качестве мишени для иммунотерапии [12]. В результате этих исследований были разработаны препараты, блокирующие данный антиген. ИПИ оказался первым препаратом, успешно показавшим возможность увеличения выживаемости больных диссеминированной меланомой с помощью иммунотерапии в исследовании III фазы [6]. В этом исследовании ИПИ вводился в дозе 3 мг/кг либо в монотерапии, либо в сочетании с вакциной gp100 и сравнивался с монотерапией вакциной gp100. Исследование показало снижение риска смерти больных на 32% и увеличение медианы выживаемости с 6,4 до 10,1 мес. На основании этого исследования препарат был зарегистрирован для лечения диссеминированной меланомы. В исследовании CA 184-024 (фаза III) сравнивали эффективность комбинаций ИПИ с дакарбазином и дакарбазина с плацебо в первой линии терапии метастатической меланомы. Оказалось, что добавление ИПИ к химиотерапии дакарбазином приводит к увеличению продолжительности жизни. В группе «ипилимумаб + дакарбазин» медиана общей выживаемости составила 11,2 мес., в группе дакарбазина — 9,1 мес. Кроме того, медиана длительности терапевтических эффектов в группе «ипилимумаб + дакарбазин» в два раза превысила аналогичный показатель в группе «дакарбазин + плацебо» (19,3 против 8,1 мес.) [14]. На основании этих данных ИПИ был одобрен FDA в 2011 г. к применению в лечении диссеминированной меланомы. По образцу регистрационного исследования была запущена программа расширенного доступа 184-EAP для получения большей информации о применении препарата в клинической практике.

При длительном наблюдении ИПИ дал возможность оценить не только трехлетнюю, но и пятилетнюю выживаемость. Большинство из этих данных были получены в клинических исследованиях II и III фазы с регламентированными критериями включения. Программы расширенного доступа предполагают использование экспериментального препарата у пациентов с серьезными или угрожающими жизни заболеваниями, которые не могут быть включены в клиническое исследование, потому что не соответствуют критериям включения, и которые испробовали все стандартные режимы терапии.

Характеристика пациентов, включенных в программу расширенного доступа, более приближена к реальной практике по сравнению с клиническими исследованиями, поэтому результаты анализа могут отличаться.

Мы представляем результаты клинической оценки применения ИПИ у больных диссеминированной меланомой кожи при длительном сроке наблюдения на основе расширенной программы в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Материалы и методы

В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в программу с сентября 2012 г. по март 2016 г. были включены 96 больных диссеминированной или неоперабельной меланомой, с признаками прогрессирования опухолевого процесса после как минимум 1 линии системной лекарственной терапии.

Основными критериями включения в исследование были:

- морфологически верифицированный диагноз диссеминированной или местно распространенной нерезектабельной меланомы;
- проведение ранее как минимум 1 линии системной терапии;
- допускалось наличие бессимптомных или стабильных на фоне ранее проведенного лечения (преимущественно — стереотаксической лучевой терапии) метастазов в головном мозге;
- общее удовлетворительное состояние больных;
- адекватная функция печени и почек;
- отсутствие аутоиммунных заболеваний.

Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Только у 1 больного на момент начала терапии отмечалась IIIc стадия без отдаленных метастазов. Остальные больные получали лечение по поводу IV стадии заболевания. При этом подстадия M1a наблюдалась у 24% больных, M1b — у 5%, а M1c (метастазы в печени, головном мозге, костях или распространение в любые отдаленные органы с повышением уровня лактатдегидрогеназы) — у 71% больных, что считается неблагоприятной локализацией отдаленных метастазов для проведения иммунотерапии.

У 35 больных (36%) отмечалось повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) выше референсных значений до начала терапии ИПИ, что является прогностически неблагоприятным маркером течения заболевания.

В нашем исследовании у 70% больных не определена мутация BRAF, так как это не являлось обязательным условием для включения в программу расширенного доступа. Также это связано с началом программы на территории Российской Федерации в 2012 г. и более поздними сроками регистрации первых BRAF-ингибиторов и поступлением их на российский рынок в 2013-2014 гг., что предопределяло в то время меньший интерес к молекулярно-генетическому тестированию при распространенной меланоме [1].

