

Personalizowane postępowanie medyczne u pacjentów z czerniakiem (część 2.)

Justyna Gil¹, Izabela Łaczmarska^{1,2}, Maria M. Sasiadek¹, Marcin Ziętek^{3,4}

¹Katedra i Zakład Genetyki, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

²Zakład Diagnostyki Molekularnej Nowotworów, Dolnośląskie Centrum Onkologii, Wrocław

³Zakład Chirurgii Onkologicznej, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

⁴Oddział Chirurgii Onkologicznej, Dolnośląskie Centrum Onkologii, Wrocław

W ostatnich latach obserwuje się dynamiczny wzrost zachorowań na czerniaki, szczególnie u osób młodych oraz w wieku średnim. Dlatego wyleczalność chorych staje się priorytetem również w odniesieniu do czynników ekonomicznych. Czerniaki pod względem zmian genetycznych należą do grupy nowotworów o bardzo dużej heterogenności. Najczęściej stwierdzane zmiany genetyczne dotyczą dwóch ścieżek przekazywania sygnałów, są to: ścieżka aktywowana mitogenami (MAPK) oraz ścieżka sygnałowa kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (PI3K). Identyfikacja charakterystycznych zmian molekularnych w tkance nowotworowej pozwala zoptymalizować i zindywidualizować terapię. Tym samym przyczynia się do ograniczenia skutków ubocznych leczenia oraz poprawy jakości życia chorych. Obecnie standardem postępowania w leczeniu pacjentów z czerniakiem skóry, obok postępowania chirurgicznego i klasycznej – coraz rzadziej stosowanej chemio-/radioterapii – jest wdrażanie leczenia ukierunkowanego na zmiany molekularne w tkance guza oraz immunoterapia, która polega na aktywowaniu układu immunologicznego.

Słowa kluczowe: czerniak, *BRAF*, *NRAS*, terapia celowana

Podstawową metodą leczenia czerniaka jest zabieg chirurgiczny, podczas którego usuwa się guz pierwotny wraz z odpowiednim marginesem tkanek niezmiennych chorobowo. Wielkość marginesu zależy od głębokości nacieku czerniaka. Aby wykryć mikroprzerzuty do układu chłonnego, często dodatkowo wykonuje się biopsję węzła wartowniczego (*sentinel lymph node biopsy* – SLNB). Rutynowo do SLNB kwalifikowani są pacjenci z czerniakiem skóry o zaawansowaniu pT1b–T4b (po wykluczeniu rozsiewu choroby). Jeśli stwierdzi się obecność komórek nowotworowych w węźle chłonnym, do rozważenia pozostaje radykalna limfadenektomia [1]. Ponadto, aby zmniejszyć ryzyko nawrotu choroby, w zaawansowanych przypadkach (stopień III i IV resekcyjny) wdrażane jest leczenie uzupełniające ukierunkowane na zmiany molekularne lub

immunoterapia. Chorzy z chorobą rozsianą leczeni są w podobnym zakresie, ale już paliatywnie.

Leczenie ukierunkowane na zmiany molekularne

BRAF

Przerzutowy czerniak, w którym stwierdza się mutacje genu *BRAF*V600, leczy się w sposób ukierunkowany inhibitorami *BRAF* kompetycyjnymi wobec ATP (*BRAF*): wemurafenibem (rekomendacje FDA od 2011 roku) lub dabrafenibem (rekomendacje FDA od 2013 roku) [2, 3]. Inhibitory *BRAF* prowadzą do regresji nowotworu w około 90% przypadków u chorych z przerzutami i mutacją *BRAF*V600. Czas odpowiedzi jest zróżnicowany i trwa od kilku miesięcy do ponad 1,5 roku [4].

Jak cytować / How to cite:

Gil J, Łaczmarska I, Sasiadek MM, Ziętek M. *Personalised medical management of patients with melanoma (part 2)*. NOWOTWORY J Oncol 2021; 71: 251–254.

