



Leczenie zaawansowanych czerniaków – skojarzone czy sekwencyjne?

Bożena Cybulska-Stopa¹, Tomasz Świtaj², Hanna Koseła-Paterczyk²

¹ Klinika Onkologii Klinicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

² Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa

Czerniaki są złośliwymi nowotworami o bardzo dużej dynamice wzrostu liczby zachorowań. W Polsce, w latach 1980–2010, liczba zachorowań na czerniaki wzrosła 3-krotnie. Mimo że wskaźniki zachorowań na czerniaki rosną, to spada śmiertelność z ich powodu. W ostatnich latach leczenie chorych z rozpoznaniem czerniaka uległo ogromnej zmianie. Dzięki rozwojowi badań molekularnych odkryto obecność specyficznych mutacji w komórkach czerniaka. Postęp w rozumieniu molekularnych mechanizmów zachodzących w komórkach tego nowotworu oraz interakcji między komórkami układu odpornościowego a komórkami czerniaka przyczynił się do rozwoju nowych klas leków: immunoterapii oraz terapii celowanej. Dzięki zastosowaniu inhibitorów punktów kontrolnych może zostać osiągnięta długotrwała remisja choroby, co zostało potwierdzone w wielu badaniach klinicznych, które wykazały poprawę w zakresie przeżycia całkowitego (*overall survival* – OS) oraz czasu do progresji choroby (*progression free survival* – PSF). Dominującym problemem pozostaje jednak niski wskaźnik odpowiedzi na inhibitory punktów kontrolnych, a także czas, jaki upływa od momentu rozpoczęcia terapii do wystąpienia odpowiedzi na leczenie. Inaczej jest w przypadku zastosowania terapii celowanych, gdzie odsetek odpowiedzi na leczenie jest wysoki, a czas do wystąpienia odpowiedzi bardzo krótki. Dlatego obiecującą strategią leczenia może być połączenie tych dwóch klas leków, dzięki czemu można próbować osiągnąć szybką i długotrwałą odpowiedź na leczenie. W artykule omówiono obecne możliwości leczenia chorych na czerniaki w fazie rozsiewu choroby oraz przeanalizowano korzyści, jakie wynikają z leczenia skojarzonego i sekwencyjnego.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2019; 4, 3–4: 159–167

Słowa kluczowe: czerniak, immunoterapia, terapia celowana, leczenie sekwencyjne

Wstęp

Czerniaki są złośliwymi nowotworami o bardzo dużej dynamice wzrostu liczby zachorowań. W Polsce, w latach 1980–2010, liczba zachorowań na czerniaki wzrosła 3-krotnie [1, 2]. Mimo że wskaźniki zachorowań na czerniaki rosną, to spada śmiertelność z ich powodu. Czerniaki o niskim stopniu zaawansowania mają bardzo dobre rokowanie i są zwykle całkowicie wyleczalne chirurgicznie, a 5-letnie przeżycia sięgają nawet 99%. Natomiast czerniaki z przerzutami w regionalnych węzłach chłonnych lub przerzutami odległymi cechują się zde-

cydowanie gorszym rokowaniem: 5-letnie przeżycia wynoszą odpowiednio 63 i 20% [3]. Pomimo znacznego postępu rokowanie chorych na czerniaka w fazie rozsiewu choroby jest jednak ciągle niezadowolające i stale poszukuje się nowych strategii leczenia.

W ostatnich latach leczenie chorych z rozpoznaniem czerniaka uległo ogromnej zmianie. Dzięki rozwojowi badań molekularnych odkryto obecność specyficznych mutacji w komórkach czerniaka. Szacuje się, że komórki czerniaka wykazują mutację *BRAF* V600 u około 50% chorych na rozsianego czer-

Jak cytować:

Cybulska-Stopa B, Świtaj T, Koseła-Paterczyk H. *Combined or sequential treatment of advanced melanoma?* NOWOTWORY J Oncol 2019; 69: 125–132.

niaka [4]. Postęp w rozumieniu molekularnych mechanizmów zachodzących w komórkach czerniaka oraz interakcji między komórkami układu odpornościowego a komórkami czerniaka przyczynił się do rozwoju nowych klas leków: immunoterapii oraz terapii celowanej. Immunoterapia opiera się na inhibitorach punktów kontrolnych (*immune checkpoint inhibitors* – ICIs), do których należą przeciwciała przeciwko antygenowi-4 cytotoksycznych limfocytów T (*anti cytotoxic T-lymphocyte antigen 4* – anty-CTLA-4) oraz przeciwciała przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki typu 1/ligandowi programowanej śmierci komórki typu 1 (*anti programmed death receptor-1/ligand-1* – anty-PD-1/anty-PD-L1). Pierwszym zarejestrowanym lekiem z grupy ICIs był ipilimumab (anty-CTLA-4), następnie pojawiły się niwolumab i pembrolizumab (anty-PD-1). Kolejną grupą leków jest terapia celowana, do której należą inhibitory BRAF (BRAFi; wemurafenib, dabrafenib i encorafenib) oraz inhibitory MEK (MEKi; kobimetynib, trametynib i binimetynib). Należy również wspomnieć o wprowadzeniu do leczenia chorych na czerniaki onkologicznego wirusa talimogen-laherparepwek (T-VEC).

Dzięki zastosowaniu inhibitorów punktów kontrolnych można uzyskać długotrwałą remisję choroby, co zostało potwierdzone w wielu badaniach klinicznych, które wykazały poprawę w zakresie przeżycia całkowitego (*overall survival* – OS) oraz czasu do progresji choroby (*progresion free survival* – PSF). Dominującym problemem pozostaje jednak niski wskaźnik odpowiedzi na inhibitory punktów kontrolnych, a także czas, jaki upływa od momentu rozpoczęcia terapii do wystąpienia odpowiedzi na leczenie. Inaczej jest w przypadku zastosowania terapii celowanych, gdzie odsetek odpowiedzi na leczenie jest wysoki, a czas do wystąpienia odpowiedzi bardzo krótki. Dlatego obiecującą strategią leczenia może być połączenie tych dwóch klas leków, dzięki czemu można próbować osiągnąć szybką i długotrwałą odpowiedź na leczenie. W artykule omówiono obecne możliwości leczenia chorych na czerniaki w fazie rozsiewu choroby oraz przeanalizowano korzyści, jakie wynikają z leczenia skojarzonego i sekwencyjnego.