Все больные ранее получили от 1 до 6 линий лекарственной терапии. Линии иммунотерапии включают и ранее проведенное адъювантное иммунологическое лечение.

В 1-ой линии системного лекарственного лечения 8 пациентов получали терапию ИПИ, что обусловлено проведением химиотерапии в адъювантном режиме.

В рамках программы ИПИ вводился в дозе 3 мг/кг 1 раз в 21 день. Всего каждому пациенту проводилось до 4 введений препарата — индукционный курс лечения. Ле-

Таблица 1. Характеристика больных, включенных в исследование по программе расширенного доступа 184-ЕАР в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова

Характеристика	Абс. число	%
Всего больных	96	100
Пол:		
Мужской	52	54
Женский	44	46
Средний возраст	53 года	
диапазон	18-77 лет	
Линия лечения:		
1	8	8
2	58	61
3	17	18
4	9	9
5	3	3
6	1	1
Линия иммунотерапии:		
1	45	47
2	33	34
3	11	12
4-7	7	7
Стадия заболевания:		
IIIС	1	1
M1a	23	24
M1b	5	5
M1c	67	70
Распространенность процесса на момент начала терапии:		
Кожа и мягкие ткани	68	21
Региональные л/у	31	9
Отдаленные л/у	66	20
Легкие и плевра	60	19
Печень	28	8
Головной мозг	22	7
Кости	18	5
Надпочечники	11	3
Прочие	28	8
Мутация BRAF		
Есть	17	18
Нет	12	12
Не определялась	67	70

чения продолжали до достижения 4 циклов терапии, появления достоверных признаков прогрессирования процесса (в сочетании с симптоматическим ухудшением состояния больного) или непереносимой токсичности лечения. В случае достижения клинического эффекта (т.е. отсутствия признаков прогрессирования болезни) после окончания терапии (после 12 недель лечения) и развития прогрессирования процесса впоследствии допускалось повторное включение больного в данную программу (реиндукция эффекта). Из 96 больных реиндукцию получили 4 больных. При наличии признаков прогрессирования процесса по системе RECIST 1.1 [5] в случае отсутствия при этом клинических признаков ухудшения состояния проводилась повторная оценка эффективности через 1 мес. Следующая линия терапии начиналась только при подтверждении дальнейшего прогрессирования процесса.

Оценка эффективности лечения ИПИ проводилась по системе RECIST 1.1 [5] и irRC [17]. Оценка времени до прогрессирования заболевания (ВДП) проводилась от начала терапии до первых признаков прогрессирования или до смерти больного от основного заболевания. Оценка общей выживаемости (ОВ) проводилась от начала терапии до смерти больного от любой причины. Среднее время наблюдения за больными составило 14,5 мес., медиана наблюдения 8,5 мес. При анализе ВДП и ОВ цензурировано 15% и 44% наблюдений, соответственно.

Результаты

У 96 больных проведено 320 введений препарата (в среднем-3,3). Пятьдесят восемь боль-

ных (61%) получили 4 введения препарата, 16 (17%) — 3 введения, 21 (22%) — 1-2 введения.

Клинически значимые иммуноопосредованные нежелательные явления (иоНЯ) были выявлены у 31 больного диссеминированной меланомой кожи, получавших терапию ИПИ. Чаще всего встречались следующие виды НЯ: диарея (20,5%), дерматит (15,9%), астения (15,9%), гепатит (11,4%). Процент выявления из общего количества иоНЯ составил у мужчин (n=17) 52,3% (95% ДИ, 36-71), у женщин (n=14) — 47,7% (95% ДИ, 37-72); в возрастной группе от 36 до 65 (n=18) — 56,8% (95% ДИ, 18-40), старше 65 лет (n=7) — 25,0% (95% ДИ, 12-51) и в группе до 35 лет (n=6) — 18,2% (95% ДИ, 28-80).

