

Piotr Rutkowski

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

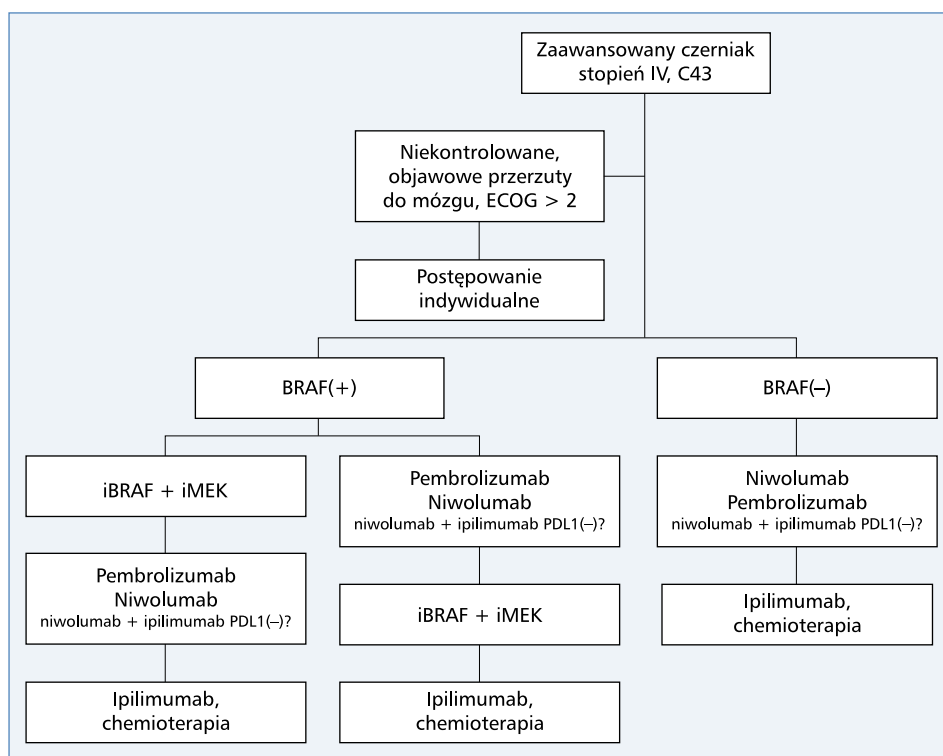
Postępy w leczeniu systemowym czerniaków skóry

Onkol Prakt Klin Edu 2017; 3, supl. D: D1–D4

Przełomowe w leczeniu uogólnionych czerniaków jest ostatnie 5–6 lat, co wiąże się z rozwojem zarówno metod leczenia ukierunkowanego molekularnie, jak i immunoterapii [1]. Nowe terapie wprowadzone do codziennej praktyki klinicznej sprawiły, że obecnie sposób postępowania w przypadku rozpoznania nieresekcyjnego, przerzutowego czerniaka skóry ma niewiele wspólnego z praktyką kliniczną sprzed 5 lat. W ostatnich latach w Europie zarejestrowano wemurafenib, dabrafenib, trametynib, kobimetynib, ipilimumab, niwolumab i pembrolizumab oraz talimogene laherparepvec (T-VEC) [1–4]. W Polsce w ramach programów lekowych dostępnych jest obecnie siedem nowych terapii — wemurafenibem, dabrafenibem, kobimetynibem, trametynibem, ipilimumabem, pembrolizumabem i niwolumabem. Obecnie podstawę leczenia systemowego stanowi immunoterapia i leczenie skojarzone lekami ukierunkowanymi molekularnie. Immunoterapia nieswoista (głównie za pomocą przeciwciał monoklonalnych anti-CTLA4 — ipilimumabu, oraz anti-PD-1 — pembrolizumabu i niwolumabu) doprowadziła do istotnej poprawy wyników leczenia chorych na uogólnione czerniaki. Brak ostatecznych danych dotyczących 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 (anti-PD-1) po leczeniu inhibitorami. Ciężar leczenia zaawansowanych czerniaków z zastosowaniem immunoterapii przesunął się w kierunku leczenia przeciwciałami anti-PD-1 (pembrolizumabem lub niwolumabem), działającymi na punkty kontrolne układu immunologicznego (takie jak

