



## Postępy w leczeniu okołoperacyjnym czerniaków o zaawansowaniu lokoregionalnym

Piotr Rutkowski<sup>1</sup>, Wojciech M. Wysocki<sup>2,3,4</sup>, Tomasz Świtaj<sup>1</sup>, Arkadiusz Jeziorski<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

<sup>2</sup> Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Krakowska Akademia im. A. Frycza-Modrzewskiego

<sup>3</sup> Redakcja Naukowa, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

<sup>4</sup> Klinika Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej i Naczyniowej, Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką w Krakowie

<sup>5</sup> Klinika Chirurgii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny, Łódź

Leczenie chirurgiczne jest postępowaniem z wyboru u chorych na czerniaki. Jednak rokowanie chorych na czerniaki w stopniach zaawansowania IIc–IV, nawet po doszczętej resekcji zmian, jest niezwykle zróżnicowane i w dużej mierze związane z wysokim ryzykiem nawrotu choroby. Pozytywne wyniki badań spowodowały, że w omawianej grupie chorych systemowe leczenie uzupełniające stało się standardem postępowania. Nowe sposoby leczenia systemowego – zarówno leczenie ukierunkowane molekularnie inhibitorami BRAF i MEK (dabrafenibem z trametynibem) lub immunoterapia anty-PD-1 (niwolumabem lub pembrolizumabem) – są już zarejestrowane w Stanach Zjednoczonych i w Unii Europejskiej. Bardzo obiecujące są również wyniki badań nad zastosowaniem przedoperacyjnego leczenia systemowego u chorych na czerniaki lokoregionalnie zaawansowane.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2019; 4, 3–4: 130–135

**Słowa kluczowe:** czerniak, leczenie uzupełniające, leczenie przedoperacyjne, inhibitory BRAF, MEK, immunoterapia, anty-PD-1

### Wstęp

Leczenie chirurgiczne jest postępowaniem z wyboru u chorych na czerniaki. Jednak rokowanie chorych na czerniaki w stopniach zaawansowania IIc–IV nawet po doszczętej resekcji zmian jest niezwykle zróżnicowane i w dużej mierze związane z wysokim ryzykiem nawrotu choroby [1–5]. Obecnie systemowe leczenie uzupełniające po leczeniu chirurgicznym w grupie chorych o wysokim ryzyku nawrotu choroby stało się standardem postępowania. Nowym podejściem do leczenia zaawansowanych lokoregionalnie czerniaków skóry są badania nad wdrożeniem systemowego leczenia przedoperacyjnego. Z uwagi na skojarzenie metod leczenia chirurgicznego oraz zachowawczego podstawową i obowiązującą zasadą powinno

być postępowanie prowadzone w ramach wielospecjalistycznych zespołów, których członkowie mają doświadczenie w diagnostyce i leczeniu chorych na czerniaka o zaawansowaniu lokoregionalnym i uogólnionym.

### Leczenie neoadiuwantowe

W przypadku granicznie resekcyjnych lub miejscowo zaawansowanych przerzutów lokoregionalnych w III stopniu zaawansowania coraz większe znaczenie zaczyna odgrywać leczenie przedoperacyjne. Wyniki badań II fazy opublikowane w latach 2018–2019 wskazują, że zastosowanie przedoperacyjnego leczenia skojarzonego inhibitorami BRAF i MEK (przy obecności mutacji *BRAF*) lub immunoterapii anty-PD-1 w skojarzeniu

#### Jak cytować:

Rutkowski P, Wysocki WM, Świtaj T, Jeziorski A. *New developments in the perioperative treatment of melanomas with locoregional advancement.* NOWOTWORY J Oncol 2019; 69: 97–102.

z anty-CTLA-4 prowadzi u istotnego odsetka chorych do odpowiedzi na leczenie, a całkowite remisje patologiczne wiążą się z lepszym rokowaniem.

W doniesieniu Amarii i wsp. [6] przedstawiono wyniki leczenia neoadiuwantowego za pomocą dabrafenibu i trametynibu chorych na resekcyjnego czerniaka w III/IV stopniu zaawansowania (z wyłączeniem przerzutów w mózgu i kośćcu) z obecnością mutacji *BRAF*. Leczenie to przeprowadzono w ramach badania klinicznego II fazy z losowym doбором chorych.