Трое больных умерли от НЯ, возможно связанных с проводимой терапией: от почечной недостаточности (n=1), от тромбоза легочной артерии (n=1), от отека головного мозга на фоне прогрессирования процесса (n=1). Влияние терапии ИПИ на танатогенез у этих больных не может быть полностью исключено.

ИоНЯ 3-4 ст. наблюдались у 18 (19%) больных. Развитие у 2 пациенток повышения уровня трансаминаз (АЛТ и АСТ) 4 ст. потребовало прекращения терапии после 2 циклов лечения. Причиной преждевременного прекращения лечения ИПИ стала также аллергическая реакция 2 ст. у 1 больной после 2 цикла лечения. Отмечалось 2 случая иммуноопосредованного колита 4 ст., 1 случай пневмонита 3 ст. Все вышеуказанные осложнения успешно контролировались введением высоких доз глюкокортикоидов в соответствии с рекомендациями по лечению иоНЯ [2, 15].

Объективный ответ на проведенное лечение зарегистрирован у 15 больных: у 6 больных зарегистрирован полный регресс заболевания (ПР), у 9 — частичный регресс (ЧР), у 15 — стабилизация процесса (СЗ), у 61 — прогрессирование заболевания (ПЗ). По системе RECIST 1.1 частота объективного ответа составила 15,3% (6,1% — ПР, 9,2% — ЧР), у 15,3% наблюдалась СЗ. У 7 больных (7,1%) наблюдались расхождения результатов оценки по системам RECIST 1.1 и irRC. При оценке эффективности по системе irRC отмечено увеличение количества больных со стабилизацией процесса до 17,3%. При оценке ВДП по системе RECIST составило 3 мес. (95% ДИ, 2,4-3,5 мес.). Медиана общей выживаемости равнялась 13,0 мес. (95% ДИ, 8,3-17,6 мес.). Оценка эффекта как по системе RECIST, так и по системе irRC, являлась суррогатным маркером ВДП и общей выживаемости (p< 0,0001).

Использование только системы irRC позволяло выделить группу пациентов с лучшей выживаемостью из состава пациентов с прогрес-

сированием заболевания. Медиана времени до прогрессирования у таких больных составила 3 мес., тогда как при прогрессировании по обеим системам 2 мес. ($p=0,053$).

Проведенный многофакторный анализ показал, что уровень ЛДГ, пол, количество проведенных ранее линий терапии и иммунотерапии не влияют на наступление клинического и общего ответа при терапии ИПИ у больных метастатической и местно-распространенной меланомой кожи ($p>0,05$). Интересно отметить, что относительный риск смерти снижался при проведении иммунотерапии дендритноклеточными вакцинами до начала терапии ИПИ. У таких пациен-

тов риск смерти через 3 года от начала терапии снижался на 48% ($p=0,049$) (рис. 1).

Отсутствие мутации в гене BRAF статистически значимо улучшало выживаемость больных, получавших ИПИ (рис. 2). Риск смерти у больных с диким типом BRAF был на 70% меньше, чем у больных с мутацией ($p=0,042$).

Обсуждение

При оценке частоты объективных ответов в нашем исследовании отмечались статистически незначимое увеличение количества полных и частичных регрессов и более низкий уровень