Immunoterapia

Monoterapia anty-CTLA-4 lub anty-PD-1

Ipilimumab

Ipilimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, w podklasie IgG1, o okresie półtrwania 12–14

dni, wiążącym się z cząsteczką CTLA-4 (CD152) [14]. Poprzez blokowanie CTLA-4 dochodzi do aktywacji przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej. Trzy badania II fazy – CA184-022, CA184-008 i CA184-007 [5–7] – z zastosowaniem ipilimumabu w monoterapii u chorych na zaawansowanego czerniaka wykazały medianę przeżycia 8,6–11,0 miesięcy, a odsetek rocznych przeżyć 39–48%. Kolejne analizy wykazały 2-letnie przeżycia na poziomie 30% [8] i 3-letnie na poziomie 25% przy zastosowanej dawce 10 mg/kg mc. [9]. Jednak nie ma żadnych dostępnych danych, które wskazywałyby, że u chorych na czerniaki lek ten prowadzi do trwałych wyleceń. W 2010 roku przedstawiono wyniki badania III fazy (MDX010-20) z zastosowaniem ipilimumabu u chorych na zaawansowanego czerniaka [10]. Mediana czasu przeżycia chorych leczonych ipilimumabem wyniosła 10,0 miesięcy, chorych leczonych ipilimumabem oraz gp100 – 10,1 miesiąca i w obu przypadkach była znamienne większa niż w grupie kontrolnej (mediana czasu przeżycia: 6,4 miesiąca). W 2011 roku, w badaniu oceniającym skuteczność ipilimumabu w dawce 10 mg/kg mc. (w skojarzeniu z dakarbazyną) w terapii 1. linii, wykazano długotrwałe odpowiedzi u części chorych i poprawę przeżyć całkowitych (odsetek 2-letnich OS wyniósł 28,5%) [11, 12]. Analiza 12 badań klinicznych potwierdziła potencjalny długoterminowy wpływ ipilimumabu na przeżycia, a krzywa przeżycia 10-letniego osiągnęła *plateau* na poziomie około 20% [13]. Obecnie jednak nie stosuje się ipilimumabu w monoterapii jako opcji leczenia w 1. linii.

Niwolumab i pembrolizumab

Niwolumab ma budowę ludzkiego przeciwciała monoklonalnego IgG4 o okresie półtrwania około 26 dni i wykazuje swoistość wobec receptora PD-1. Mechanizm działania zarówno niwolumabu, jak i pembrolizumabu polega na wiązaniu się leku z receptorem PD-1 i blokowaniu interakcji z ligandami PD-L1 i PD-L2, co z kolei aktywuje limfocyty T do odpowiedzi immunologicznej przeciw komórkom nowotworowym [14]. Dwa duże badania III fazy: badanie CheckMate-066 [15] oraz CheckMate-037 [16], potwierdziły skuteczność niwolumabu w leczeniu chorych na czerniaka. W badaniu CheckMate-066 niwolumab był stosowany jako leczenie 1. linii u chorych bez mutacji *BRAF*. Komparatorem w badaniu była dakarbazyna. Odsetek 2-letnich OS dla niwolumabu wyniósł 57,7%, a PSF 39,2% [17], odsetek 3-letnich OS osiągnął 51,2%, PFS 21,6%. Liczba objektywnych odpowiedzi dla niwolumabu wyniosła

Tabela I. Grupy rokownicze chorych wg Schvartsmana i wsp. [50]

Czynnik/grupa	Grupa niskiego ryzyka	Grupa wysokiego ryzyka
Wielkość masy nowotworu (całkowita objętość)	<10 cm	≥10 cm
Liczba lokalizacji, w których stwierdzono przerzut	<3 lokalizacje	≥3 lokalizacje
Wartość stężenia LDH	prawidłowy	≥2 × górna granica normy
Stan sprawności	0 lub 1	≥2

40%, a dla dakarbazyny 13,9% [18]. Mediana OS dla niwolumabu wyniosła 37,5 miesiąca, a dla dakarbazyny 11,2 miesiąca. Z kolei mediana PFS to odpowiednio 5,1 oraz 2,2 miesiąca [15, 18]. W badaniu CheckMate-037 niwolumab był stosowany jako leczenie kolejnej linii u chorych po leczeniu ipilimumabem i po BRAFi, jeśli stwierdzono mutację w genie *BRAF*. Komparatorem była dakarbazyna lub paklitaksel z karboplatiną. Mediana OS wyniosła w tym badaniu 16 miesięcy dla niwolumabu i 14 miesięcy dla chemioterapii, a mediana PFS odpowiednio: 3,1 oraz 3,7 miesiąca; obiektywne odpowiedzi uzyskano odpowiednio u 27% i 10% chorych [19].

Pembrolizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG4 o okresie półtrwania około 27 dni [20]. Jego skuteczność została potwierdzona w badaniu III fazy KEYNOTE-006, w którym uczestniczyli chorzy na zaawansowanego czerniaka, którzy wcześniej nie byli leczeni systemowo. Chorych przydzielono odpowiednio do 3 grup otrzymujących pembrolizumab co 2 lub 3 tygodnie albo ipilimumab [21]. Mediana OS wyniosła 32,7 miesiąca w grupach leczonych pembrolizumabem i 15,9 miesiąca w grupie stosującej ipilimumab. Mediana PFS – odpowiednio 8,4 oraz 3,4 miesiąca [22, 23]. Obiektywne odpowiedzi w grupie otrzymującej pembrolizumab co 2 lub 3 tygodnie uzyskano odpowiednio u 33,7% oraz 32,9% chorych, a w grupie leczonej ipilimumabem u 11,9% [21].

Terapia skojarzona anty-CTLA-4 z anty-PD-1

Pierwsze próby łączenia inhibitorów CTLA-4 i PD-1 podjęto w badaniach I fazy, gdzie testowano połączenie niwolumabu w dawce 1 mg/kg mc. z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. [24]. Podstawowym badaniem, które oceniało skuteczność terapii skojarzonej: niwolumab z ipilimumabem, było badanie III fazy CheckMate-067 [25]. Mediana OS w grupie otrzymującej niwolumab z ipilimumabem nie została osiągnięta, w grupie z niwolumabem wyniosła natomiast 36,9 miesiąca, a w grupie z ipilimumabem 19,9 miesiąca. Mediana PFS osiągnęła odpowiednio 11,5 miesiąca, 6,9 miesiąca i 2,9 miesiąca, a liczba obiektywnych odpowiedzi odpowiednio – 57,6%, 43,7% oraz 19%. Należy zaznaczyć, że połączenie niwolumabu z ipilimumabem dawało lepsze rezultaty u chorych, u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej była niska (<5%). W przypadku wysokiej ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej wyniki leczenia dla monoterapii niwolumabem i terapii kombinowanej w zakresie PFS i OS były podobne [25]. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w stopniu 3. i 4. zanotowano:

- w grupie otrzymującej niwolumab z ipilimumabem – u 185 (59%) z 313 chorych,
- w grupie otrzymującej niwolumab – u 70 (22%) z 313 chorych,
- w grupie otrzymującej ipilimumab – 86 (28%) z 311 chorych [26, 27].