Siedem osób przydzielono do standardowego leczenia chirurgicznego z ewentualną terapią adiuwantową, a 14 – do leczenia przedoperacyjnego dabrafenibem z trametynibem, następnie (po resekcji) do leczenia uzupełniającego trwającego do roku. Badanie przerwano przedwcześnie z powodu istotnie dłuższego przeżycia wolnego od zdarzeń (*event-free survival* – EFS) w ramieniu z leczeniem neo-/adiuwantowym w porównaniu z ramieniem, w którym stosowano leczenie standardowe. Po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 18,6 miesiąca, bez cech progresji choroby żyło istotnie więcej chorych w ramieniu poddanym leczeniu neo-/adiuwantowemu (71%; 10/14) niż w ramieniu leczonym standardowo (0). Mediana EFS wyniosła odpowiednio: 19,7 miesiąca vs. 2,9 miesiąca ( $p < 0,001$ ). Leczenie neo-/adiuwantowe dabrafenibem z trametynibem było dobrze tolerowane. Radykalne leczenie operacyjne w tej grupie chorych przeprowadzono u 12 pacjentów i u 7 (58%) stwierdzono całkowitą odpowiedź patologiczną, co dawało też lepsze rokowania.

Podobne wyniki uzyskano w badaniu II fazy NeoCombi [7], gdzie chorzy w stopniu IIB–C z potwierdzoną mutacją *BRAF* otrzymywali dabrafenib z trametynibem przez 12 tygodni przed resekcją przerzutów i 40 tygodni po operacji. Do badania włączono 35 chorych, u 30 (86%) stwierdzono odpowiedź na leczenie przedoperacyjne według kryteriów RECIST, u 17 chorych (49%) zaobserwowano całkowitą odpowiedź patologiczną (*pathological complete response* – pCR). Odsetek 2-letnich przeżyć wolnych od nawrotu choroby wyniósł 43,4%, a lepsze wyniki obserwowano w grupie chorych, u których uzyskano całkowitą odpowiedź patologiczną.

Dwa kolejne badania oceniały zastosowanie przedoperacyjnej immunoterapii. Pierwsze [8] dotyczyło przedoperacyjnego zastosowania niwolumabu (do 4 dawek) w porównaniu z ipilimumabem z niwolumabem (do 3 dawek) u 23 chorych na resekcyjnego, zaawansowanego czerniaka w III lub IV stopniu zaawansowania. Leczenie ipilimumabem z niwolumabem związane było z dużym odsetkiem odpowiedzi (73%, pCR 45%), ale istotną toksycznością (73% zdarzeń niepożądanych [*adverse event* – AE] w stopniu 3.), zaś monoterapia niwolumabem przyniosła znacznie mniej odpowiedzi (25%, pCR 25%), za to jej toksyczność była niewielka (8% AE w stopniu 3.). W drugim badaniu [9] OpACIN-neo oceniano z użyciem randomizacji najlepszy schemat leczenia neoadiuwantowego za pomocą kombinacji niwolumabu z ipilimumabem:

- w grupie A: 2 cykle ipilimumabu 3 mg/kg mc. plus niwolumab 1 mg/kg mc. co 3 tygodnie,
- w grupie B: 2 cykle ipilimumabu 1 mg/kg mc. plus niwolumab 3 mg/kg mc. co 3 tygodnie,
- w grupie C: 2 cykle ipilimumabu 3 mg/kg mc. co 3 tygodnie, następnie natychmiast 2 cykle niwolumabu 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie.

Do badania włączono 86 osób w III stopniu zaawansowania choroby, z potwierdzonymi klinicznie przerzutami w regionalnych węzłach chłonnych. W ciągu pierwszych 12 tygodni zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym (*immune-related adverse events* – irAE) w stopniu zaawansowania 3.–4. stwierdzono u 40% chorych w grupie A, 20% w grupie B i 50% w grupie C. Obiektywne radiologiczne odpowiedzi na leczenie uzyskano u 63% chorych w grupie A, 57% w grupie B i 35% w grupie C. Odpowiedzi patologiczne stwierdzono u większego odsetka chorych niż odpowiedzi radiologiczne. U 57% chorych w grupie B potwierdzono pCR. We wszystkich grupach nie osiągnięto mediany EFS (*event-free survival* – przeżycie wolne od zdarzeń niepożądanych) i RFS (*relapse free survival* – przeżycie wolne od nawrotu choroby).