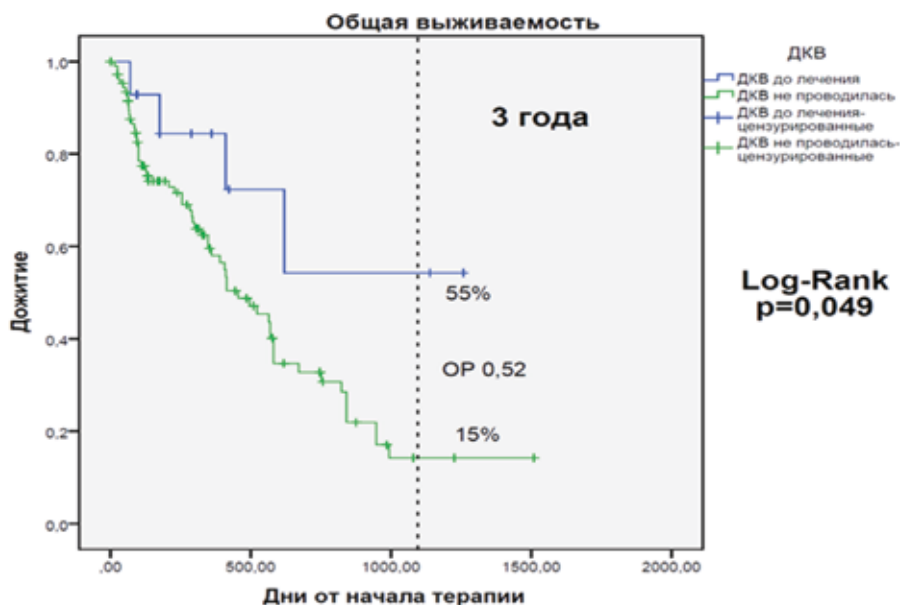


Рис. 1. Влияние предшествующей вакцинотерапии на эффективность ипилимумаба

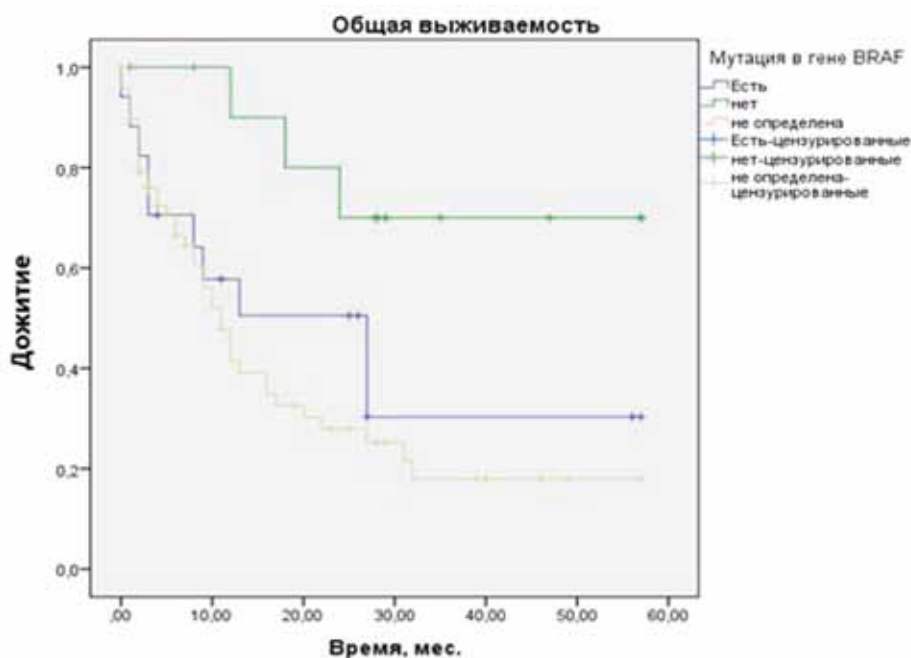


Рис. 2. Оценка влияния мутации BRAF на показатели общей выживаемости больных меланомой, получавших терапию ипилимумабом

стабилизации заболевания по сравнению с регистрационным исследованием F.S. Hodi [5]. Спектр иоНЯ в нашем исследовании был идентичен таковому в проведенных крупных исследованиях II-III фазы [6, 15].

Одним из основных научных направлений последних лет является поиск прогностических и предиктивных факторов для оценки течения заболевания и эффективности лечения.

К настоящему времени выделен ряд маркеров, помогающих выделить неблагоприятную группу больных с диссеминированной меланомой кожи. К таким факторам можно отнести пол, возраст, уровень ЛДГ, количество проведенных ранее линий терапии, подстадию метастатического процесса на момент начала терапии.

