

Długie odpowiedzi na leczenie ukierunkowane molekularnie i immunoterapię – grupy chorych, postępowanie

Paweł Rogala, Katarzyna Kozak

Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

Zastosowanie inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego oraz inhibitorów białek BRAF i MEK u chorych na zaawansowanego czerniaka pozwoliło osiągnąć medianę przeżycia całkowitego przekraczającą 2 lata. Dla ipilimumabu oraz przeciwciał anti-PD-1, odsetki 5-letnich przeżyć wynoszą odpowiednio około 20% i około 35%. Lepsze wyniki uzyskują chorzy leczeni w 1. linii. Najskuteczniejszą opcją wydaje się łączne zastosowanie przeciwciała anti-CTLA-4 z przeciwciałem anti-PD-1 – w tym przypadku odsetek 4-letnich przeżyć całkowitych wyniósł 53%. Pięcioletnie przeżycia całkowite chorych leczonych inhibitorami BRAF/MEK wynoszą 34%. Większą korzyść z leczenia odnoszą pacjenci o małym zaawansowaniu choroby i prawidłowym stężeniu dehydrogenazy mleczanowej przed rozpoczęciem leczenia systemowego.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2019; 4, 3–4: 151–158

Słowa kluczowe: ipilimumab, pembrolizumab, niwolumab, dabrafenib, trametynib, przeżycia odległe, czerniak

Wstęp

W 2011 roku zatwierdzono dwa nowe leki, które zmieniły rokowanie chorych na zaawansowanego czerniaka – ipilimumab [1] i wemurafenib [2]. Oba leki stały się przedstawicielami nowych grup leków – inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego oraz inhibitorów białka BRAF. Niecałą dekadę temu mediana przeżycia całkowitego chorych z rozpoznaniem zaawansowanego czerniaka wynosiła 6–8 miesięcy, a szansa na przeżycie 5 lat oscylowała między 5 a 10% [3]. Leki ukierunkowane molekularnie oraz immunoterapia pozwalają obecnie na osiągnięcie mediany przeżycia całkowitego przekraczającej 2 lata.

Immunoterapia

Ipilimumab

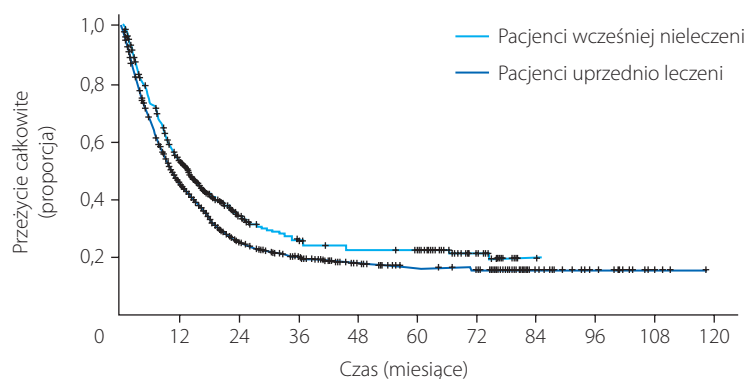
W 2015 roku opublikowano dane dotyczące 3-letnich przeżyć u chorych leczonych ipilimumabem w ramach badań II i III fazy. Do analizy włączono 1861 chorych; 1257 chorych otrzymało

ipilimumab w 2. lub w kolejnych liniach. Większość chorych [n = 965] otrzymała lek w dawce 3 mg/kg mc.; 706 chorych w dawce 10 mg/kg mc., pozostałych 190 chorych otrzymało ipilimumab w innym dawkowaniu. Wszyscy chorzy przyjęli co najmniej 4 dawki leku w 3-tygodniowych odstępach. W niektórych badaniach chorzy mogli otrzymywać terapię podtrzymującą lub mogli być powtórnie leczeni indukcyjnie po progresji choroby. Przeżycie całkowite [*overall survival* – OS] wyniosło 11,4 miesiąca (95% przedział ufności [*confidence interval* – CI]: 10,7–12,1 miesiąca) z 3-letnim odsetkiem OS oszacowanym na 22% (95% CI: 20%–24%). Mediana czasu obserwacji wyniosła 11 miesięcy. Dziesięć procent chorych było kontrolowanych przez co najmniej 50 miesięcy. Maksymalny czas obserwacji był imponujący i wynosił 119 miesięcy. Krzywa przeżycia całkowitego uległa spłaszczeniu około 3. roku od momentu rozpoczęcia leczenia (ryc. 1).

Dłuższe przeżycia całkowite obserwowano u chorych otrzymujących ipilimumab w 1. linii leczenia (mediana 13,5 miesiąca) w porównaniu z chorymi wcześniej leczonymi sys-

Jak cytować:

Rogala P, Kozak K. Long-term responses to molecularly targeted treatment and immunotherapy – groups of patients, management. NOWOTWORY J Oncol 2019; 69: 117–124.



Liczba obserwacji objętych ryzykiem

Pacjenci wcześniej nieleczeni	604	301	106	74	64	60	18	1	0	0	0
Pacjenci uprzednio leczeni	1257	538	264	180	128	110	102	25	15	5	0

Rycina 1. Przeżycia odległe u pacjentów leczonych ipilimumabem w zależności od linii leczenia [4]

temowo (mediana 10,7 miesiąca). Trzyletni odsetek przeżyć całkowitych w tych grupach wyniósł odpowiednio 26% i 20%.

Nie obserwowano istotnych różnic w przeżyciach całkowitych chorych w zależności od stosowanej dawki ipilimumabu.

Do tej analizowanej grupy dołączono następnie 2985 pacjentów z programu rozszerzonego dostępu (EAP) do ipilimumabu (łącznie 4846 chorych). W tym programie ipilimumabem leczono również pacjentów, którzy nie spełniali kryteriów włączenia do większości badań klinicznych: chorych w stanie sprawności 2 w skali ECOG, pacjentów z przerzutami w mózgu, chorych na czerniaki błon śluzowych i gałki ocznej. Mediana OS dla całej grupy wyniosła 9,5 miesiąca z 3-letnim odsetkiem przeżyć całkowitych wynoszącym 21%.