W okresie obserwacji u żadnego chorego, u którego stwierdzono pCR, nie obserwowano nawrotu choroby. Schemat B wydaje się preferowany do dalszych badań.

Ponadto leczenie neoadiuwantowe wydaje się u części chorych bardziej skuteczne niż leczenie adiuwantowe (co może być związane z aktywnością układu immunologicznego). Co więcej, jest to leczenie krótkotrwałe i przez to efektywne kosztowo. Pozwala również na lepszą ocenę prognostyczną/predykcyjną, personalizację badań kontrolnych po terapii i – szczególnie w przypadku, gdy nie uzyskano całkowitej remisji histopatologicznej – może wymagać leczenia uzupełniającego (np. adiuwantowej radioterapii lub leczenia ukierunkowanego molekularnie inhibitorami *BRAF* i *MEK* po przedoperacyjnej immunoterapii). W całej badanej populacji chorych w ramach badań z leczeniem neoadiuwantowym (tabela I) odsetek całkowitych remisji patologicznych wyniósł 41% (38% po immunoterapii i 47% po leczeniu ukierunkowanym molekularnie). Jednak strategia ta wymaga dalszych badań z losowym doбором chorych i porównania z pooperacyjnym leczeniem uzupełniającym.

### Radioterapia uzupełniająca

W indywidualnych przypadkach, po leczeniu chirurgicznym chorych na czerniaki o dużym ryzyku, możliwe jest zastosowanie uzupełniającej radioterapii (RTH) – schemat dawkowania obejmuje hipofrakcjonowanie po 3–8 Gy/frakcją lub frakcjonowanie konwencjonalne w zależności od lokalizacji. Wskazania do uzupełniającej RTH po wycięciu guza pierwotnego mogą obejmować:

- rozpoznanie czerniaka desmoplastycznego wyciętego z wąskimi marginesami,

**Tabela I.** Najważniejsze badania kliniczne nad leczeniem neoadiuwantowym chorych na czerniaka o zaawansowaniu lokoregionalnym

Badanie kliniczne	Schemat leczenia	n	pCR (%)	Mediana RFS (miesiące)	Mediana czasu obserwacji (miesiące)
Amaria <i>Lancet Oncol.</i> 2018 [6]	Dabrafenib/trametynib	21	58	19,7	18,6
Long <i>Lancet Oncol.</i> 2019 [7]	Dabrafenib/trametynib	35	49	23,0	27,0
Blank <i>Nat Med.</i> 2018 [10]	Ipilimumab + niwolumab	10	33	NR	32
Amaria <i>Nat Med.</i> 2018 [8]	Niwolumab/ipilimumab + niwolumab	12 11	25 45	NR NR	20
Huang <i>Nat Med.</i> 2019 [11]	Pembrolizumab	30	19	NR	18
Rozeman <i>Lancet Oncol.</i> 2019 [9]	Ipilimumab + niwolumab	86	57	NR	8,3

pCR – całkowita remisja w badaniu histopatologicznym, RFS – przeżycia wolne od nawrotu choroby, NR – nie podano

- obecność „dodatnich” marginesów chirurgicznych (zwłaszcza po wycięciu wznowy miejscowej) przy jednoczesnym braku możliwości radykalizacji chirurgicznej,
- obecność ognisk satelitarnych,
- nasilony neurotropizm lub
- lokalizację w regionie głowy i szyi (uwaga: RTH jako wyłączna metoda leczenia może być zastosowana przy rozległej zmianie typu czerniaka na podłożu plamy soczewicowatej (*lentigo maligna melanoma* – LMM).

W przypadku wycięcia wznowy miejscowej i limfadenektomii z powodu przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych wskazaniami do uzupełniającej RTH mogą być:

- obecność naciekania pozatorebkowego węzła,
- zajęcie  $\geq 4$  węzłów chłonnych (stopień zaawansowania IIIC),
- średnica przerzutu  $> 3$  cm,
- stwierdzenie przerzutów w węzłach chłonnych szyi (od 2 zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych lub przy wielkości przerzutu co najmniej 2 cm),
- nawrót po poprzedniej resekcji [1, 2, 4, 12].