Innym badaniem, które oceniało skojarzenie anty-CTLA-4 z anty-PD-1, było badanie III/IV fazy CheckMate-511 [28]. Porównano w nim 2 różne dawkowania obu leków, tj.

niwolumabu w dawce 1 mg/kg mc. z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. (NIVO1+IPI3) oraz niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. (NIVO3+IPI1). Obiektywną odpowiedź na leczenie uzyskano w 45,6% przypadków w grupie NIVO3+IPI1 oraz w 50,6% w grupie NIVO1+IPI3, w tym całkowitych remisji (*complete remission* – CR) było odpowiednio 15,0% i 13,5%. Mediana OS nie została osiągnięta w żadnej z grup, a mediana PFS wyniosła 9,9 miesiąca w grupie NIVO3+IPI1 i 8,9 miesiąca w grupie NIVO1+IPI3. Roczne PFS wyniosły odpowiednio 47,2% oraz 46,4%, a roczne OS odpowiednio 79,7% i 81%.

Oceniano również skojarzenie pembrolizumabu w dawce 2 mg/kg mc. z ipilimumabem w niskiej dawce 1 mg/kg mc. w badaniu fazy Ib KEYNOTE-029. Liczba obiektywnych odpowiedzi na leczenie wyniosła 61%, w tym 15% CR. U 27% leczonych zanotowano działania niepożądane w stopniu 3. i 4. [29, 30].

Terapia celowana

Monoterapia inhibitorami BRAF lub MEK

Wemurafenib

Wemurafenib jest drobnocząsteczkowym inhibitorem kinazy serynowo-treoninowej BRAF stosowanym u chorych na czerniaki z obecnością mutacji w genie *BRAF* [31]. W badaniu III fazy BRIM-3 porównano działanie wemurafenibu z dakarbazyną u chorych na zaawansowanego czerniaka z obecnością mutacji w genie *BRAF* V600E, którzy wcześniej nie przeszli leczenia systemowego [32]. Mediana OS w grupie otrzymującej wemurafenib wyniosła 13,6 miesiąca, a w grupie z dakarbazyną – 9,7 miesiąca – w analizie przed *cross-over* do wemurafenibu (w analizie po *cross-over* mediana OS wyniosła 10,3 miesiąca). Mediana PFS wyniosła odpowiednio 6,9 oraz 1,6 miesiąca [32, 33]. Przeżycia 1-, 2-, 3- i 4-letnie stanowiły odpowiednio 56% i 46%, 30% i 24%, 21% i 19% oraz 17% i 16%. W grupie otrzymującej wemurafenib odnotowano 48% odpowiedzi na leczenie, a w grupie leczonej dakarbazyną – 5% [32].

Dabrafenib

Dabrafenib jest odwracalnym inhibitorem kinazy BRAF V600E stosowanym u chorych na czerniaki z obecnością mutacji w genie *BRAF*. W badaniu BREAK-3 dabrafenib porównywano z dakarbazyną u chorych na zaawansowanego czerniaka z obecną mutacją *BRAF*V600E, u których nie stosowano wcześniejszego leczenia systemowego. Z uwagi na zaplanowany *cross-over* do dabrafenibu po progresji choroby, pierwszym punktem końcowym było PFS, które w grupie z dabrafenibem wyniosło 5,1 miesiąca, a w grupie z dakarbazyną 2,7 miesiąca [34]. Zgodnie z danymi prezentowanymi na konferencji ASCO w 2013 roku mediana OS w grupie leczonej dabrafenibem wyniosła 18,2 miesiąca, a w grupie przyjmującej dakarbazynę 15,6 miesiąca, natomiast 59% wyniosła liczba odpowiedzi na leczenie dabrafenibem [17].

Enkorafenib

Enkorafenib, podobnie jak dabrafenib i wemurafenib, jest inhibitorem kinazy BRAF V600. Różni się od nich jednak 10-krotnie dłuższym okresem półtrwania dysocjacji (>30 h). Prawdopodobnie wpływa to na jego większą aktywność przeciwnowotworową, przy jednocześnie mniejszej aktywacji szlaku MAPK w zdrowych tkankach, odpowiedzialnej za rozwój działań niepożądanych [37]. Kombinacja enkorafenibu z binimetynibem w porównaniu z enkorafenibem lub wemurafenibem w monoterapii była oceniana w badaniu COLUMBUS [43, 44].

Trametynib

Trametynib jest doustnym, drobnocząsteczkowym, wybiórczym inhibitorem kinazy MEK1 i MEK2. Trametynib był oceniany w badaniu III fazy METRIC, gdzie porównano go z chemioterapią (dakarbazyną lub paklitaksel) u chorych na zaawansowanego czerniaka z potwierdzoną mutacją *BRAF* V600E/K [35]. W badaniu tym mediana PFS wyniosła 4,9 miesiąca dla trametynibu i 1,5 miesiąca dla chemioterapii, a 1-, 2-, 5-letnie przeżycia całkowite wyniosły dla trametynibu i chemioterapii odpowiednio 60,9% i 49,6%, 32,0% i 29,4% oraz 13,3% i 17,0%. U zdecydowanej większości chorych na wczesnym etapie leczenia zastosowano *cross-over* (n = 70, 65%) do trametynibu [36].

Binimetynib

Binimetynib, podobnie jak trametynib, jest doustnym, drobnocząsteczkowym, wybiórczym inhibitorem kinazy MEK1 i MEK2. Jego skuteczność oceniano w badaniu III fazy z randomizacją NEMO, gdzie porównano go z dakarbazyną u chorych na zaawansowanego czerniaka z mutacją *NRAS*. Mediana OS w grupie otrzymującej binimetynib wyniosła 11 miesięcy, a w grupie z dakarbazyną – 10,1 miesiąca. Mediana PFS stanowiła odpowiednio 2,8 i 1,5 miesiąca, a liczba odpowiedzi odpowiednio 15% i 7% [38].