Высокий уровень лактатдегидрогеназы характеризует более злокачественный фенотип меланомы кожи и предполагает большую метаболическую активность опухоли. По данным ряда зарубежных работ, выявлено значительное сокращение общей выживаемости у пациентов, которым проводилось лечение ИПИ на исходно высоком уровне ЛДГ [9]. Интересно отметить, что существенно большее число больных в исследовании имели подстадию M1c и повышение исходного уровня ЛДГ, что не отразилось на результатах применения препарата.

Одним из изучаемых факторов может являться количество раннее проведенных линий терапии. В настоящее время известно, что при проведении каждой последующей линии терапии снижается эффективность лечения [3, 4]. Однако, это было доказано в отношении больных, получающих химиотерапию, в то время как для иммунотерапии подобные данные отсутствуют.

На сегодняшний день появляются работы по выявлению связи между вероятностью развития эффекта терапии и наличием и степенью тяжести иоНЯ. Выявление подобной корреляции актуально для дальнейшего изучения ввиду отсутствия в настоящее время достоверных предиктивных факторов эффективности терапии ингибиторами блокаторов контрольных точек [8].

В нашем исследовании не выявлено статистически значимого влияния пола и возраста на возникновение иоНЯ у больных диссеминированной меланомой кожи, получавших терапию ИПИ. Полученные данные показали, что уровень ЛДГ, пол, количество проведенных ранее линий терапии и иммунотерапии не могут рассматриваться и как факторы прогноза общей выживаемости больных диссеминированной меланомой кожи, получавших лечение ИПИ.

Представляет интерес выявление больных с повышенным риском неблагоприятного течения заболевания на основании молекулярно-генетического профиля опухоли. Около 50% мела-

ном имеют мутации BRAF (более 90% из них V600E).

По данным литературы, отмечен более плохой прогноз у пациентов с выявленными мутациями в гене BRAF, чем у пациентов без мутаций [7]. Однако, в качестве прогностического или предиктивного фактора терапии иммуноонкологическими препаратами мутация BRAF не рассматривалась. В нашем исследовании получены данные о благоприятном влиянии отсутствия мутации BRAF на общую выживаемость больных, получавших терапию ИПИ, что требует дальнейшего изучения.

Таким образом, терапия ИПИ обладает приемлемым и управляемым спектром токсичности, значимой клинической эффективностью в качестве второй и последующих линий лекарственной терапии у пациентов диссеминированной меланомой, имеет фиксированный режим терапии до 4-х введений и высокий терапевтический потенциал, что определяет актуальность поиска достоверных предиктивных и прогностических факторов терапии ИПИ с целью персонализации показаний к назначению данного вида лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Минздрав России. Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=%D0%94%D0%B0%D0%B1%D1%80%D0%B0%D1%84%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B>
2. Проценко С.А., Антимоник Н.Ю., Берштейн Л.М., Новик А.В. и др. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями // RUSSCO. –2017. — С. 592–620.
3. Проценко С.А., Новик А.В., Ахаева З.Ю. и др. Современные возможности персонализированной терапии метастатической меланомы // Современная онкология. — 2014. — № 3. — С. 57-64.
4. Семиглазова Т.Ю., Проценко С.А., Стуков А.Н., Балдуева И.А. и др. Как изменились подходы к лекарственной терапии злокачественных опухолей (первому отечественному противоопухолевому препарату посвящается) // Вопросы онкологии. — 2017. — Т. 63. —№ 2. — С. 346-352.
5. Eisenhauer E. A., Therasse P., Bogaerts J., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised recist guideline (version 1.1) // Eur. J. Cancer. — 2009. — Vol. 45. — I.2. —P. 228-247.
6. Hodi F.S., O'Day S. J., McDermott D. F. et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma // N. Engl. J. Med. — 2010. — Vol. 363. — I. 8. — P. 711-723.
7. Houben R. Constitutive activation of the Ras-Raf signaling pathway in metastatic melanoma is associated with poor prognosis / R.Houben, J.C. Becker, A.Kappel, P.Terheyden et al. // J. Carcinog. — 2004. — № 3(1). — P. 6.
8. Jeffrey S. Weber, F. Stephen Hodi, Jedd D. Wolchok, et al. Safety Profile of Nivolumab Monotherapy: A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma // J. Clin. Oncol. — 2017. — Vol. 35. — № 7. — P. 785-792.