Wyniki jedyne zakończonego badania z losowym doborem chorych, w którym oceniano wartość uzupełniającej radioterapii (48 Gy w 20 frakcjach) po limfadenektomii w przypadku dużego ryzyka nawrotu czerniaka, potwierdziły poprawę kontroli miejscowej po zastosowaniu napromieniania. Jednocześnie nie stwierdzono wpływu radioterapii na przeżycia całkowite. Natomiast zaobserwowano zwiększenie częstości odległych powikłań lokoregionalnych i pogorszenie jakości życia chorych. Wyniki te wskazują, że zastosowanie uzupełniającej radioterapii powinno być ograniczone [13, 14]. Należy także podkreślić, że nie ma wskazań do uzupełniającej RTH podejmowanej po uzupełniającej limfadenektomii (*completion lymphadenectomy* – CLND) w następstwie dodatniego wyniku biopsji węzła wartowniczego.

### Leczenie uzupełniające systemowe

Obecnie systemowe leczenie uzupełniające jest standardem w praktyce klinicznej u chorych po doszczętnym usunięciu zmiany pierwotnej i limfadenektomii, a radioterapia uzupełnia-

jąca może być rozważana tylko w ściśle określonych sytuacjach opisanych wyżej. Wyniki opublikowanych ostatnio badań klinicznych wskazują na poprawę wyników terapii z zastosowaniem zarówno immunoterapii inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego, jak i leczenia skojarzonego inhibitorami BRAF i MEK [1–4].

### Interferon

Przez wiele lat poza interferonem (IFN) żaden inny preparat nie wykazał skuteczności w leczeniu uzupełniającym czerniaków skóry o dużym ryzyku. Interferon (głównie IFN alfa-2b stosowany tylko w monoterapii) w leczeniu uzupełniającym chorych na czerniaki (dla wyselekcjonowanej grupy) powodował (w sposób powtarzalny) u większości badanych wydłużenie czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby (*relapse-free survival* – RFS) (tabela I) [4, 15–19]. Dowody na poprawę przeżyć całkowitych (*overall survival* – OS) w wyniku stosowania IFN są znacznie słabsze i kontrowersyjne. W 10 z 17 ocenionych badań zaobserwowano poprawę RFS, przy czym ostatnie metaanalizy wykazują zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby o 17–18% (ryzyko względne [*hazard ratio*, HR]: 0,82–0,83;  $p < 0,0001$ ) po zastosowaniu IFN w leczeniu adiuwantowym. Dowody na poprawę OS pochodzą głównie z metaanaliz i przekładają się w całej grupie chorych na poprawę OS o około 3% w ciągu 5 lat. Stosowanie uzupełniającej terapii IFN u wszystkich chorych na czerniaki o dużym ryzyku nie jest zatem uzasadnione (zwłaszcza biorąc pod uwagę jego znaczną toksyczność) i pozostaje jedynie opcjonalne u wyselekcjonowanych chorych.

Interferon alfa-2b (IFN  $\alpha$ -2b) w dużych dawkach na podstawie pozytywnego wyniku jednego z trzech badań Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG): ECOG 1684, został zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej do leczenia czerniaków w stopniu zaawansowania IIB–III, natomiast w małych dawkach zarejestrowano go w Unii Europejskiej dla chorych w II stopniu zaawansowania choroby. Podstawą rejestracji było znamienne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w okresie około 7-letniej obserwacji, które nie zostało jednak potwierdzone po dłuższym czasie (12 lat). Wyniki metaanaliz wskazują, że podstawową grupą, dla której leczenie

uzupełniające IFN jest korzystne, są chorzy z owrzodzonym ogniskiem pierwotnym czerniaka, zwłaszcza z przerzutami niejawnymi klinicznie w węzle wartowniczym (dawniej tzw. mikroprzerzuty), a nie z jawnymi klinicznie przerzutami stwierdzanymi w powiększonych węzłach chłonnych (dawniej tzw. makroprzerzuty) [17, 18].

Obecnie oczekiwane są wyniki badania 18081 Europejskiej Organizacji do Badań nad Rakiem (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) oceniającego zastosowanie pegylowanej formy IFN w leczeniu chorych po wycięciu pierwotnego czerniaka skóry z owrzodzeniem, bez przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych (rekrutację do badania przerwano).

Do najczęstszych działań niepożądanych IFN należą objawy rzekomogrypowe, gorączka, osłabienie, neutropenia i hepatotoksyczność oraz depresja. Część profilu toksyczności IFN zmienia się w czasie terapii. Wraz z długością trwania leczenia zmniejszają się objawy rzekomogrypowe, natomiast pozostałe zgłaszane działania niepożądane pozostają na niezmiennym poziomie lub nawet zwiększają się wraz z długością czasu trwania terapii (głównie: zmęczenie, anoreksja, objawy depresji/niepokoju).

