

prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Klinika Nowotworów Tkank Miękkich, Kości i Czerniaków

Komentarz

Niniejsze opracowanie zawiera zbiór przypadków klinicznych z polskich ośrodków onkologicznych dokumentujących skuteczność terapii oraz dylematy przy leczeniu pembrolizumabem chorych na zaawansowane czerniaki. Poruszane tematy obejmują, m.in. długotrwałe odpowiedzi na leczenie, sekwencję terapii przy obecności mutacji *BRAF*, aktywność monoterapii anty-PD-1 przy obecności bezobjawowych przerzutów do mózgowia, powikłania leczenia, utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie po zaprzestaniu terapii.

Pembrolizumab jest jednym z dwóch inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego anty-PD-1 dostępnych w naszym kraju w ramach systemu Narodowego Funduszu Zdrowia do leczenia, m.in. zaawansowanego czerniaka. Dostępne dane wykazały dla przeciwciał anty-PD-1 w monoterapii lub w kombinacji z ipilimumabem długotrwałą korzyść kliniczną u części chorych na zaawansowane czerniaki i znaczne odsetki odpowiedzi (sięgające 50%), przy przeżyciach rocznych na poziomie 70–80%. Stosowanie pembrolizumabu wiąże się z odsetkiem przeżyć 2-letnich rzędu 50–60% (mediana przeżyć przekracza 2 lata, odsetek przeżyć 3-letnich wynosi ok. 45%). Toksyczność leczenia jest akceptowalna (ok. 15% w stopniu 3./4), choć najcięższe objawy również dotyczą immunologicznych działań niepożądanych. W badaniach potwierdzono większą skuteczność pembrolizumabu w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego i czasu wolnego od progresji choroby w porównaniu z ipilimumabem w pierwszej linii terapii oraz w porównaniu z chemioterapią po niepowodzeniu wcześniejszej terapii [1–3].

Zaktualizowane wyniki badania KEYNOTE 001 przedstawione na kongresie Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej zawierają obserwacje 5-letnich przeżyć w grupie 655 pacjentów leczonych pembrolizumabem w dawce 2 mg lub 10 mg/kg masy ciała co 2 lub 3 tygodnie [4]. Osiągnięto 34% 5-letnich przeżyć całkowitych (OS) w całej grupie pacjentów leczonych (w tym 23% chorych leczonych w pierwszej linii). Te wyniki potwierdzają na dużej liczbie chorych, że przy monoterapii anty-PD-1 w leczeniu zaawansowanego czerniaka niezależnie od statusu genu *BRAF* możemy się spodziewać 5-letnich OS na poziomie 30–35%. Odsetek 5-letnich OS w grupie dotychczas nieleczonych wyniósł aż 41%. Są to najlepsze ze znanych odległych wyników

5-letnich obserwacji populacji chorych na czerniaka — jest to rezultat prawie 2-krotnie lepszy od immunoterapii ipilimumabem [2]. Z kolei zaprezentowane wyniki badania III fazy KEYNOTE-006 przedstawiają długotrwałe obserwacje terapii chorych na zaawansowanego czerniaka dotychczas nieleczonych lub po jednej linii leczenia (którą nie mogła być immunoterapia anty-CTLA-4 ani anty-PD-1). W populacji leczonej w badaniu 34% chorych otrzymało wcześniej jedną linię leczenia (głównie byli to chorzy po leczeniu terapią celowaną inhibitorami *BRAF* — chorzy z potwierdzoną mutacją *BRAF* stanowili 35% populacji w badaniu). W całej grupie chorych leczonych pembrolizumabem 4 lata przeżyło 41,7% chorych, a z podgrupy pacjentów leczonych w pierwszej linii — 44,3% pacjentów [5].

Bardzo interesujące są również dane dotyczące oceny ryzyka progresji u chorych, którzy zakończyli 2-letni okres leczenia pembrolizumabem. W grupie ponad 100 pacjentów po zakończeniu pełnego 2-letniego okresu leczenia u 82% chorych nadal nie stwierdzono progresji nowotworu. W grupie 104 chorych, którzy ukończyli 2-letni okres leczenia tym lekiem, 102 chorych (98%) nadal żyje, natomiast 9-miesięczny odsetek przeżyć wolnych od progresji choroby wyniósł 91% (czyli u większości kontrola choroby utrzymuje się po przerwaniu aktywnego leczenia) [6]. Na podstawie dostępnych danych literaturowych można w obecnej chwili rozważyć przerwanie immunoterapii przeciwciałami anty-PD1 u chorych, u których po 2 latach leczenia utrzymuje się obiektywna odpowiedź (CR, PR)/korzyść kliniczna.

Nie ma obecnie ostatecznych danych dotyczących optymalnej sekwencji stosowania immunoterapii i leczenia ukierunkowanego molekularnie u chorych na czerniaki z obecnością mutacji *BRAF*, choć aktywność inhibitorów *BRAF* jest zachowana również po immunoterapii, a immunoterapii (anty-PD-1) po leczeniu inhibitorami *BRAF* [7].

Piśmiennictwo

1. Robert C., Schachter J., Long G.V. i wsp. KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372 (26): 2521–2532.
2. Rutkowski P. (red). Nowe terapie w czerniakach. *Via Medica*, Gdańsk 2017.

3. Schachter J., Ribas A., Long G.V. 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.
4. Hamid O., Robert C., Daud A. i wsp. 5-Year Survival Outcomes in Patients With Advanced Melanoma Treated With Pembrolizumab. ASCO Annual Meeting 2018, Abstract 9516.
5. Long G.V., Schachter J., Ribas A. i wsp. 4-Year Survival and Outcomes After Cessation of Pembrolizumab After 2 Years in Patients With Ipilimumab-Naive Advanced Melanoma in KEYNOTE-006. ASCO Annual Meeting 2018, Abstract 9503.
6. Robert C., Ribas A., Hamid O. i wsp. Durable Complete Response After Discontinuation of Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2018; 17: 1668–1676.
7. Rutkowski P., Wysocki P.J., Nasierowska-Guttmejer A. i wsp. Cutaneous melanomas. *Oncol. Clin. Pract.* 2017; 13: 241–258. DOI: 10.5603/OCP.2017.0038.