9. Kelderman S., Heemskerk B., Van Tinteren H., et. al. Lactate dehydrogenase as a selection criterion for ipilimumab treatment in metastatic melanoma // *Cancer Immunol Immunother.* –2014. — Vol. 63. — P. 449-458.
10. Krummel M.F., Allison J.P. CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation // *J. Exp. Med.* — 1995. — Vol. 182. — № 2. — P. 459–465.
11. McCardle T.W., Messina J.L., Sondak V.K. Completely regressed cutaneous melanocytic lesion revisited // *Semin. Oncol.* — 2009. — Vol. 36. — P. 498-503.
12. Postow M.A., Harding J., Wolchok J.D. Targeting immune checkpoints: Releasing the restraints on anti-tumor immunity for patients with melanoma // *Cancer J.* — 2012. — Vol. 18. — I.2. — P. 153-159.
13. Robbins P.F., Morgan R.A., Feldman S.A., et. al. Tumor regression in patients with metastatic synovial cell sarcoma and melanoma using genetically engineered lymphocytes reactive with NY-ESO'1 // *J. Clin. Oncol.* — 2011. — Vol. 29. — P. 917-924.
14. Robert C., Thomas L., Bondarenko I. et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 364. — № 26. — P. 2517-2526.
15. Tarhini A. Immune-mediated adverse events associated with ipilimumab ctla-4 blockade therapy: The underlying mechanisms and clinical management//*Scientifica (Cairo)*. — 2013. –Vol. 2013. — I. 857519.
16. Weber J. Immunotherapy for melanoma // *Curr Opin Oncol.* — 2011. — Vol. 23(2). — P. 163-169.
17. Wolchok J.D., Hoos A., O'Day S. et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: Immune-related response criteria // *Clin. Cancer Res.* — 2009. — Vol. 15. — I. 23. — P. 7412-7420.

Поступила в редакцию 15.02.2018 г.

E.M. Anokhina¹, A.V. Novik^{1,3}, S.A. Protsenko¹, I.A. Baldueva^{1,2}, T.Yu. Semiglazova^{1,2}, A.I. Semenova¹, D.Kh. Latipova¹, G.M. Teletaeva¹, V.N. Rubinchik¹, A.P. Oganessian¹, E.V. Yaremenko³

Ipilimumab in patients with disseminated melanoma: the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology Expanded Access Program experience

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology

²I.I. Mechnikov North-West State Medical University
³St. Petersburg State Pediatric Medical University
St. Petersburg

Ipilimumab (IPI) provides a ten-year overall survival in almost 20% of selected patients participated in several phase II-III trials. However, the expanded access program (EAP) looks more like routine practice than like clinical trials& This is why the results of such application could be different. Here we present the long-term follow-up data of single center EAP. Ninety-six patients with disseminated melanoma progressing after at least one lines of drug therapy were included at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology. Sixty-seven (70%) patients had stage IV M1c, 35 patients (36%) had elevated LDH before initiating IPI therapy.

All patients received IPI 3 mg / kg IV every 3 weeks for a maximum of 4 cycles. Totally, 320 cycles (mean — 3.3 per patient) were conducted. Grade 3-4 immuno-mediated adverse events (imAE) observed in 18 (19%) patients. Three patients died of adverse events, possibly associated with ongoing therapy. The median time to progression was 3 (95% CI, 2.4 to 3.5) mo., the median overall survival was 13 (95% CI, 8.3 to17.6) mo. Previous immunotherapy with dendritic cell vaccines decreased the risk of death by 48% (Log-rank p = 0.049). The wild type BRAF status increased three-year overall survival from 29 to 68% (p = 0.042). Our data confirms long-term safety and efficacy of IPI in patients with pretreated disseminated melanoma in the close to real practice setting.

Key words: ipilimumab, melanoma, efficacy, adverse events, prognostic and predictive markers