### **Immunoterapia inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego**

W 2015 roku opublikowane zostały wstępne wyniki badania nad zastosowaniem leczenia uzupełniającego przeciwciałem anti-CTLA-4 (ipilimumabem) po limfadenektomii z powodu przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych (III stopień zaawansowania). Do badania włączono 951 chorych, których przydzielono w sposób losowy do grupy przyjmującej ipilimumab w wysokiej dawce 10 mg/kg mc. co 3 tygodnie, a następnie co 3 miesiące do 3 lat (n = 476) lub placebo (n = 476). Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 2,7 roku stwierdzono 234 zdarzenia w odniesieniu do RFS w grupie otrzymującej ipilimumab w porównaniu z 294 w grupie przyjmującej placebo; mediana RFS wyniosła odpowiednio 26,1 miesiąca w porównaniu z 17,1 miesiąca (p = 0,0013). Poprawa RFS dotyczyła chorych zarówno z makro-, jak i z mikroprzerzutami (definicje wg wówczas obowiązującej siódmej rewizji klasyfikacji TNM) w węzłach chłonnych, efekt leczenia uzupełniającego był istotniejszy przy owrzodzeniu ogniska pierwotnego. W grupie leczonej ipilimumabem u 54% chorych wystąpiły działania niepożądane w 3.–4. stopniu toksyczności w porównaniu z 25% w grupie przyjmującej placebo. Z powodu powikłań związanych z przyjmowaniem ipilimumabu 5 chorych (1%) zmarło. Działania niepożądane prowadziły do trwałego odstawienia terapii u 52% chorych, którzy rozpoczęli leczenie ipilimumabem [20].

Mediana okresu obserwacji w tym badaniu wynosiła 5,3 roku. Wyniki wskazywały na istotną poprawę po zastosowaniu leczenia uzupełniającego ipilimumabem w wysokich dawkach, zarówno pod względem czasu przeżycia bez wznowy, jak i czasu

przeżycia wolnego od przerzutów odległych oraz OS. Odsetek 5-letnich OS w grupie otrzymującej ipilimumab wyniósł 65,4% w porównaniu z 54,4% w grupie otrzymującej placebo (iloraz hazardu [*hazard ratio* – HR] dla zgonu: 0,72, 95,1% przedział ufności [*confidence interval* – CI]: 0,58–0,88; p = 0,001) [21].

Wyniki wstępne kolejnego badania (E1609) wykazały podobną skuteczność mniejszej dawki ipilimumabu (3 mg/kg mc.) przy mniejszej toksyczności. Z kolei badanie EORTC 18071 doprowadziło do rejestracji ipilimumabu w Stanach Zjednoczonych w leczeniu uzupełniającym chorych na czerniaki po limfadenektomii z powodu przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych. Jednak praktyczne zastosowanie tej terapii jest ograniczone z powodu jej wysokiej toksyczności i korzystniejszych wyników badań z przeciwciałami anty-PD-1 (niwolumab i pembrolizumab) oraz inhibitorami kinaz (tabela II).

Badanie CheckMate 238 z losowym doбором chorych w stopniu zaawansowania klinicznego IIIB, IIIC i IV po wycięciu przerzutów wykazało, że po roku leczenia niwolumabem o 10% poprawił się wynik przeżyć wolnych od nawrotu choroby w stosunku do leczenia ipilimumabem; niwolumab wykazał mniejszą toksyczność niż ipilimumab (18-miesięczne RFS: 65% vs. 53%) [22]. Jest to jedyne badanie, do którego włączono także chorych po resekcji przerzutów odległych. Zaobserwowano również poprawę przeżyć wolnych od przerzutów odległych (*distant metastases free survival* – DMFS): HR 0,73). Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w stopniu 3. lub 4. odnotowano u 14,4% chorych otrzymujących niwolumab w porównaniu z 45,9% w grupie leczonej ipilimumabem [23]. Zaktualizowane dane z 2018 roku przy dłuższym okresie obserwacji potwierdzają korzystny wpływ niwolumabu w rocznym leczeniu uzupełniającym niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 i mutacji *BRAF* w odniesieniu do RFS (HR 0,66) i DMFS (HR 0,76) [17]. Niwolumab jest obecnie zarejestrowany do leczenia uzupełniającego w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej.