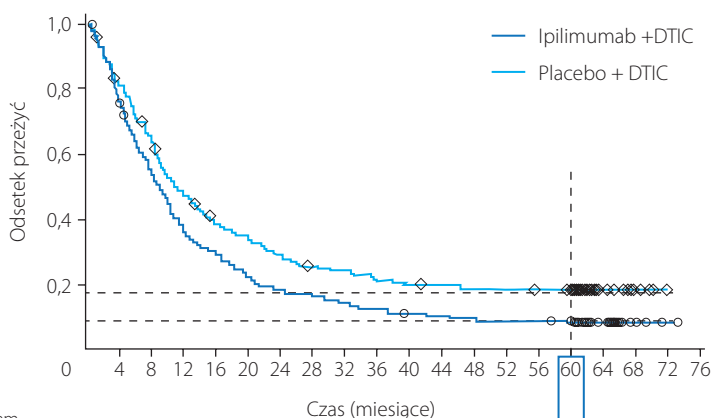
Spośród 88 chorych, którzy przeżyli co najmniej 4 lata i byli leczeni w ramach badań CA 184-007, CA 184-008 i CA 184-022 35 (40%) uzyskało obiektywną odpowiedź, 29 (33%) stabilizację choroby, a u 22 (25%) nastąpiła progresja choroby. Zatem brak obiektywnej odpowiedzi nie przesądzał o krótkim przeżyciu.

Te dane potwierdzają obserwacje z innych badań włączonych do tej analizy, jak również są zbliżone z obserwacjami z praktyki klinicznej [4].

W 2015 roku opublikowano analizę przeżyć odległych chorych, którzy byli leczeni w III fazie badania CA 184-024 (dakarbazyne + ipilimumab 10 mg/kg mc. vs. dakarbazyne + placebo). Badanie wykazało istotnie dłuższy OS w grupie leczonej ipilimumabem i dakarbazyną niż dakarbazyną w monoterapii: 11,2 miesiąca vs. 9,1 miesiąca [współczynnik ryzyka [hazard ratio – HR] 0,72, p < 0,001].

Leczono 502 pacjentów – 250 ipilimumabem z dakarbazyną, 252 dakarbazyną. Po 5 latach żyło 40 pacjentów otrzymujących ipilimumab i 20 otrzymujących monoterapię (ryc. 2).

Odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych dla terapii skojarzonej wyniósł 18,2%, natomiast dla dakarbazyne 8,8%. Odpowiedzi na leczenie oceniano za pomocą zmodyfikowanych kryteriów WHO. W grupie chorych otrzymujących ipilimumab z dakarbazyną całkowitą odpowiedź (*complete response* – CR)



Liczba obserwacji objętych ryzykiem

Ipilimumab + DTIC	250	200	189	116	92	80	69	60	57	50	47	46	44	43	42	40	17	6	0	0
Placebo + DTIC	252	192	136	90	73	56	44	42	34	30	26	24	23	21	21	20	9	4	1	0

Rycina 2. Przeżycia odległe pacjentów leczonych ipilimumabem w porównaniu z dakarbazyną [5]

odnotowano u 7,5%, natomiast częściowa odpowiedź (*partial response* – PR) – u 42,5% chorych. W grupie chorych otrzymujących dakarbazynę w monoterapii nie odnotowano całkowitych odpowiedzi, a częściowe odpowiedzi obserwowano u 35% leczonych

Dłuższe przeżycia całkowite obserwowano u chorych, u których uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie. W grupie leczonej ipilimumabem z dakarbazyną mediana OS u chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie nie została osiągnięta. Natomiast w grupie chorych, którzy nie uzyskali odpowiedzi, mediana OS wyniosła 14,3 miesiąca [HR 0,28; 95% CI: 0,16–0,47]. Podobnie lepsze przeżycia obserwowano w przypadku chorych z obiektywną odpowiedzią na dakarbazynę w monoterapii w porównaniu z chorymi bez odpowiedzi na leczenie. Mediana OS wyniosła odpowiednio 20,2 i 12,3 miesiąca (HR 0,51; 95% CI: 0,32–0,84) [5].

Interesujące pod kątem długoletnich przeżyć są dwie analizy dotyczące pacjentów leczonych ipilimumabem w badaniach I i II fazy. Pierwsza opisuje 177 chorych [6], którzy byli leczeni w ramach 3 badań, do których rekrutację przeprowadzono w latach 2003–2005. Ipilimumab podawano im łącznie z peptydem gp100, z interleukiną 2 w wysokiej dawce lub samodzielnie. Lek był podawany w różnych schematach. W analizie przedstawiono dane 15 pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź (*complete response* – CR). W czasie powstawania publikacji żyło 14 chorych. Czas do uzyskania CR był bardzo różny – od 3 do nawet 70 miesięcy. Najdłuższy czas trwania CR wyniósł 99 miesięcy. U 1 pacjenta nastąpiła progresja choroby po 42 miesiącach całkowitej odpowiedzi.

Przedstawiono również dane 18 pacjentów, którzy żyli w czasie tworzenia analizy, a którzy nie uzyskali CR. W przypadku 3 z nich odpowiedź częściowa utrzymuje się od 56, 66 i 71 miesięcy. U 6 chorych zdecydowano się na metastazektomię lub inny rodzaj leczenia miejscowego, w tym radioterapię lub przeszłą ablację prądem o częstotliwości radiowej (*radio-frequency ablation* – RFA). U pozostałych pacjentów stosowano inne rodzaje leczenia systemowego – chemioterapię, terapię celowaną, leczenie biologiczne, immunoterapię.

Odsetki 5-letnich przeżyć całkowitych dla trzech analizowanych badań wyniosły odpowiednio: 13%, 25% i 23%.