Terapia skojarzona inhibitorami BRAF z MEK

Wemurafenib z kobimetynibem

Skuteczność kombinacji wemurafenibu z kobimetynibem potwierdziło badanie III fazy coBRIM [39]. Wykazało ono przewagę połączenia wemurafenibu i kobimetynibu nad monoterapią wemurafenibem. Mediana OS i PFS dla kombinacji wyniosła odpowiednio 22,3 i 12,3 miesiąca, a dla wemurafenibu 12,3 i 7,3 miesiąca. Podobnie liczba obiektywnych odpowiedzi dla wemurafenibu z kobimetynibem wyniosła odpowiednio 70% i 50%. Jedną z zalet zastosowania kombinacji w porównaniu z monoterapią inhibitorem BRAF była zdecydowanie mniejsza liczba powikłań skórnych.

Dabrafenib z trametynibem

Kombinację dabrafenibu z trametynibem oceniano w dwóch badaniach III fazy COMBI-d [40] i COMBI-v [41]. W pierwszym dabrafenib z trametynibem porównywano do dabrafenibu, a w drugim do wemurafenibu. Mediana OS w badaniu COM-

BI-d wyniosła dla kombinacji 25,1 miesiąca, a dla trametynibu 18,7 miesiąca, mediana PFS odpowiednio 11 i 8,8 miesiąca, natomiast liczba obiektywnych odpowiedzi na leczenie od 69% do 53%. W badaniu COMBI-v mediana OS dla kombinacji wyniosła 25,6 miesiąca, a dla wemurafenibu 18 miesięcy, zaś mediana PFS odpowiednio 11,4 oraz 7,3 miesiąca, a liczba odpowiedzi na leczenie 64 i 51%. W zaktualizowanych 5-letnich obserwacjach w badaniu COMBI-d i COMBI-v zanotowano 4-letnie PFS na poziomie 21% i 5-letnie PFS na poziomie 19%. Czteroletnie OS wyniosło 37%, a 5-letnie OS – 34%. Całkowitą remisję zanotowano u 19% chorych z 5-letnim OS wynoszącym 71% [42].

Enkorafenib z binimetynibem

Skuteczność kombinacji enkorafenibu z binimetynibem oceniano w badaniu COLUMBUS [43, 44]. Porównano enkorafenib i binimetynib z enkorafenibem lub wemurafenibem. Mediana OS dla kombinacji wyniosła 33,6 miesiąca, dla wemurafenibu 16,9 miesiąca. Mediana PFS dla enkorafenibu z binimetynibem wyniosła 14,9 miesiąca, dla enkorafenibu w monoterapii 9,6 miesiąca, a dla wemurafenibu 7,3 miesiąca. Natomiast liczba obiektywnych odpowiedzi na leczenie wyniosła odpowiednio 64%, 52% i 41% [53].

Immunoterapia z terapią celowaną

Kombinacje immunoterapii z terapią celowaną są obecnie testowane w wielu badaniach klinicznych. Leczenie to dotyczy chorych na czerniaki z obecną mutacją w genie *BRAF*. Takie połączenie terapii wydaje się bardzo obiecujące. Umożliwia ono uzyskanie w krótkim czasie znacznej liczby odpowiedzi przy zastosowaniu BRAFi/MEKi oraz długotrwałe utrzymanie tych odpowiedzi przy leczeniu inhibitorami punktów kontrolnych. Inne uzasadnienie tej strategii postępowania opiera się na różnych mechanizmach działania poszczególnych terapii, które dzięki uzupełniającemu się działaniu mogą poprawiać efekty leczenia [45].

Pierwsze połączenia terapii celowanych z immunoterapią w leczeniu czerniaka dotyczyły ipilimumabu z wemurafenibem. Badanie jednak przerwano z powodu znacznej hepatotoksyczności leczenia skojarzonego [46]. Kolejne badania dotyczyły połączenia ipilimumabu lub niwolumabu lub pembrolizumabu z dabrafenibem i trametynibem [47]. Obiecujące są pierwsze wyniki leczenia przy zastosowaniu pembrolizumabu, dabrafenibu i trametynibu, gdzie uzyskano PFS na poziomie 16 miesięcy, a liczba odpowiedzi wyniosła 59,8% przy medianie czasu trwania odpowiedzi wynoszącej 18,7 miesiąca oraz akceptowalnej toksyczności leczenia [47]. W badaniu, w którym oceniano toksyczność połączenia atezolizumabu, wemurafenibu i kobimetynibu, uzyskano 71,8% obiektywnych odpowiedzi, a 39,3% – przy medianie czasu trwania odpowiedzi wynoszącej 17,4 miesiąca [48]. Obecnie u chorych na zaawansowane czerniaki prowadzony jest szereg badań klinicznych dotyczących połączenia terapii celowanej z immunoterapią, najczęściej jednak są to badania I i II fazy

[49]. Na efekty leczenia chorych na zaawansowane czerniaki tymi tripletami musimy jednak poczekać, gdyż wymagają one potwierdzenia w kolejnych badaniach klinicznych.

Strategia leczenia chorych na zaawansowane czerniaki

Obecnie do leczenia chorych na czerniaki w stopniu III nieoperacyjnym oraz w stopniu IV zarejestrowane są następujące terapie:

Leczenie skojarzone

a) chorzy z obecną mutacją w genie *BRAF*:

- dabrafenib z trametynibem
- enkorafenib z binimetynibem
- wemurafenib z kobimetynibem
- niwolumab z ipilimumabem

b) chorzy bez mutacji w genie *BRAF*:

- niwolumab z ipilimumabem (obecnie w Polsce nierefundowany)

Monoterapia

a) chorzy z mutacją w genie *BRAF*:

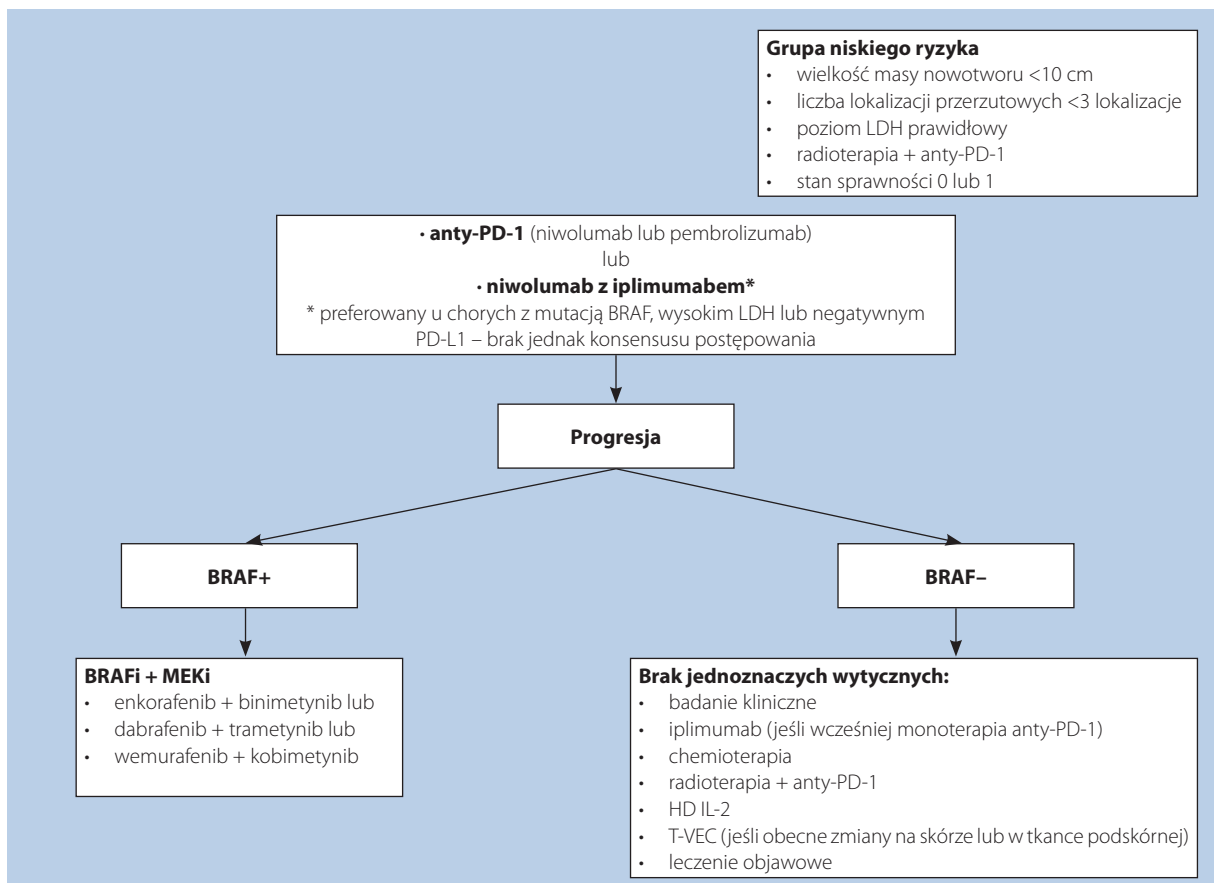
- dabrafenib
- trametynib
- wemurafenib
- niwolumab
- pembrolizumab
- ipilimumab

b) chorzy bez mutacji w genie *BRAF*:

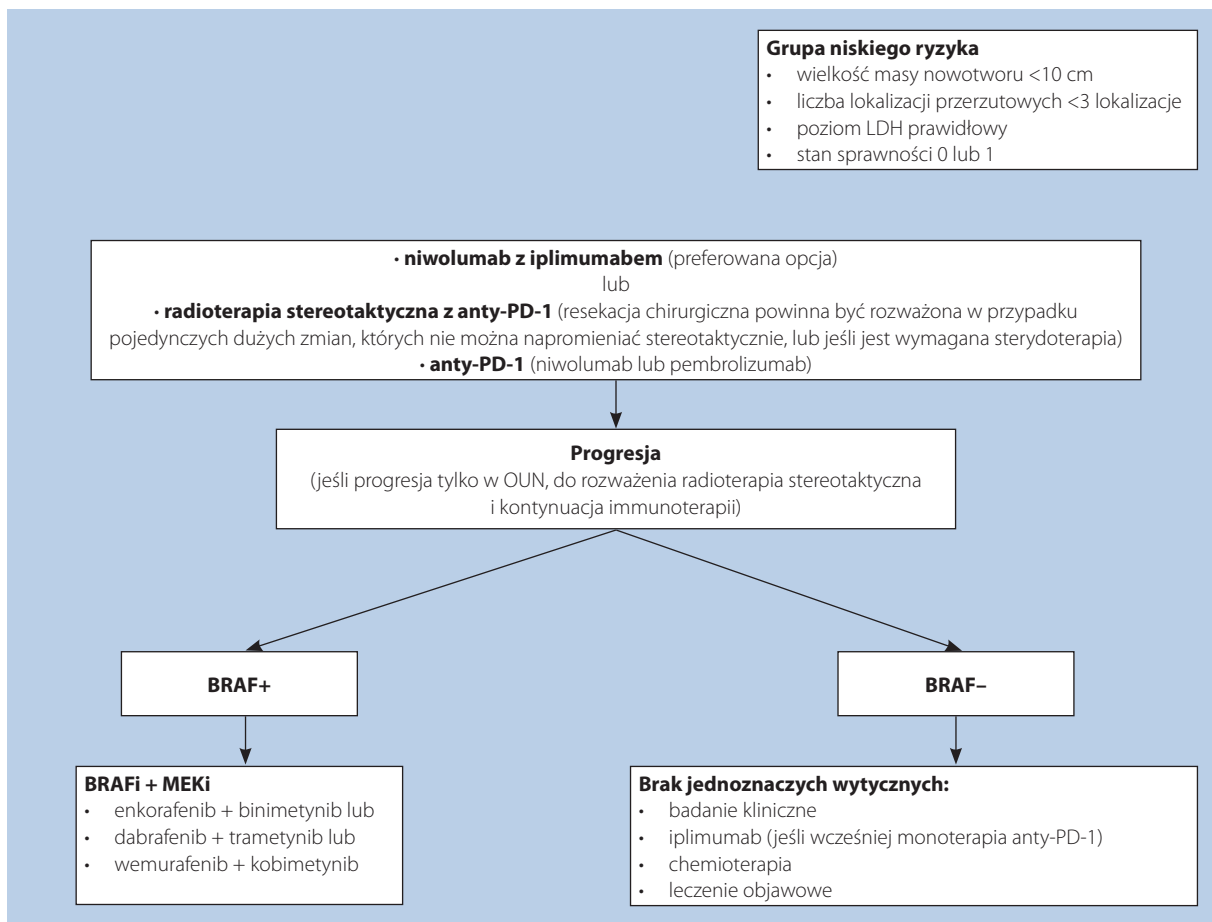
- niwolumab
- pembrolizumab
- ipilimumab