receptor PD-1 i jego ligand PD-L1) i stymulującymi czynność limfocytów T głównie poprzez blokowanie negatywnych cząsteczek sygnałowych dla ich aktywacji, lub wdrożenia leczenia skojarzonego za pomocą przeciwciał anti-CTLA-4 i anti-PD-1 (przy uwzględnieniu większej toksyczności i kosztów tej kombinacji lekowej). Preparaty te wykazały w warunkach klinicznych w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym długotrwałą korzyść kliniczną u części chorych na zaawansowane czerniaki i znaczne odsetki odpowiedzi (sięgające 50%), przy przeżyciach rocznych na poziomie 70–80%, medianie przeżyć przekraczającej 2 lata przy stosowaniu w pierwszej linii terapii oraz mniejszej toksyczności niż przy zastosowaniu ipilimumabu.

Dotychczasowe dane dla dwóch z tych leków — pembrolizumabu i niwolumabu — wskazują na ich podobną aktywność, znacznie większą niż immunoterapia poprzedniej generacji za pomocą przeciwciał anti-CTLA-4 (gdyż ich wpływ na układ immunologiczny zachodzi na głębszym efektorowym stadium). Co więcej, leki te wykazują lepszy profil bezpieczeństwa [5–11]. Nie ma uznanych czynników predykcyjnych, gdyż wartość ekspresji PD-L1 w czerniaku jest wciąż niepewna. Chociaż przy braku stwierdzonej immunohistochemicznie ekspresji PD-L1 odpowiedzi na leczenie anti-PD-1 występują znacznie rzadziej, to jednak wciąż dotyczy pewnego odsetka chorych bez ekspresji PD-L1. Mimo że leczenie przeciwciałami anti-PD-1 wiąże się ze stosunkowo niewielkimi objawami ubocznymi, to wymaga doświadczenia, szczególnie w odniesieniu do specyficznych działań niepożądanych związanych z immunoterapią, podczas której wymagane jest przestrzeganie algorytmów postępowania.



Rycina 1. Zalecany schemat postępowania terapeutycznego u chorych na zaawansowane czerniaki. ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group; iBRAF (*BRAF inhibitors*) — inhibitory BRAF; iMEK (*MEK inhibitors*) — inhibitory MEK

Stosowanie przeciwciał anti-PD-1 oraz leczenia skojarzonego inhibitorami BRAF i MEK jest zalecane zarówno w rekomendacjach europejskich (*European Society for Medical Oncology*), w tym polskich, jak i amerykańskich (*National Comprehensive Cancer Network*) jako standardowa opcja terapeutyczna o potwierdzonej skuteczności w terapii zaawansowanych czerniaków (ryc. 1) [2, 3, 5, 6]. Ipilimumab nie powinien już stanowić wyjściowego rodzaju immunoterapii u chorych na zaawansowane czerniaki, zaś leczenie należy rozpoczynać od przeciwciał anti-PD-1, choć ipilimumab zachowuje aktywność po niepowodzeniu terapii anti-PD-1. Odpowiedź objawowa przy stosowaniu anti-PD-1 jest stosunkowo szybka (występuje w ciągu ok. 9 tygodni), czyli szybciej niż w przypadku ipilimumabu, ale wolniej niż dla leków ukierunkowanych molekularnie. Zarówno dla pembrolizumabu/niwolumabu, jak i terapii skojarzonej inhibitorami BRAF i MEK w grupie chorych na przerzutowe czerniaki z obecnością mutacji *BRAF* mediana czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) według danych z badań klinicznych wynosi obecnie około 2 lat (czyli ok. 4 razy dłużej niż przed 5 laty). Być może najlepsze wyniki osiągnąć będzie można przy zastosowaniu skojarzonej immunoterapii (anti-CTLA-4 i anti-PD-1, na co wskazują wstępne wyniki) lub innych terapii kombinowanych (np. T-VEC + pembrolizumab),