Druga analiza dotyczy 733 chorych leczonych ipilimumabem w ramach 6 badań II fazy. Otrzymywali oni ipilimumab w dawce 0,3, 3 lub 10 mg/kg mc. W grupie pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni, odsetki 5-letnich przeżyć całkowitych wyniosły odpowiednio 12,3%, 12,3–16,5% oraz 15,5–28,4%. Odsetki 5-letnich przeżyć całkowitych w grupie pacjentów nieleczonych wcześniej wyniosły 26,8% dla przyjmujących 3 mg/kg mc. oraz 21,4–49,5% dla przyjmujących 10 mg/kg mc. [7].

Z kolei w 2017 roku opublikowano retrospektywną analizę danych 1034 pacjentów leczonych w ramach europejskiego programu rozszerzonego dostępu (EURO-VOYAGE).

Mediana OS wyniosła 6,8 miesiąca, odsetki przeżyć 3- i 4-letnich – odpowiednio 10,9% i 8%. Przeżycia pacjentów

w tej grupie były znacznie krótsze niż uzyskiwane w innych badaniach. Przyczyną takich wyników były szersze niż w badaniach klinicznych kryteria włączenia do programu rozszerzonego dostępu [8].

Z dostępnych danych wynika, że większą korzyść z leczenia ipilimumabem uzyskiwali pacjenci w 1. linii leczenia. Od 2014 roku – czyli od czasu ukazania się wyników badań przeciwciała anty-PD-1 – wiadomo, że są one lepszym wyborem dla pacjentów niż ipilimumab. Dane na temat skuteczności ipilimumabu po progresji w trakcie leczenia anty-PD-1 są ograniczone, jednakże lek ten pozostaje dalej opcją w 2. linii u chorych bez mutacji *BRAF*.

Przeciwciała anty-PD-1

W 1. linii leczenia chorych na zaawansowanego czerniaka preferowanym wyborem są obecnie przeciwciała anty-PD-1, czyli pembrolizumab [9] i niwolumab [10].

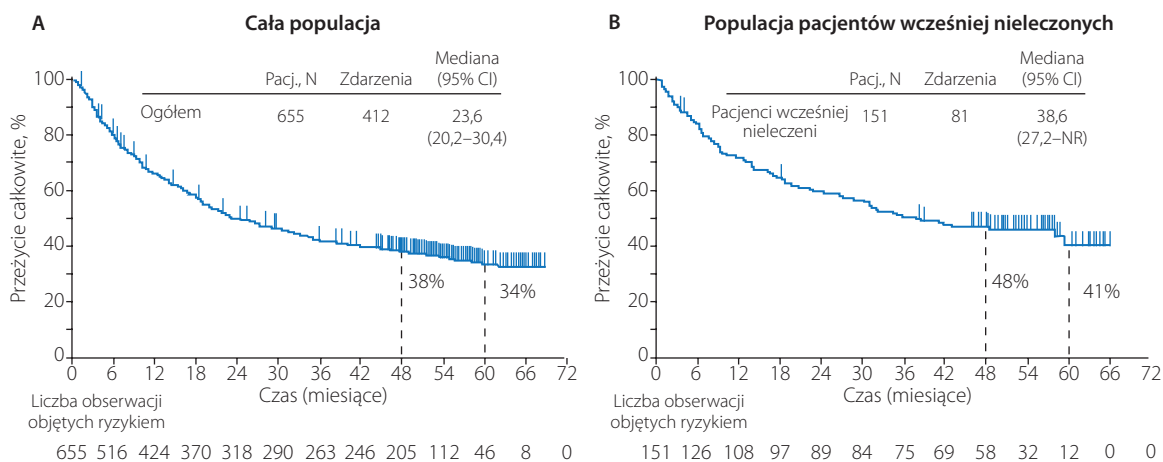
Pembrolizumab

W 2019 roku ukazała się analiza odległych przeżyć chorych leczonych w ramach fazy Ib otwartego badania KEYNOTE-001. Do badania włączono 655 chorych na zaawansowanego czerniaka, w tym 8 chorych z rozpoznaniem zaawansowanego nieleczzonego wcześniej czerniaka gałki ocznej. Większość chorych (n = 496) przeszła wcześniej leczenie systemowe (205 otrzymało 1 linię leczenia, 178 otrzymało 2 linie leczenia, 113 otrzymało 3 lub więcej linii leczenia). Odsetek 5-letnich PFS wyniósł 21% dla całej populacji; a 29% dla pacjentów leczonych w 1. linii. Mediana czasu obserwacji wyniosła 55 miesięcy. Najdłuższa odpowiedź trwa od 66 miesięcy. Odsetek przeżyć 5-letnich w całej grupie wyniósł 34%, a 41% w podgrupie leczonej w 1. linii. Mediana OS dla całej populacji wyniosła 23,8 miesiąca (95% CI: 20,2–30,4), natomiast dla pacjentów leczonych w 1. linii wyniosła 38,6 miesiąca (95% CI: 27,2 – nie osiągnięto) (ryc. 3).