Skuteczniejsze od monoterapii BRAFi jest leczenie skojarzone – w raz z selektywnymi inhibitorami MEK. Wyniki badań klinicznych pierwszej linii leczenia trametynibem (Mekinist) w skojarzeniu z dabrafenibem (Tafinlar) (COMBI-v i COMBI-d) wykazały 5-letni okres przeżycia u około 30% pacjentów z przerzutowym lub nieresekcyjnym czerniakiem [5]. Również badania kliniczne pacjentów leczonych w sposób skojarzony, czyli kobimetynibem (Cotellic) z wemurafenibem (Zelboraf) (coBRIM, BRIM-2, BRIM-3, BRIM-7), wykazały wyższą medianę całkowitego przeżycia (*overall survival* – OS) i czasu wolnego od progresji choroby (*progression-free survival* – PFS) w porównaniu z monoterapią BRAFi [6, 7]. Jednak obie te terapie mają skutki uboczne w postaci gorączki czy fotowrażliwości. Natomiast przy kombinacji inhibitorów BRAF/MEK (enkoraftenib + binimetynib) odnotowuje się mniej działań niepożądanych i wysoką skuteczność leczenia (badanie COLUMBUS) [4].

Według polskich rekomendacji u pacjentów z potwierdzoną mutacją *BRAF* zalecana jest – zgodnie z wytycznymi ESMO oraz NCCN – w określonych sytuacjach klinicznych terapia skojarzona inhibitorami BRAF i MEK [1]. Od września 2020 roku w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych” u pacjentów z mutacją, która aktywuje *BRAF* V600, i z przerzutowym lub nieresekcyjnym czerniakiem refundowana jest terapia ukierunkowana molekularnie: enkoraftenib (Braftovi) + binimetynib (Mektovi). Dodatkowo zapisy dotyczące innych połączeń BRAFi z MEKi zostały ujednolicone, co ułatwia lekarzom kwalifikację chorych do odpowiednich terapii.

Pomimo stosowania leczenia kombinowanego dwoma przeciwciałami często u chorych obserwuje się powstawanie mechanizmu oporności, a część z nich w ogóle nie odnosi korzyści z leczenia. Oznacza to, że konieczne są kolejne badania, które mogłyby pomóc w ustaleniu mechanizmów oporności [8].

NRAS

Pomimo wieloletnich badań terapia celowana w postaci bezpośrednich inhibitorów białka NRAS wciąż stanowi poważne wyzwanie, gdyż drobnocząsteczkowa GTPaza jest bardzo trudnym celem dla konwencjonalnych leków [9]. W związku z tym skupiono się na terapii ukierunkowanej na szlaki efektorowe (leżące poniżej) aktywowane przez *NRAS*: MAPK i PI3K jako najlepiej poznane w etiopatogenezie czerniaków. U pacjentów z zaawansowanym czerniakiem i mutacją *NRAS* dotychczas obiecujące wyniki uzyskano dla inhibitora MEK (MEK-162) [10]. Takich wyników nie otrzymano jeszcze dla ścieżki PI3K. Chociaż badania kliniczne nadal trwają (np. NCT03932253), wstępne dane sugerują, że terapie ukierunkowane molekularnie (inhibitory MEK1/2) staną się wkrótce dostępne dla tej podgrupy pacjentów.

KIT

Na razie przeprowadzono kilkanaście badań klinicznych dotyczących podawania różnych drobnocząsteczkowych inhibito-

rów KIT. Imatynib (Glivec) – początkowo stosowany przeciw fuzji BCR-ABL w przewlekłej białaczce szpikowej – okazał się także skutecznym inhibitorem KIT. Najlepszą odpowiedź obserwowano u pacjentów z mutacjami w eksonach 11 i 13 oraz amplifikacją genu.

Kolejnym inhibitorem KIT jest nilotynib (Tasigna), który ma porównywalną lub większą siłę niż imatynib. Dazatynib również wykazuje działanie przeciw mutacjom/amplifikacjom *KIT* i dodatkowo celuje w kinazy z rodziny Src. Sunitynib, który poza blokowaniem *KIT*, hamuje również receptor czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGFR), także został zarejestrowany do leczenia czerniaka [11]. Ponadto terapia ukierunkowana na *KIT* i szlaki leżące poniżej prawdopodobnie może pomagać w kontrolowaniu progresji nowotworu. Wykazano również, że hamowanie *KIT* przyczyniło się do wzmocnienia odpowiedzi immunologicznej. A to zwiększyło efekt przeciwnowotworowy – dzięki aktywacji limfocytów T i klonalnej ekspansji komórek cytotoksycznych, tzw. „naturalnych zabójców” (*natural killers* – NK). Wyniki badań nad terapiami z zastosowaniem inhibitorów KIT wskazują na poprawę stanu ogólnego chorych oraz wydłużenie czasu wolnego od progresji. W pojedynczych przypadkach odnotowano całkowitą remisję choroby. Jednak poprawa dotyczy jedynie części osób poddanych leczeniu. Dlatego konieczne są dalsze badania u pacjentów z mutacjami w genie *KIT* [11].