Wyniki badania Keynote-054/EORTC 1325 z udziałem 1019 chorych wskazują również na zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby (HR dla RFS 0,57) oraz DMFS po zastosowaniu trwającego rok leczenia uzupełniającego pembrolizumabem w porównaniu z placebo w grupie chorych w III stopniu zaawansowania charakteryzujących się większym ryzykiem (tj. IIIA o wielkości mikroprzerzutu >1 mm, IIIB i IIIC) [24]. Reklasyfikacja w odniesieniu do nowej klasyfikacji stopni zaawansowania w III stopniu według AJCC (edycja ósma) potwierdziła korzyści w odniesieniu do RFS (test dla interakcji: p = 0,68) po roku leczenia z zastosowaniem pembrolizumabu w stosunku do placebo (z wyłączeniem stopnia IIIA), odpowiednio:

- stopień IIIB (79,0% vs. 65,5%; HR 0,59 [99% CI: 0,35–0,99]),
- stopień IIIC (73,6% vs. 53,9%; HR 0,48 [99% CI: 0,33–0,70]),
- stopień IIID (50,0% vs. 33,3%; HR 0,69 [99% CI: 0,24–2,00]) [25].

Trwa obecnie badanie porównujące zastosowanie w leczeniu uzupełniającym niwolumabu i kombinacji niwolumabu z ipilimumabem (CheckMate 915).

**Tabela II.** Podsumowanie najnowszych badań klinicznych dotyczących leczenia uzupełniającego po resekcji czerniaka o dużym ryzyku nawrotu choroby

	<b>EORTC 18071 ipilimumab vs. placebo</b>	<b>BRIM-8 wemurafenib vs. placebo</b>	<b>COMBI-AD dabrafenib + trametynilb vs. placebo</b>	<b>Checkmate 238 IPI vs. NIVO</b>	<b>EORTC 1325/ /Keynote 054 pembrolizumab vs. placebo</b>
Autor	Eggermont 2015 [21] Eggermont 2016 [22]	Maio 2018 [29]	Long 2017 [26] Hauschild 2018 [27]	Weber 2017 [22, 23]	Eggermont 2018 [24]
Populacja	IIIA (>1 mm), IIIB, IIIC	IIC, IIIA, IIIB, IIIC	IIIA (>1 mm), IIIB, IIIC	IIIB, IIIC, IV	IIIA (>1 mm), IIIB, IIIC
Mutacja <i>BRAF</i>	?	100%	100%	41%/43%	
RFS	41% vs. 30% (5 lat)	82% vs. 63% (12 miesięcy) 62% vs. 53% (24 miesiące) 79% vs. 58% (12 miesięcy) 46% vs. 47% (24 miesiące) IIIC 84% vs. 66% (12 miesięcy) 72% vs. 56% (24 miesiące) IIC–IIIB	67% vs. 44% (2 lata) HR 0,47 58% vs. 39% (3 lata)	66% vs. 53% (18 miesięcy) 62,6% vs. 50,2% (24 miesiące) HR 0,66 HR 0,65	HR 0,57 różnica po 18 miesiącach 18,2%: 71,4% vs. 53,2%
OS	65% vs. 54% (5 lat) HR 0,72	BD	91% vs. 83% (2 lata) 86% vs. 77% (3 lata) HR 0,57	BD	

OS – przeżycia całkowite, RFS – przeżycia wolne od nawrotu choroby, BD – brak danych

### Leczenie ukierunkowane molekularnie

Zastosowanie uzupełniającego leczenia dabrafenibem z trametynilbem w grupie chorych z obecnością mutacji *BRAF* w stopniu III o wysokim ryzyku wykazało poprawę RFS (HR 0,47), DMFS (HR 0,51; 91% vs. 70% po roku, 77% vs. 60% po 2 latach i 71% vs. 57% po 3 latach) i OS (HR 0,57) w stosunku do placebo. W badaniu tym (COMBI-AD) przez rok stosowano dabrafenib z trametynilbem w porównaniu z placebo (stopień IIIA o wielkości przerzutu >1 mm, IIIB/C) [26]. Korzyść z leczenia dabrafenibem z trametynilbem obserwowano we wszystkich analizowanych podgrupach. Zaktualizowane dane z 4-letnich obserwacji potwierdzają korzyść z leczenia dabrafenibem z trametynilbem (RFS: 54%; HR: 0,49; DFS: 67%; HR: 0,53) [27]. Ponadto przedstawiono model oceniający odsetek chorych wyleczonych po zastosowaniu terapii uzupełniającej (*cure rate*), który wynosi w tym przypadku aż 17% [27]. Profil bezpieczeństwa dabrafenibu z trametynilbem był zgodny z profilem obserwowanym w badaniu obejmującym chorych na czerniaka w IV stopniu zaawansowania, a całe leczenie było stosunkowo dobrze tolerowane (pomimo że 26% chorych przerwało terapię) [28].