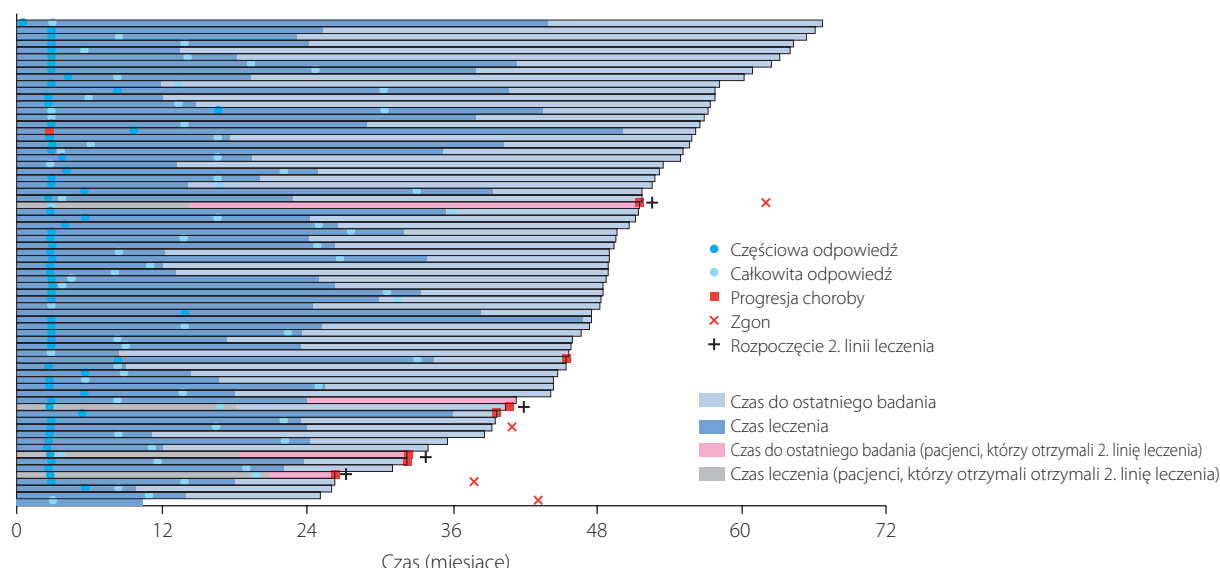
Całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskano u 16% chorych, częściową odpowiedź u 25% chorych, a stabilizację choroby u 24% chorych. W momencie analizy danych odpowiedzi nadal utrzymywały się u 93 chorych (89%), którzy uzyskali całkowitą odpowiedź oraz u 102 (63%) pacjentów, którzy uzyskali częściową odpowiedź. Protokół zakładał możliwość zaprzestania stosowania pembrolizumabu u chorych po uzyskaniu dobrej odpowiedzi na leczenie. Wśród chorych, którzy w ten sposób zakończyli leczenie CR obserwowano u 67 chorych, a PR u 5 chorych. Tylko u 7 z tych chorych doszło do progresji choroby po zaprzestaniu podawania pembrolizumabu (6 CR, 1 PR); 90% odpowiedzi nadal się utrzymywało. Z tych 7 chorych 4 ponownie otrzymało pembrolizumab. Jeden chory ponownie uzyskał CR, jeden SD; u 2 pacjentów doszło do dalszej progresji choroby [11] (ryc. 4).

KEYNOTE-006 było drugim badaniem, w którym analizowano odległe przeżycia chorych na zaawansowanego czerniaka. W tym badaniu III fazy randomizowano chorych do 3 ramion:

- pembrolizumab 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie,



Rycina 3. Przeżycia odległe w całej populacji (A) oraz w grupie wcześniej nieleczonej (B) [11]



Rycina 4. Analiza odpowiedzi 72 pacjentów, którzy zakończyli leczenie pembrolizumabem w ramach badania klinicznego [11]

- pembrolizumab 10 mg/kg mc. co 3 tygodnie,
- ipilimumab 3 mg/kg mc. (4 podania).

Pacjenci mogli otrzymać wcześniej tylko 1 linię leczenia. Pembrolizumab był podawany przez maksymalnie 2 lata.

Mediana OS dla obu ramion pembrolizumabu wyniosła 32,7 miesiąca (95% CI: 24,5–41,6); dla ipilimumabu wyniosła 15,9 miesiąca (95% CI: 13,3–22,0), (HR 0,73, 95% CI: 0,61–0,88, $p = 0,00049$). Odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych wyniósł 38,7% dla obu grup pembrolizumabu oraz 31% dla grupy ipilimumabu. Pacjenci, którzy otrzymywali pembrolizumab lub ipilimumab w 1. linii, uzyskali lepsze wyniki – mediana OS w tych grupach wyniosła odpowiednio 38,7 miesiąca (95% CI: 27,3–50,7) oraz 17,1 miesiąca (95% CI: 13,8–26,2).

Pembrolizumab stosowany w 2. linii leczenia pozwalał osiągnąć medianę OS na poziomie 23,5 miesiąca (95% CI: 16,8–34,2). Mediana OS dla ipilimumabu stosowanego w 2. linii wyniosła 13,6 miesiąca (95% CI: 10,7–22,0).

Przez 2 lata 103 chorych (19%) otrzymywało pembrolizumab; spośród nich 21 osób uzyskało CR, 69 – PR, a 13 – SD jako najlepszą odpowiedź. Po medianie okresu obserwacji po zakończeniu przyjmowania pembrolizumabu wynoszącej 34,2 miesiąca, badany odsetek 2-letnich PFS wyniósł 78,4% (95% CI: 68,3–85,6). Odsetki 2-letnich i 3-letnich OS wyniosły odpowiednio 95,9% (95% CI: 89,4–98,4) i 93,8% (95% CI: 86,7–97,2).

W grupie chorych, którzy zakończyli leczenie pembrolizumabem po 2 latach, mediana czasu do progresji choroby stanowiła 33,3 miesiąca od zakończenia przyjmowania pembrolizumabu. Trzynastu chorych, u których doszło do progresji choroby po zakończeniu leczenia, otrzymało ponownie pembrolizumab. W tej grupie odnotowano odsetek CR 23%, PR – 31%, a SD – 15%. U jednego chorego doszło do dalszej progresji choroby, a u 2 chorych nie oceniono jeszcze odpowiedzi na leczenie [12, 13].

Niwolumab

Jednym z pierwszych opracowań długoterminowych przeżyć była analiza chorych biorących udział w badaniu I fazy CA209-003. Odsetek 5-letnich przeżyć w grupie chorych leczonych z powodu zaawansowanego czerniaka wyniósł 34% – podobny wynik uzyskiwano u chorych leczonych pembrolizumabem [14].

Niedawno opublikowano odległe wyniki badania Check-Mate-067. Było to badanie III fazy, w którym przydzielano chorych losowo do jednego z 3 ramion:

- niwolumabu,
- ipilimumabu lub
- niwolumabu i ipilimumabu.