Immunoterapia

Jedną z cech charakterystycznych dla nowotworów jest ich zdolność ucieczki przed działaniem układu immunologicznego. W piśmiennictwie można znaleźć jednak opisy kilku pacjentów chorych na czerniaka, u których doszło do samoistnej aktywacji układu immunologicznego i autoregresji nowotworu [12]. Zwróciło to uwagę naukowców na potencjalne możliwości dotyczące modulacji układu immunologicznego do walki z nowotworami.

U pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem immunoterapia skierowana jest na inhibicję szlaku złożonego z immunologicznych punktów kontrolnych, które w warunkach fizjologicznych odpowiadają za utrzymanie homeostazy i zapobiegają reakcjom autoimmunologicznym [12].

Pierwszym zatwierdzonym lekiem, który blokuje punkty kontrolne układu immunologicznego, był ipilimumab – przeciwciało monoklonalne przeciw cytotoksycznemu antygenowi (anty-CTLA-4 [*cytotoxic T cell antigen 4*]). CTLA-4 to antygen obecny na powierzchni aktywowanych limfocytów T, który konkuruje z CD28 o wiązanie ligandów CD80 (B 7.1) i CD86 (B 7.2) obecnych na komórkach prezentujących antygen [13]. CD28 jest stale obecny na powierzchni limfocytów T i jako pierwszy wiąże się z CD80 i CD86. To z kolei wywołuje aktywację wewnątrzkomórkową, która prowadzi do przemieszczenia CTLA-4 na powierzchnię limfocytu. CTLA-4 wykazuje większe niż CD28 powinowactwo do ligandów CD80 i CD86. Prowadzi to do wyciszenia/wyhamowania reakcji immuno-

logicznej (ujemne sprzężenie zwrotne) [14]. Zablokowanie CTLA-4 przez ipilimumab nie doprowadza do zahamowania reakcji immunologicznej, a limfocyty T zachowują aktywność do zwalczania komórek nowotworowych. Jednak odpowiedź na leczenie ipilimumabem obserwuje się dopiero po kilku miesiącach, dlatego lek powinien być stosowany u chorych w stanie ogólnym dobrym. Ponadto odpowiedź obserwowana jest tylko u niewielkiego odsetka chorych (około 10%), a reakcje niepożądane pochodzenia immunologicznego (*immune-related adverse effects* – irAEs) są poważne. To m.in.:

- stany zapalne różnych tkanek, najczęściej skóry,
- reakcje przewodu pokarmowego (zapalenie jelit),
- zapalenie wątroby,
- endokrynopatie [15].

Znacznie mniej skutków ubocznych obserwowanych jest w immunoterapii skierowanej na punkt kontrolny programowanej śmierci, który stanowi receptor PD-1 (*programmed cell death protein 1*) obecny na limfocytach T. W warunkach fizjologicznych receptor PD-1 łączy się z ligandami PD-L1 (*programmed death-ligand 1*) i PD-L2 (*programmed death-ligand 2*) obecnymi na różnych komórkach ciała. Dzięki temu nie dochodzi do reakcji autoimmunologicznych [16, 17]. Często na powierzchni komórek nowotworowych stwierdza się nadmierną ekspresję PD-L1, co wiąże się z „ukryciem nowotworu” przed układem immunologicznym. Zablokowanie receptora PD-1 wpływa na zwiększenie aktywności limfocytów T [13].

Aktualnie w immunoterapii zaawansowanego czerniaka stosowane są dwa przeciwciała monoklonalne anty-PD-1: niwolumab oraz pembrolizumab. Zarówno dla niwolumabu jak i pembrolizumabu odnotowano statystycznie istotne wydłużenie czasu całkowitego przeżycia oraz czasu wolnego od progresji choroby u pacjentów z przerzutowym czerniakiem w porównaniu z pacjentami leczonymi ipilimumabem [16, 17]. Co ciekawe, badania retrospektywne wskazują, że pacjenci z mutacją *NRAS* uzyskują większe korzyści z immunoterapii niż pacjenci z innymi zmianami genetycznymi [18, 19]. Prawdopodobnie jest to związane ze zwiększoną ekspresją PD-L1 na powierzchni komórek nowotworowych u pacjentów z mutacją *NRAS*.