W świetle obecnych badań zastosowanie terapii celowanych jako monoterapii może mieć uzasadnienie tylko w przypadku znacznych powikłań w trakcie stosowania terapii skojarzonej BRAFi z MEKi [39–44]. Jeśli w trakcie stosowania terapii skojarzonej wystąpią powikłania, należy jednak w pierwszej kolejności rozważyć zastosowanie połączenia BRAFi z MEKi o innym profilu toksyczności. W przypadku inhibitorów punktów kontrolnych zastosowanie immunoterapii jako monoterapii jest opcją preferowaną u większości chorych z uwagi na niską toksyczność leczenia. Natomiast stosowanie połączenia niwolumabu z ipilimumabem powinno być zalecane przede wszystkim u chorych z bezobjawowymi przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) [50–52]. Problemem pozostaje jednak kolejność stosowanych terapii, przede wszystkim u chorych z obecną mutacją w genie *BRAF*.

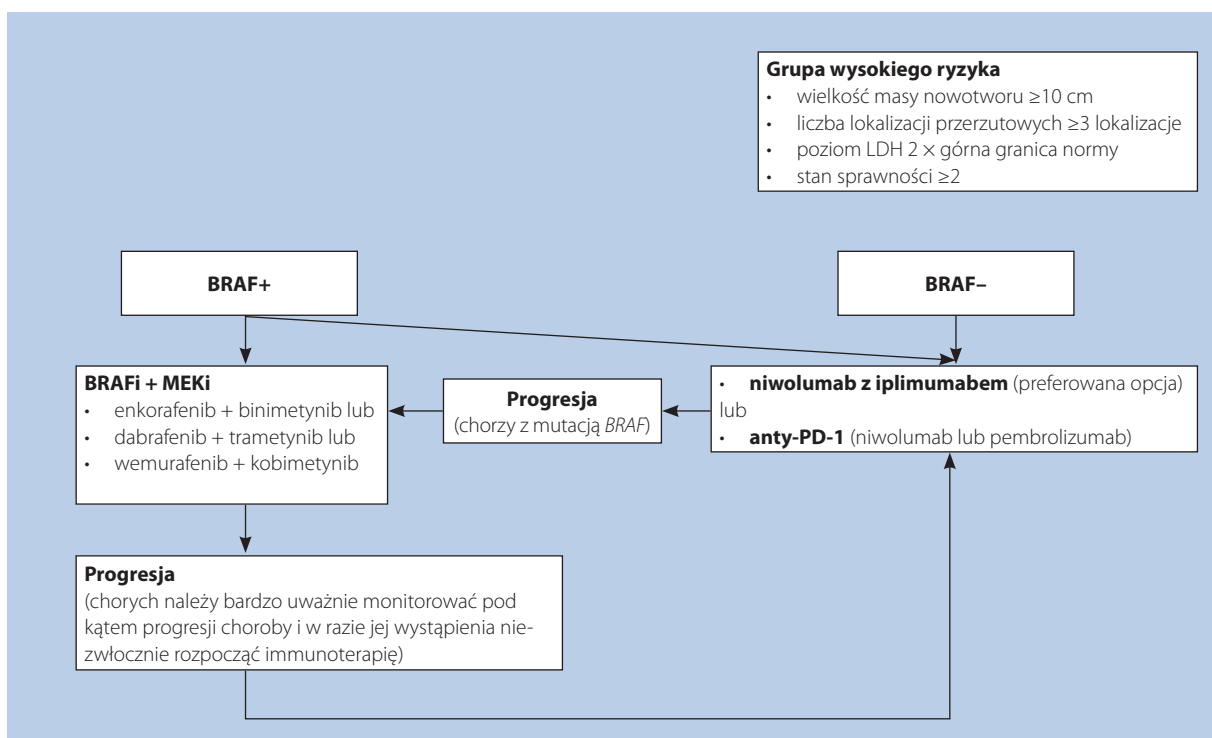
Bardzo praktyczne rozwiązanie zaproponował w swojej pracy Schwartsman ze wsp. [50]. Wyróżnił on wśród chorych na czerniaki w stopniu III nieoperacyjnym i w stopniu IV dwie grupy rokownicze: niskiego i wysokiego ryzyka (tabela I). Następnie, w zależności od grupy ryzyka i obecności lub braku przerzutów w OUN, przedstawił 4 możliwe scenariusze postępowania (ryc. 1–4):