Niwolumab w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem istotnie poprawił PFS i OS w porównaniu z ipilimumabem w monoterapii. Po minimum 48 miesiącach obserwacji mediana OS nie została osiągnięta dla grupy leczonej ipilimumabem i niwolumabem (95% CI: 38,2 – nie osiągnięto). W pozostałych ramionach mediana OS dla niwolumabu i ipilimumabu wyniosła odpowiednio 36,9 (95% CI: 28,3 – nie osiągnięto) miesiąca i 19,9 (95% CI: 16,9–24,6) miesiąca.

Odsetek 4-letnich przeżyć całkowitych wyniósł 53% dla terapii łączonej, 46% dla niwolumabu i 30% dla ipilimumabu. Obie grupy leczone niwolumabem uzyskały istotnie dłuższe przeżycia całkowite w porównaniu z leczonymi ipilimumabem. Nie wykazano statystycznie istotnych różnic w przeżyciach całkowitych między niwolumabem i ipilimumabem a niwolumabem (HR 0,84, 95% CI: 0,67–1,05). Ciekawą obserwacją z tej analizy było porównanie przeżyć całkowitych w zależności od wyjściowego stężenia dehydrogenazy mleczanowej (*lactate dehydrogenase* – LDH). W grupie chorych, u których stężenie LDH ponad 2-krotnie przekraczało górną granicę normy odsetki 4-letnich przeżyć całkowitych wyniosły: 28% u chorych otrzymujących niwolumab z ipilimumabem, 14% u chorych leczonych niwolumabem i zaledwie 7% u chorych otrzymujących ipilimumab [15].

Przeciwciała anty-PD-1

Dla przeciwciał anty-PD-1 krzywe przeżyć całkowitych po 3 latach osiągają *plateau* na poziomie około 40%. Problemem w leczeniu chorych za pomocą immunoterapii z użyciem przeciwciał anty-PD-1 w monoterapii lub w skojarzeniu z przeciwciałami anty-CTLA-4 jest ustalenie optymalnego czasu trwania leczenia. Pomocnym narzędziem w podjęciu decyzji o zaprzestaniu stosowania immunoterapii może być badanie PET-TK, w niektórych przypadkach w skojarzeniu z biopsją [16, 17].

Innym problemem jest nawrót choroby po wcześniejszym zakończeniu leczenia immunologicznego po uzyskaniu długotrwałej odpowiedzi. Dostępne dane potwierdzają konieczność ponownego leczenia tego typu ze względu na możliwość osiągnięcia kolejnej odpowiedzi [18]. W Polsce jednak obecne zapisy programów lekowych z przeciwciałami anty-PD-1 nie przewidują możliwości ponownego leczenia anty-PD-1 u chorych na zaawansowanego czerniaka.

Uzyskanie długotrwałej odpowiedzi na leczenie jest pożądanym u każdego chorego, który zmaga się ze śmiertelną chorobą. Można mieć poczucie, że pacjenci uzyskujący takie wyniki, są nieustannie zadowoleni, jednakże muszą oni zmagać się z nieustanną obawą o wznowę choroby. Obecnie nie ma danych o potencjalnych długoterminowych działaniach niepożądanych dotyczących zdolności kognitywnych czy sfery emocjonalnej w tej grupie chorych [19].

Leczenie inhibitorami BRAF i MEK

Jedną z analiz dotyczących odległych przeżyć chorych na zaawansowane czerniaki z mutacją *BRAF* V600 leczonych inhibitorami BRAF jest opracowanie dotyczące badania II fazy (z randomizacją) BR113220 [20]. Część C badania objęła 162 chorych, których przydzielono do jednej z trzech grup (po 54 chorych w grupie) stosujących:

- dabrafenib w monoterapii (D),
- dabrafenib 150 mg/dobę + trametynib 1 mg/dobę (D + T 150/1) lub
- dabrafenib 150 mg/dobę + trametynib 2 mg/dobę (D + T 150/2).

Odsetek 4- i 5-letniego PFS wyniósł 13% (95% CI: 5–25) w ramieniu D + T 150/2, 9% oraz 3% (95% CI: 0–11%) w ramieniu monoterapii. Odsetki 4- i 5-letniego OS wyniosły odpowiednio 30% (95% CI: 18–43%) i 28% (95% CI: 17–41%) dla D + T 150/2 oraz 23% (95% CI: 13–35%) i 21% (95% CI: 11–33%) dla D w monoterapii. Odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych był zbliżony u chorych leczonych D + T 150/1 i D + T 150/2 (33% vs. 28%).

Dalsze leczenie przeciwnowotworowe otrzymała większa liczba chorych z ramienia D w monoterapii niż z ramienia D + T 150/2. Najczęstszymi kolejnymi schematami leczenia była immunoterapia (37% vs. 43% dla odpowiednio D + T 150/2 i D w monoterapii) oraz leczenie celowane (24% vs. 87%).

Całkowitą odpowiedź na leczenie według Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) odnotowano u 9 (17%) chorych w ramieniu D + T 150/2 i u 2 (4%) chorych w ramieniu monoterapii. W podgrupie chorych z CR w ramieniu D + T 150/2 odsetek 4- i 5-letnich OS wyniósł odpowiednio 56% i 44% przy medianie OS 53,4 miesiąca.

W podgrupie chorych z prawidłowym stężeniem LDH odsetek przeżycia 4- i 5-letniego w ramieniu D + T 150/2 wyniósł odpowiednio 48% (95% CI: 30–64%) oraz 45% (95% CI: 27–61%). W ramieniu stosującym monoterapię wartości te wyniosły odpowiednio 31% (95% CI: 15–50%) i 26% (95% CI: 11–45%). Największą korzyść z leczenia odnieśli pacjenci z prawidłowym stężeniem LDH, u których nowotwór rozwijał się w trzech (lub mniej) lokalizacjach [21, 22]. U nich odsetki 4- i 5-letnich OS wyniosły 57% (95% CI: 32–76%) i 51% (95% CI: 27–71%) odpowiednio dla ramienia D + T 150/2 oraz 42% (95% CI: 15–67%) i 31% (95% CI: 8–58%) dla ramienia leczonego dabrafenibem.