Kolejne badania kliniczne wykazały, że podwójna blokada punktów kontrolnych układu immunologicznego, czyli jednoczesne podanie ipilimumabu i niwolumabu, wydłużyła czas wolny od progresji i całkowity czas przeżycia pacjentów w porównaniu z rozłącznie stosowanymi immunoterapiami (badania Checkmate 067 i 069). Dodatkowo w leczeniu ze zredukowaną dawką ipilimumabu + pembrolizumab stwierdzono silne działanie przeciwnowotworowe, trwały odpowiedź, korzystne długoterminowe przeżycie oraz możliwą do opanowania toksyczność (badanie KEYNOTE-029) [20–22].

W Polsce od 1 września 2020 roku refundowany jest nowy schemat terapeutyczny (tzw. *combo*) dla wybranej grupy pacjentów. Umożliwia on jednoczesne podawanie leków niwolumab (Opdivo) + ipilimumab (Yervoy) w lecze-

niu skojarzonym w pierwszej linii terapii przerzutowego lub nieresekcyjnego czerniaka. Natomiast od stycznia 2021 roku w programie lekowym, w ramach leczenia adjuwantowego u pacjentów z czerniakiem w stopniu III resekcyjnym, dostępna jest immunoterapia (pembrolizumab lub niwolumab) oraz skojarzona terapia celowana z użyciem BRAFi + MEKi (dabrafenib + trametynib). Dzięki temu polscy pacjenci zyskali dostęp do najnowocześniejszej formy leczenia, która obniża ryzyko nawrotu choroby o około 20%.

Podsumowanie

Analiza genetyczna zmian somatycznych w czerniakach umożliwiła wprowadzenie personalizowanej terapii przeciw onkogenom i/lub ścieżkom przekazywania sygnałów, które są aktywowane jako wyraz utraty funkcji genów leżących nadrzędnie w danym szlaku. Najbardziej znanym celem terapii jest inhibicja *BRAF* u pacjentów z przerzutami i z mutacją aktywującą *BRAF*. Wykazano, że terapia celowana z użyciem inhibitorów *BRAF* ma ogromny wpływ na naturalny przebieg zaawansowanego czerniaka, co z kolei pociągnęło za sobą rozwój badań nad nowymi terapeutykami ukierunkowanymi, m.in. aktywacją naturalnych mechanizmów obronnych. Aktualnie poszukuje się leków, które zahamują równocześnie pierwotne i wtórne ścieżki aktywacji onkogenów, prowadzące do nabywania oporności w trakcie leczenia.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Justyna Gil

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Katedra i Zakład Genetyki

ul. Marcinkowskiego 1

50-368 Wrocław

e-mail: justyna.gil@umed.wroc.pl

Otrzymano: 24 Mar 2021

Zaakceptowano: 25 Mar 2021

Piśmiennictwo

1. Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Cutaneous melanomas. *Oncol Clin Pract.* 2020; 16(4): 163–182, doi: 10.5603/OCP.2020.0021.
2. Mikula H, Stapleton S, Kohler RH, et al. Design and Development of Fluorescent Vemurafenib Analogs for Imaging. *Theranostics.* 2017; 7(5): 1257–1265, doi: 10.7150/thno.18238, indexed in Pubmed: 28435463.
3. Kosela H, Świtaj T, Rutkowski P. Zastosowanie inhibitorów *BRAF* i *MEK* w terapii zaawansowanego czerniaka. *Onkol Prak Klin.* 2011; 7(5): 246–253.
4. Giunta EF, De Falco V, Napolitano S, et al. Optimal treatment strategy for metastatic melanoma patients harboring mutations. *Ther Adv Med Oncol.* 2020; 12: 1758835920925219, doi: 10.1177/1758835920925219, indexed in Pubmed: 32612709.
5. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med.* 2019; 381(7): 626–636, doi: 10.1056/NEJMoa1904059, indexed in Pubmed: 31166680.
6. Lewis KD, Larkin J, Ribas A, et al. Impact of depth of response on survival in patients treated with cobimetinib ± vemurafenib: pooled analysis of BRIM-2, BRIM-3, BRIM-7 and coBRIM. *Br J Cancer.* 2019; 121(7): 522–528, doi: 10.1038/s41416-019-0546-y, indexed in Pubmed: 31417188.
7. Spagnolo F, Ghiorzo P, Orgiano L, et al. *BRAF*-mutant melanoma: treatment approaches, resistance mechanisms, and diagnostic strategies.