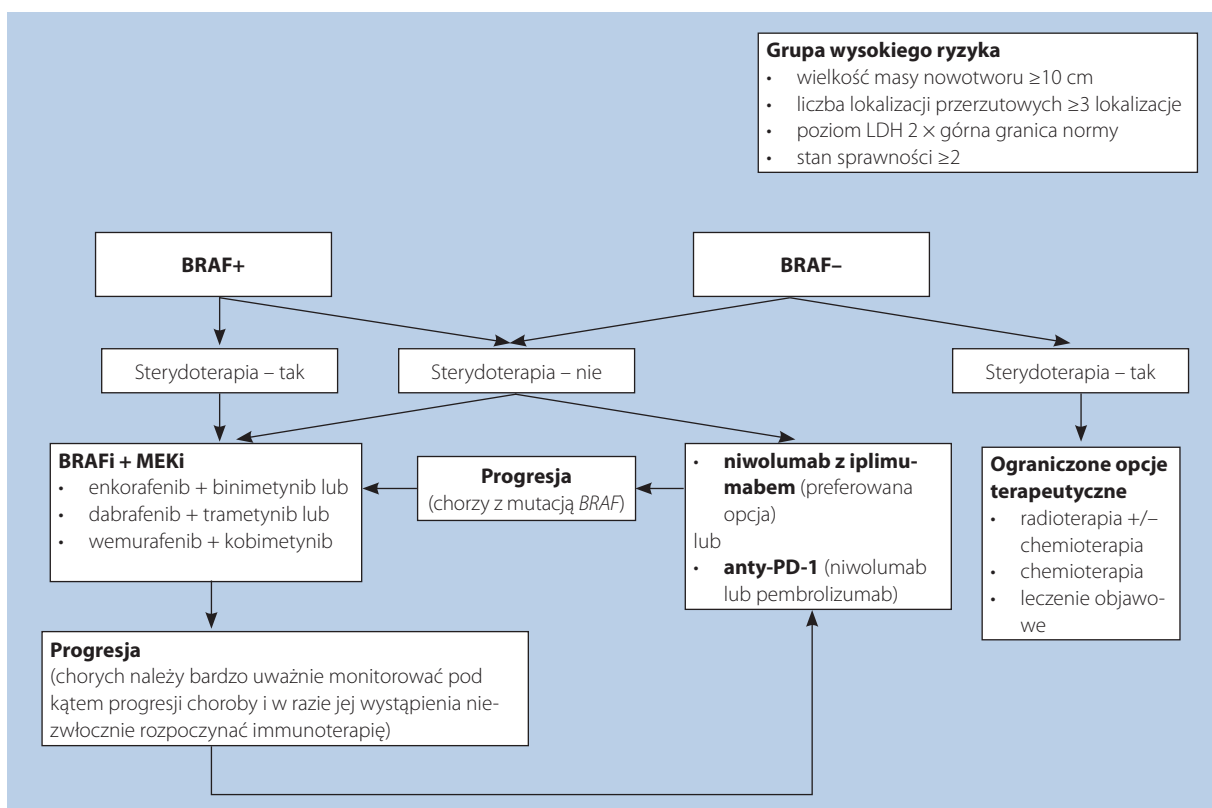
Rycina 1. Algorytm postępowania. Chory z niskim ryzykiem i bez przerzutów w OUN



Rycina 2. Algorytm postępowania. Chory z niskim ryzykiem i z przerzutami w OUN



Rycina 3. Algorytm postępowania. Chory z wysokim ryzykiem i z przerzutami w OUN



Rycina 4. Algorytm postępowania. Chory z wysokim ryzykiem i bez przerzutów w OUN

- chorzy z niskim ryzykiem i bez przerzutów w OUN
- chorzy z niskim ryzykiem i z przerzutami w OUN
- chorzy z wysokim ryzykiem i bez przerzutów w OUN
- chorzy z wysokim ryzykiem i z przerzutami w OUN.

Taki podział może być bardzo użyteczny w codziennej praktyce lekarskiej. Wydaje się, że jeśli chory jest w dobrym stanie ogólnym, masa nowotworu jest nieduża i występuje w 1–2 lokalizacjach oraz wartość stężenia LDH jest prawidłowa lub nieznacznie podwyższona, najlepszą opcją jest rozpoczynanie terapii od inhibitorów punktów kontrolnych. Oczywiście należy zwrócić uwagę na możliwe przeciwwskazania do immunoterapii oraz przeprowadzić rozmowę z chorym na temat innych dostępnych opcji terapeutycznych.

W sytuacjach, gdy choroba gwałtownie postępuje, a w genie *BRAF* obecna jest mutacja, terapią z wyboru są BRAFi i MEKi (w niektórych przypadkach można rozważyć również inhibitory punktów kontrolnych). Można też opcjonalnie rozpocząć leczenie od BRAFi i MEKi (przez krótki czas), żeby zatrzymać proces nowotworowy, a następnie przejść do immunoterapii. Niemniej poszukuje się nowych opcji terapeutycznych oraz kombinacji leków, które pozwolą uzyskać długotrwałe przeżycia w tej grupie chorych.

Podsumowanie

Pojawienie się nowych terapii z pewnością poprawiło wskaźniki przeżycia chorych na czerniaki. Nadal jednak istnieje grupa

chorych, u której skuteczność stosowanego leczenia jest niezadawalająca i konieczne są dalsze badania, które odpowiedzą na pytanie: „Dlaczego ci chorzy nie opowiadają na zastosowane terapie?”. Pojawiły się też inne problemy związane z toksycznościami nowych leków oraz sekwencją i długością prowadzonego leczenia, które wymagają dalszych badań.

Konflikt interesów: Bożena Cybulska-Stopa: wykłady, analizy, sponsorowane konferencje przez BMS, MSD, ROCH, Novartis, Pierre Fabre.

Bożena Cybulska-Stopa

Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie

Oddział w Krakowie

Klinika Onkologii Klinicznej

ul. Garncarska 11

31-115 Kraków

e-mail: bcybulskastopa@vp.pl

Otrzymano i przyjęto do druku: 21 sierpnia 2019 r.

Piśmiennictwo

1. Rutkowski P, Wsocki PJ, Nasierowska-Guttmejer i wsp. Cutaneous melanomas. *Oncol Clin Pract.* 2019; 15
2. Didkowska J, Wojciechowska U, Olasek P. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2015 roku. *Cancer in Poland in 2015.* Warszawa 2015.
3. Yu C, Liu X, Yang J I i wsp. Combination of immunotherapy with targeted therapy: theory and practice in metastatic melanoma. *Front. Immunol.* 2019; 10: 990.