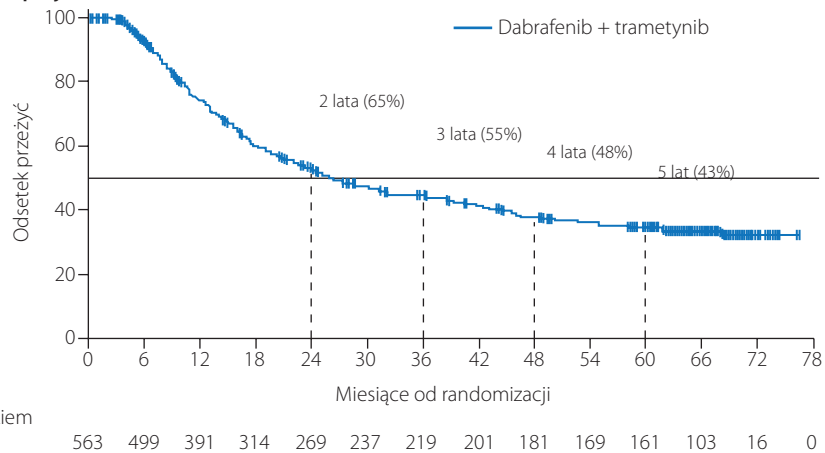
Pięcioletnie przeżycia analizowano w grupie 563 chorych, którzy przyjmowali dabrafenib i trametynib w ramach dwóch badań III fazy: COMBI-d (211 chorych) i COMBI-v (352 chorych)

[23]. Odsetki 4- i 5-letnich przeżyć wolnych od progresji choroby wyniosły odpowiednio 21% i 19%. U chorych z prawidłowym stężeniem LDH przy rozpoczęciu leczenia 5-letni odsetek PFS wyniósł 25%, w porównaniu z 8% u chorych ze stężeniem LDH przekraczającym górną granicę normy.

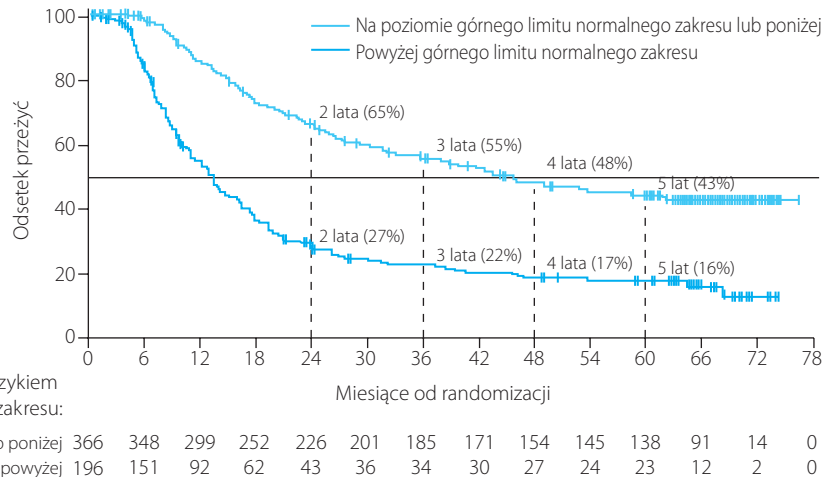
Wcześniejsza analiza uwzględniająca dane pacjentów leczonych w ramach powyższych dwóch badań oraz jednego

badania II fazy (łącznie 617 chorych) pozwoliła na zidentyfikowanie podgrupy osiągającej znacząco wydłużony czas do progresji choroby. Było to 216 pacjentów (38%), którzy na początku leczenia mieli prawidłowe stężenie LDH oraz do trzech miejsc choroby [21]. Ta grupa osiągnęła 5-letni PFS na poziomie 31%. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 25,9 miesiąca (95% CI: 22,6–31,5). Odsetki 4- i 5-letnich przeżyć całkowitych wyniosły

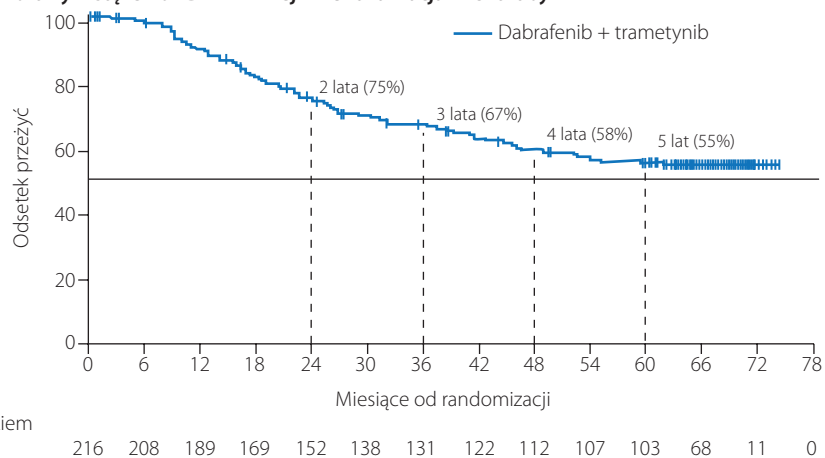
A. Przeżycie całkowite wszystkich pacjentów



B. Przeżycie całkowite w zależności od stężenia LDH



C. Przeżycie całkowite przy prawidłowym stężeniu LDH i z mniej niż 3 lokalizacjami choroby



Rycina 5. OS w populacji ogólnej (A), w zależności od stężenia LDH (B) oraz w grupie pacjentów z prawidłowym stężeniem LDH i z mniej niż 3 lokalizacjami choroby (C) [23]

odpowiednio 37% i 34%. Chorzy z prawidłowym stężeniem LDH rokowali lepiej niż chorzy z jego podwyższonym stężeniem. Odsetek 5-letnich OS wyniósł odpowiednio 43% i 16%. W podgrupie chorych z prawidłowym stężeniem LDH oraz ograniczoną do 3 liczbą zajętych obszarów odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych oszacowano na 55% (95% CI: 48–61) (ryc. 5).