- OncoTargets Ther. 2015; 8: 157–168, doi: 10.2147/OTT.S39096, indexed in Pubmed: 25653539.
8. Kozar I, Margue C, Rothengatter S, et al. Many ways to resistance: How melanoma cells evade targeted therapies. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2019; 1871(2): 313–322, doi: 10.1016/j.bbcan.2019.02.002, indexed in Pubmed: 30776401.
 9. Smalley KSM, McArthur GA. The current state of targeted therapy in melanoma: this time it's personal. *Semin Oncol*. 2012; 39(2): 204–214, doi: 10.1053/j.seminoncol.2012.01.008, indexed in Pubmed: 22484192.
 10. Ascierto P, Schadendorf D, Berking C, et al. MEK162 for patients with advanced melanoma harbouring NRAS or Val600 BRAF mutations: a non-randomised, open-label phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2013; 14(3): 249–256, doi: 10.1016/s1470-2045(13)70024-x.
 11. Pham DD, Guhan S, Tsao H. KIT and Melanoma: Biological Insights and Clinical Implications. *Yonsei Med J*. 2020; 61(7): 562–571, doi: 10.3349/ymj.2020.61.7.562, indexed in Pubmed: 32608199.
 12. Ricci SB, Cerchiari U. Spontaneous regression of malignant tumors: Importance of the immune system and other factors (Review). *Oncol Lett*. 2010; 1(6): 941–945, doi: 10.3892/ol.2010.176, indexed in Pubmed: 22870091.
 13. Isakov N. Cancer immunotherapy by targeting immune checkpoint receptors. *World J Immunol*. 2018; 8(1): 1–11, doi: 10.5411/wji.v8.i1.1.
 14. Chae YK, Arya A, Iams W, et al. Current landscape and future of dual anti-CTLA4 and PD-1/PD-L1 blockade immunotherapy in cancer; lessons learned from clinical trials with melanoma and non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Immunother Cancer*. 2018; 6(1): 39, doi: 10.1186/s40425-018-0349-3, indexed in Pubmed: 29769148.
 15. Callahan MK, Postow MA, Wolchok JD. Immunomodulatory therapy for melanoma: ipilimumab and beyond. *Clin Dermatol*. 2013; 31(2): 191–199, doi: 10.1016/j.clindermatol.2012.08.006, indexed in Pubmed: 23438382.
 16. Sahni S, Valecha G, Sahni A. Role of Anti-PD-1 Antibodies in Advanced Melanoma: The Era of Immunotherapy. *Cureus*. 2018; 10(12): e3700, doi: 10.7759/cureus.3700, indexed in Pubmed: 30788189.
 17. Munhoz RR, Postow MA. Clinical Development of PD-1 in Advanced Melanoma. *Cancer J*. 2018; 24(1): 7–14, doi: 10.1097/PPO.0000000000000299, indexed in Pubmed: 29360722.
 18. Johnson DB, Lovly CM, Flavin M, et al. Impact of NRAS mutations for patients with advanced melanoma treated with immune therapies. *Cancer Immunol Res*. 2015; 3(3): 288–295, doi: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0207, indexed in Pubmed: 25736262.
 19. Rose AAN, Armstrong SM, Hogg D, et al. Biologic subtypes of melanoma predict survival benefit of combination anti-PD1+anti-CTLA4 immune checkpoint inhibitors versus anti-PD1 monotherapy. *J Immunother Cancer*. 2021; 9(1), doi: 10.1136/jitc-2020-001642, indexed in Pubmed: 33483342.
 20. Coit DG, Thompson JA, Albertini MR, et al. Cutaneous melanoma, version 2. *JNCCN*. 2019; 17: 367–402, doi: 10.6004/jnccn.2019.0018.
 21. Simeone E, Ascierto PA. Anti-PD-1 and PD-L1 antibodies in metastatic melanoma. *Melanoma Manag*. 2017; 4(4): 175–178, doi: 10.2217/mmt-2017-0018, indexed in Pubmed: 30190923.
 22. Carlino MS, Menzies AM, Atkinson V, et al. Long-term Follow-up of Standard-Dose Pembrolizumab Plus Reduced-Dose Ipilimumab in Patients with Advanced Melanoma: KEYNOTE-029 Part 1B. *Clin Cancer Res*. 2020; 26(19): 5086–5091, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0177.