4. Kakadia S, Yarlagadda N, Awad R i wsp. Mechanisms of resistance to BRAF and MEK inhibitors and clinical update of US Food and Drug Administration-approved targeted therapy in advanced melanoma. *Onco. Targets Ther.* 2018; 11, 7095–7107.
5. Wolchok JD, Neyns B, Linette G i wsp. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 155–164.
6. O'Day SJ, Maio M, Chiarion-Sileni V i wsp. Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a multicenter single-arm phase II study. *Ann. Oncol.* 2010; 21: 1712–1717.
7. Weber J, Thompson JA, Hamid O i wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study comparing the tolerability and efficacy of ipilimumab administered with or without prophylactic budesonide in patients with unresectable stage III or IV melanoma. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15: 5591–5598.
8. Maio M, Lebbé C, Sileni VCh i wsp. Long-term survival in advanced melanoma patients treated with ipilimumab at 10 mg/kg: ongoing analyses from completed phase II Trials. *ESMO Congress 2009*; poster 116.
9. Maio M, Lebbé C, Neyns B i wsp. Three-year survival rates for patients with advanced melanoma who received ipilimumab at 10 mg/kg in Phase II Trials. *Congress – Perspectives in Melanoma XIV*. Amsterdam, 2010, poster P–0020.
10. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF i wsp. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 711–723.
11. Robert C, Thomas L, Bondarenko I i wsp. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 2517–2526.
12. Świtaj T, Wysocki P, Wojtukiewicz W i wsp. Ipilimumab — progress in therapy of advanced melanoma. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. 2011; tom 7, nr 5, 231–245.
13. Schadendorf D, Hodi F, Robert C i wsp. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in metastatic or locally advanced, unresectable melanoma. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 1889–1894.
14. Wang C, Thudium KB, Han M i wsp. In vitro characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab, BMS-936558, and in vivo toxicology in non-human primates. *Cancer Immunol Res.* 2014; 2: 846–856.
15. Robert C, Long GV, Brady B i wsp. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015; 372 (4): 320–330.
16. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D i wsp. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16 (4): 375–384.
17. Nowe terapie w czerniakach. Biblioteka chirurga onkologa red. P. Rukowski Via-Medica, Gdańsk 2016.
18. Ascierto PA, Long GV, Robert C i wsp. Survival outcomes in patients with previously untreated BRAF wild-type advanced melanoma treated with nivolumab therapy: three-year follow-up of a randomized phase 3 trial. *JAMA Oncol.* 2019; 5 (2): 187–194.
19. Larkin J, Minor D, D'Angelo S i wsp. Overall survival in patients with advanced melanoma who received nivolumab versus investigator's choice chemotherapy in CheckMate037: a randomized, controlled, open-label phase III trial. *J Clin Oncol.* 2018; 36 (4): 383–390.
20. Robert C, Ribas A, Wolchok JD i wsp. Antiprogrammed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dosecomparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet.* 2014; 384: 1109–1117.
21. Robert C, Schachter J, Long GV i wsp. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 372: 2521–2532.
22. Long GV, Schachter J, Ribas A i wsp. 4-year survival and outcomes after cessation of pembrolizumab (pembro) after 2-years in patients (pts) with ipilimumab (ipi)-naïve advanced melanoma in KEYNOTE-006. *J Clin Oncol.* 2018; 36: 9503–9503.
23. Robert C, Ribas A, Schachter J 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; S1470-2045(19)30388-2.
24. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK i wsp. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2013; 369: 122–133.
25. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R i wsp. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 373: 23–34.
26. Hodi F, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R i wsp. LBA44 Overall survival at 4 years of follow-up in a phase III trial of nivolumab plus ipilimumab combination therapy in advanced melanoma (CheckMate 067). *Ann Oncol.* 2018; 29: mdy424. 054.
27. 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.
28. Lebbé C, Meyer N, Mortier L i wsp. Evaluation of two dosing regimens for nivolumab in combination with ipilimumab in patients with advanced melanoma: results from the phase IIIb/IV checkMate 511 trial. 2019. *J Clin Oncol.* 2019; 37: 867–875.
29. Long GV, Atkinson V, Cebon JS i wsp. Standard-dose pembrolizumab in combination with reduced-dose ipilimumab for patients with advanced melanoma (KEYNOTE-029): an open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18: 1202–1210.
30. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R i wsp. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2017; 377: 1345–1356.
31. Kozak K, Rutkowski P. Skuteczność i bezpieczeństwo wemurafenibu w leczeniu chorych na nieresekcyjnego czerniaka skóry w świetle aktualnych wyników badania BRIM-3. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. 2014; tom 10, nr 4, 196–198.
32. 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.
33. Chapman PB, Robert C, Larkin J i wsp. Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma: final overall survival results of the randomized BRIM-3 study. *Ann Oncol.* 2017; 28 (10): 2581–2587.
34. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV i wsp. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2012; 380 (9839): 358–365.
35. Flaherty KT, Robert C, Hersey P i wsp. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2012; 367: 107–114.
36. Robert C, Flaherty K, Nathan P i wsp. Five-year outcomes from a phase 3 METRIC study in patients with BRAFV600 E/K-mutant advanced or metastatic melanoma. *Eur J Cancer.* 2019; 109: 61–69.
37. Kozak K, Rutkowski P. why do we need a new BRAF-MEK inhibitor combination in melanoma? *Oncol Clin Pract.* 2019; 15.
38. Dummer R, Schdendorf D, Ascierto PA i wsp. Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18 (4): 435–445.
39. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B i wsp. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2014; 371: 1867–1876.
40. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H i wsp. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med.* 2014; 371: 1877–1888.
41. Robert C, Karaszewska B, Schachter J i wsp. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med.* 2015; 372: 30–39.
42. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D i wsp. Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2019; Jun 4.
43. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ i wsp. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19 (5): 603–615.
44. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ i wsp. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19 (10): 1315–1327.
45. Atkins M, Larkin J. Immunotherapy combined or sequenced with targeted therapy in the treatment of solid tumors: current perspectives. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2016; 108 (6): djv 414.
46. Ribas A, Hodi FS, Callahan M i wsp. Hepatotoxicity with combination of vemurafenib and ipilimumab. *N Engl J Med.* 2013; 368 (14): 1365–1366.
47. Ascierto PA, Ferrucci PF, Fisher R i wsp. Dabrafenib, trametinib and pembrolizumab or placebo in BRAF mutant melanoma. *Nature Medicine.* 2019.
48. Sullivan RJ, Hamid O, Gonzalez R i wsp. Atezolizumab plus cobimetinib and vemurafenib in BRAF-mutated melanoma patients. *Nature Medicine.* 2019.
49. Yu C, Liu X, Yang J i wsp. Combination of immunotherapy with targeted therapy: theory and practice in metastatic melanoma. *Front. Immunol.* 2019; 10: 990.

50. Schwartsman G, Taranto P, Glitza I i wsp. Management of metastatic cutaneous melanoma: updates in clinical practice. *Ther Adv Med Oncol*. 2019, 11: 1–16.
51. Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A i wsp. Cutaneous melanoma. *Oncol Clin Pract*. 2019; doi 10.5603/OCP.2018.0055.
52. Sarkisian S, Rearick C, Davar D. Targeted therapy and immunotherapy in the treatment of metastatic cutaneous melanoma hospital physician. *Hematology/Oncology*. 2017.
53. Liskay G, Ascierto PA, Gogas HJ et al. Update on Overall Survival in COLUMBUS: A Randomized Phase 3 Trial of Encorafenib (ENCO) Plus Binimetinib (BINI) vs Vemurafenib (VEM) or ENCO in Patients With BRAF V600-Mutant Melanoma; *J Clin Oncol* 2019; 37 (suppl.; abstr. 9512).