Spośród 161 pacjentów, którzy żyli, gdy opracowywano analizę, 69 (43%) otrzymywało dabrafenib, trametynib lub oba leki. Dalszej terapii przeciwnowotworowej poddano 72 chorych (45%). Najczęściej była to immunoterapia – 56 chorych (78%), w tym 42 (67%) otrzymało przeciwciała anti-PD-1 oraz 30 (42%) przeciwciała anti-CTLA-4. U pozostałych 89 chorych (55%) nie stosowano żadnego leczenia przeciwnowotworowego kolejnej linii.

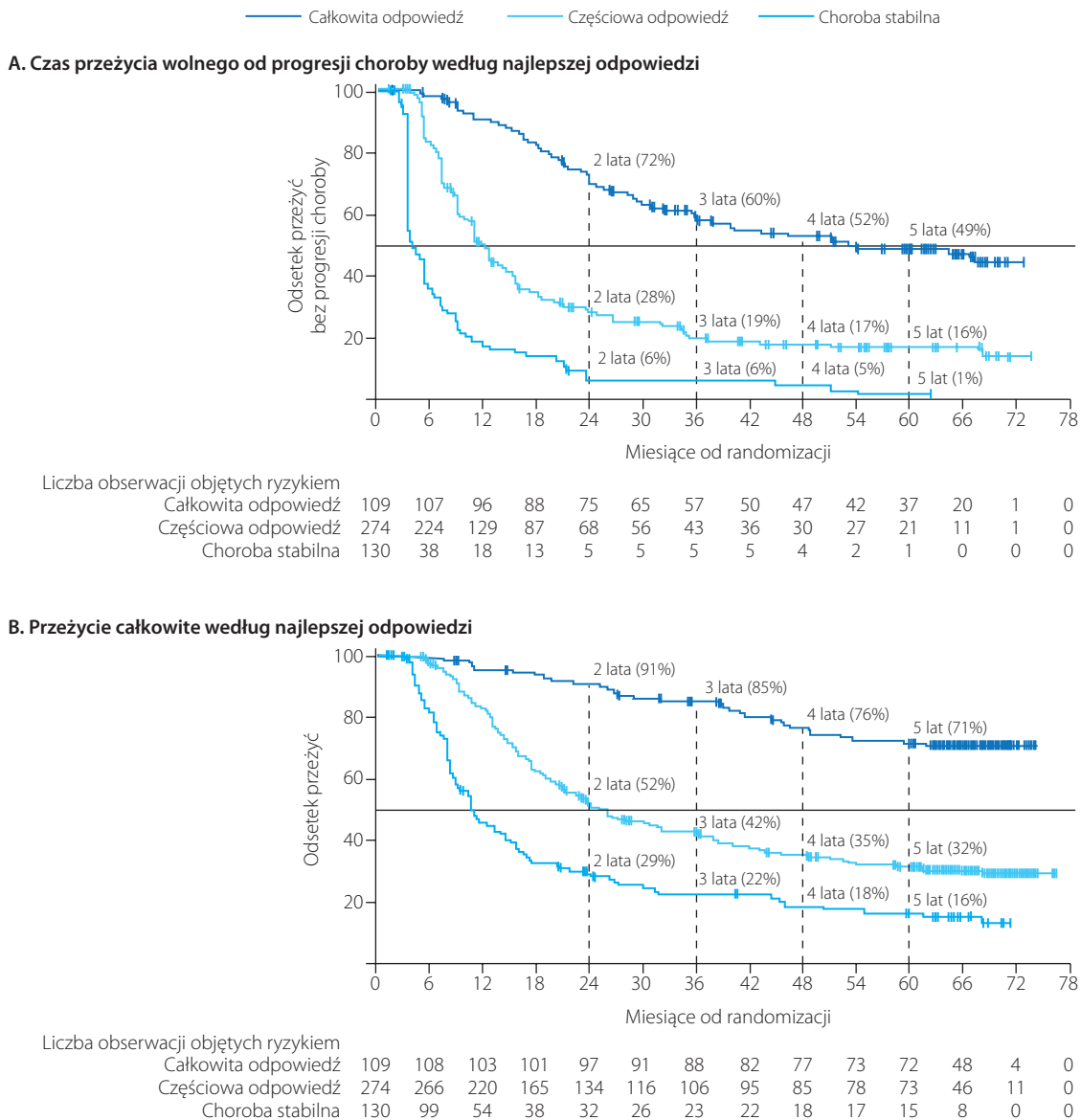
W całej analizowanej populacji kolejne leczenie zastosowano u 299 z 563 chorych (53%). Immunoterapia była

najczęstszym wyborem – otrzymało ją 196 z 299 chorych (66%), w tym 151 (51%) leczono przeciwciałami anti-PD-1, a 102 (34%) przeciwciałami anti-CTLA-4.

Obiektywne odpowiedzi odnotowano u 68% chorych, w tym całkowite odpowiedzi u 19% (109 chorych). Odsetek 5-letnich OS w grupie chorych, którzy osiągnęli CR, wyniósł 71%; u chorych uzyskujących PR odsetek ten wyniósł 32%, a u chorych ze stabilizacją choroby – 16% (ryc. 6). Mediana czasu trwania CR wyniosła 36,7 miesiąca. W tabeli I ujęto czynniki wpływające na przeżycia wolne od progresji choroby i przeżycia całkowite.