Formalnie „dodatnie” badanie kliniczne BRIM-8 [29] obejmowało również zastosowanie wemurafenibu w monoterapii w rocznym leczeniu uzupełniającym (w porównaniu z placebo). Leczenie to stosowano u chorych na czerniaka po resekcji w stopniach IIC–III (to jedyne dotąd badanie obejmujące chorych na czerniaka w stopniu II). Mediana przeżycia wolnego od choroby (*disease-free survival* – DFS) wyniosła 23,1 miesiąca w grupie otrzymującej wemurafenib w porównaniu z 15,4 miesiąca w grupie przyjmującej placebo (HR 0,8;  $p = 0,026$ ),

jednak efekt ten był ograniczony jedynie do podgrupy z nowotworem w stopniu IIC–IIIA–IIIB, a nie był widoczny u chorych z bardziej zaawansowanym czerniakiem (IIIC). Jednocześnie, z obecnych doświadczeń przeprowadzonych z udziałem chorych na przerzutowego czerniaka z mutacją *BRAF*, wiadomo, że u tych chorych monoterapia inhibitorami *BRAF* nie jest optymalnym sposobem postępowania w porównaniu z leczeniem skojarzonym za pomocą inhibitorów *BRAF* i MEK.

### Podsumowanie

Podsumowanie wyników systemowego leczenia uzupełniającego z zastosowaniem immunoterapii po resekcji czerniaka o dużym ryzyku zawarto w tabeli II. Inne metody immunoterapii (np. interleukina 2), szczepionki lub leki o działaniu cytotoksycznym nie mają żadnego zastosowania w uzupełniającym leczeniu pooperacyjnym [1, 4, 5, 30].

Podsumowując, zgodnie z zaleceniami amerykańskimi i polskimi [2, 4, 31] leczenie uzupełniające za pomocą immunoterapii anty-PD-1 (niwolumabem lub pembrolizumabem) lub leczenie skojarzone inhibitorami *BRAF* i MEK (dabrafenibem z trametynilbem dla populacji chorych z obecnością mutacji *BRAF*) stają się nowym standardem terapeutycznym u chorych po resekcji czerniaków zagrożonych wysokim ryzykiem nawrotu choroby (stopnie resekcyjne IIIA–IV). To z kolei powoduje, że przypadki wszystkich chorych na czerniaki w stopniu od IIIA do IV powinny być omawiane podczas spotkań zespołów wielospecjalistycznych, aby zapewnić chorym optymalne, nowoczesne i maksymalnie skuteczne leczenie. Dodatkowo należy pamiętać o tym, aby w miarę możliwości włączać cho-

rych na czerniaki o dużym ryzyku do prospektywnych badań klinicznych nad nowymi metodami leczenia uzupełniającego.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

#### Piotr Rutkowski

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie  
Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków  
ul. Roentgena 5  
02-781 Warszawa  
piotr.rutkowski@coi.pl

Otrzymało i przyjęło do druku: 22 lipca 2019 r.