Podsumowanie

Zastosowanie przeciwciał anti-PD-1 oraz inhibitorów BRAF/MEK w grupie chorych z dodatnią mutacją *BRAF* pozwala na



Rycina 6. PFS w zależności od odpowiedzi na leczenie (A), OS w zależności od odpowiedzi na leczenie (B) [23]

Tabela I. Analiza czynników wpływających na przeżycia wolne od progresji choroby i przeżycia całkowite

Zmienna	Badany efekt (n)	PFS		OS	
		HR (CI 95%)	p	HR	p
Płeć	Kobiety (238) vs. mężczyźni (313)	0,74 (0,61–0,90)	0,003	0,68 (0,55–0,84)	<0,001
Mutacja <i>BRAF</i>	V600E (482) vs. V600E lub V600K plus V600K (69)	0,65 (0,49–0,87)	0,004	0,77 (0,55–1,06)	0,11
Stan ogólny	ECOG 0 (398) vs. ECOG ≥1 (153)	0,68 (0,55–0,85)	<0,001	0,49 (0,39–0,62)	<0,001
Stężenie LDH	W normie (359) vs. podwyższony (192)	0,50 (0,40–0,64)	<0,001	0,47 (0,37–0,61)	<0,001
Liczba miejsc zajętych chorobą	<3 miejsca (282) vs. ≥3 miejsca (269)	0,72 (0,58–0,91)	0,005	0,58 (0,46–0,74)	<0,001

uzyskanie wieloletnich przeżyć całkowitych u około 1/3 chorych na zaawansowanego czerniaka. Długotrwałe odpowiedzi na leczenie obserwowane są jednak najczęściej u chorych o małym zaawansowaniu choroby i prawidłowym stężeniu dehydrogenazy mleczanowej przed rozpoczęciem leczenia systemowego. U chorych na czerniaka o bardziej agresywnym przebiegu skuteczniejszą immunoterapią wydaje się połączenie przeciwciała anti-CTLA-4 z anti-PD-1. Ta grupa chorych wymaga jednak nadal nowych opcji terapeutycznych. Kilka toczących się obecnie badań klinicznych ma za zadanie odpowiedzieć na pytanie o właściwą sekwencję leczenia oraz o zasadność stosowania immunoterapii łącznie z leczeniem celowanym.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Paweł Rogala

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

Otrzymano i przyjęto do druku: 24 września 2019 r.

Piśmiennictwo

- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF i wsp. Improved survival with Ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010; 363 (8): 711–723.
- Chapman PB, Hauschild A, Robert C i wsp. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011; 364 (26): 2507–2516.
- Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U i wsp. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. *Oncologist.* 2011; 16: 5–24.
- Schadendorf D, Hodi S, Robert C i wsp. Pooled analysis of long-term survival data from phase ii and phase iii trials of Ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J Clin. Oncol.* 2015; 17: 1889–1894.
- Maio M, Grob JJ, Aamdal S i wsp. Five-year survival rates for treatment-naïve patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. *J Clin Oncol.* 2015; 33 (10): 1191–1196.
- Prieto PA, Yang JC, Sherry RM i wsp. CTLA-4 blockade with ipilimumab: long-term follow-up of 177 patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res.* 2012; 18 (7): 2039–2047.
- Lebbé C, Weber JS, Maio M i wsp. Survival follow-up and ipilimumab retreatment of patients with advanced melanoma who received ipilimumab in prior phase II studies. *Ann Oncol.* 2014; 25 (11): 2277–2284.
- P. Ascierto, L. Bastholt, P. Mohr i wsp. EURO-VOYAGE: effectiveness and safety of ipilimumab (IPI) administered during a European Expanded Access Programme (EAP) in patients with advanced melanoma (MEL). *Eur J Cancer.* 2017; 72: 128.
- C. Robert, J. Schachter, G. V. Long i wsp. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 372 (26): 2521–2532.
- J. Larkin, V. Chiarion-Sileni, R. Gonzalez i wsp. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 373 (1): 23–34.
- O. Hamid, C. Robert, A. Daud i wsp. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann. Oncol.* 2019; 30 (4): 582–588.
- J. Schachter, A. Ribas, G. V. Long i wsp. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet.* 2017; 390 (10105): 1853–1862.
- C. Robert, A. Ribas, J. Schachter i wsp. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019; 20: 1239–1251.
- Hodi FS, Kluger H, Sznol M i wsp. Abstract CT001: durable, long-term survival in previously treated patients with advanced melanoma (MEL) who received nivolumab (NIVO) monotherapy in a phase I trial. *Cancer Res.* 2016; 76 (14 Supplement), CT001.
- Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R i wsp. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19 (11): 1480–1492.
- Christiansen SA, Swoboda D, Gardner K i wsp. Off treatment survival (OTS) in patients (pts) with advanced melanoma after anti-PD1 therapy. *J Clin. Oncol.* 2018; 36 (15 suppl.): 9554–9554.
- Tan AC, Emmett L, Lo S i wsp. Utility of 1-year FDG-PET (PET) to determine outcomes from anti-PD-1 (PD1) based therapy in patients (pts) with metastatic melanoma (MM). *J Clin. Oncol.* 2018; 36 (15 suppl.): 9517–9517.
- Nguyen K, Mason R, Ladwa R i wsp. Relapse after cessation of PD-1 based therapy for complete responders in metastatic melanoma. *J Clin. Oncol.* 2018; 36 (15 suppl.): 9536–9536.
- Delyon J, Maio M, Lebbé C. The ipilimumab lesson in melanoma: achieving long-term survival. *Semin. Oncol.* 2015; 42 (3): 387–401.
- Long GV, Eroglu Z, Infante J i wsp. Long-term outcomes in patients with BRAF V600-mutant metastatic melanoma who received dabrafenib combined with trametinib. *J Clin. Oncol.* 2018; 36 (7): 667–673.
- Long GV, Grob JJ, Nathan P i wsp. Factors predictive of response, disease progression, and overall survival after dabrafenib and trametinib combination treatment: a pooled analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 1743–54.
- Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D i wsp. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann. Oncol.* 2017; 28 (7): 1631–1639.
- Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D i wsp. Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2019; 381 (7): 626–636.