#### Piśmiennictwo

1. Rutkowski P, Owczarek W. (red). Dermatocirurgia. Via Medica, Gdańsk 2018.
2. Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A i wsp. Cutaneous melanomas. *Oncol Clin Pract.* 2019; 15: 1–19.
3. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N i wsp. ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015; 26 Suppl 5: 126–132. NCCN Guidelines. Melanoma version 2. 2019.
4. Eggermont AMM, Dummer R. The 2017 complete overhaul of adjuvant therapies for high-risk melanoma and its consequences for staging and management of melanoma patients. *Eur J Cancer.* 2017; 86: 101–105.
5. Amaria RN, Prieto PA, Tetzlaff MT i wsp. Neoadjuvant plus adjuvant dabrafenib and trametinib versus standard of care in patients with high-risk, surgically resectable melanoma: a single-centre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19: 181–193.
6. Long GV, Saw RPM, Lo S i wsp. Neoadjuvant dabrafenib combined with trametinib for resectable, stage IIIB–C, BRAF<sup>V600</sup> mutation-positive melanoma (NeoCombi): a single-arm, open-label, single-centre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20 (7): 961–971
7. Amaria RN, Reddy SM, Tawbi HA i wsp. Neoadjuvant immune checkpoint blockade in high-risk resectable melanoma. *Nat Med.* 2018; 24 (11): 1649–1654
8. Rozeman EA, Menzies AM, van Akkooi ACJ i wsp. Identification of the optimal combination dosing schedule of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma (OpACIN-neo): a multicentre, phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20 (7): 948–960.
9. Blank CU, Rozeman E, Fanchi LF i wsp. Neoadjuvant versus adjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma. *Nat Med.* 2018; 24 (11): 1655–1661.
10. Huang AC, Orlowski RJ, Xu X i wsp. A single dose of neoadjuvant PD-1 blockade predicts clinical outcomes in resectable melanoma. *Nat Med.* 2019; 25 (3): 454–461.
11. Ballo MT, Ang KK. Radiotherapy for cutaneous malignant melanoma: rationale and indications. *Oncology.* 2004; 18: 99–107.
12. Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J i wsp. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13 (6): 589–597.
13. Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J i wsp. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16 (9): 1049–1060.
14. Eggermont AMM, Gore M. Randomized adjuvant therapy trials in melanoma: surgical and systemic. *Semin. Oncol.* 2007; 34: 509–515.
15. Sondak VK, Gonzalez RJ, Kudchadkar R. Adjuvant therapy for melanoma: a surgical perspective. *Surg Oncol Clin N Am.* 2011; 20: 105–114.
16. Eggermont AM, Suci S, Testori A i wsp. Ulceration and stage are predictive of interferon efficacy in melanoma: results of the phase III adjuvant trials EORTC 18952 and EORTC 18991. *Eur J Cancer.* 2012; 48 (2): 218–225.
17. Ives NJ, Suci S, Eggermont AMM i wsp. International Melanoma Meta-Analysis Collaborative Group (IMMCG). Adjuvant interferon- $\alpha$  for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2017; 82: 171–183.
18. Wysocki P (red). Immunoonkologia: Rutkowski P, Świtaj T. Immunoterapia czerniaków. Via Medica. Gdańsk 2015.
19. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ i wsp. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16 (5): 522–530.
20. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ i wsp. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med.* 2016; 375 (19): 1845–1855.
21. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M i wsp. CheckMate 238 Collaborators. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med.* 2017; 377: 1824–1835.
22. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M i wsp. Adjuvant therapy with nivolumab (NIVO) versus ipilimumab (IPI) after complete resection of stage III/IV melanoma: Updated results from a phase III trial (CheckMate 238). *J Clin Oncol.* 2018; (suppl; abstr 9502) 2018 ASCO Annual Meeting.
23. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M i wsp. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 2018; 378 (19): 1789–1801.
24. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M i wsp. Prognostic and predictive value of AJCC-8 staging in the phase III EORTC 1325/KEYNOTE-054 trial of pembrolizumab vs placebo in resected high-risk stage III melanoma. *Eur J Cancer.* 2019; 116: 148–157.
25. Long GV, Hauschild A, Santinami M i wsp. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2017; 377: 1813–1823.
26. Hauschild A, Dummer R i wsp. Longer follow-up confirms relapse-free survival benefit with adjuvant dabrafenib plus trametinib in patients with resected BRAF V600-mutant stage III melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2018; 36 (35): 3441–3449.
27. Schadendorf D, Hauschild A, Santinami M i wsp. Patient-reported outcomes in patients with resected, high-risk melanoma with BRAFV600E or BRAFV600K mutations treated with adjuvant dabrafenib plus trametinib (COMBI-AD): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20 (5): 701–710.
28. Maio M, Lewis K, Demidov L i wsp. BRIM8 Investigators. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAFV600 mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19 (4): 510–520.
29. Dreno B, Thompson JF, Smithers BM i wsp. MAGE-A3 immunotherapeutic as adjuvant therapy for patients with resected, MAGE-A3-positive, stage III melanoma (DERMA): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19 (7): 916–929.
30. Bello DM, Ariyan CE. Adjuvant Therapy in the Treatment of Melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2018; 25 (7): 1807–1813.