czy nawet skojarzenia inhibitorów BRAF, MEK i przeciwciał anti-PD-1 lub anti-PD-L1. Ostatecznie nie wiadomo, czy należy rozpoczynać w tej grupie leczenie od immunoterapii, czy od leków ukierunkowanych molekularnie, stąd konieczność pozostawienia możliwości decyzji zespołowi leczącemu. W polskich warunkach konieczne jest z reguły zastosowanie inhibitorów BRAF (+ MEK) lub immunoterapii anti-PD-1 i, odpowiednio, na odwrót jednej z tych terapii w drugiej linii po progresji w pierwszej linii (choć wydaje się, że w większości przypadków immunoterapia powinna stanowić wyjściową opcję terapeutyczną, co potwierdzają też prezentowane opisy przypadków). U chorych na przerzutowe czerniaki bez stwierdzonej mutacji *BRAF* opcje terapeutyczne są znacznie bardziej ograniczone, przy czym leczenie przeciwciałami anti-PD-1 stanowi podstawową metodę leczenia pierwszej linii i warto ewentualnie rozważyć zastosowanie terapii anti-CTLA-4 w przypadku progresji podczas terapii przeciwciałami anti-PD-1.

Pembrolizumab (wcześniej zwany MK-3475 lub lambrolizumab) to humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG4 wykazujące swoistość do wiązania się z receptorem PD-1, przez co blokowana jest interakcja pomiędzy receptorem PD-1 i jego ligandami: PDL-1 oraz PD-L2 [7].

W 2016 roku podsumowano odległe wyniki 655 chorych na zaawansowane czerniaki (nieleczonych wcześniej ipilimumabem IPI-N lub po wcześniejszej terapii ipilimumabem IPI-T) poddanych leczeniu pembrolizumabem w ramach badania KEYNOTE-001. Trzyletnie odsetki OS wyniosły 40%, zaś mediana 24,4 miesiąca (odpowiednio 45% i 32,2 miesiąca w grupie leczonej pembrolizumabem w pierwszej linii terapii). Trzyletni odsetek przeżyć wolnych od progresji (PFS, *progression-free survival*) choroby wyniósł 21% w całej grupie chorych i 30% wśród leczonych w pierwszej linii terapii. U części chorych (61), u których doszło do całkowitej odpowiedzi na leczenie (15% całej grupy), odstawiono pembrolizumab; z wyjątkiem 2 pacjentów nie obserwowano progresji choroby. Działania niepożądane w stopniu toksyczności 3./4. dotyczyły 14% chorych (bez zgonów związanych z toksycznością leczenia), 4% chorych zaprzestało trwale leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem leku. U 67% z pierwszych 411 chorych oceniono immunohistochemicznie ekspresję PD-L1 — stwierdzono istotną zależność pomiędzy odsetkiem odpowiedzi obiektywnych (ORR, *objective response rate*) a ekspresją PD-L1 (z niewielkim odsetkiem odpowiedzi < 1% ekspresji PD-L1 na komórkach czerniaka) [8].

W badaniu III fazy KEYNOTE-006 ocenie poddano 834 chorych na zaawansowanego czerniakiem bez wcześniejszego leczenia systemowego, których w sposób losowy przydzielono w stosunku 1:1:1 do terapii pembrolizumabem (w dawce 10 mg/kg mc. co 2 lub co 3 tygodnie albo do terapii ipilimumabem (4 podania w dawce 3 mg/kg mc. co 3 tygodnie). Główne punkty końcowe badania stanowiły PFS i OS. Oszacowany odsetek 6-miesięcznych PFS wyniósł 47,3% dla ramienia z pembrolizumabem stosowanym co 2 tygodnie, 26,4% dla leku stosowanego co 3 tygodnie i 26,5% dla ipilimumabu [współczynnik hazardu (HR, *hazard ratio*) dla progresji choroby 0,58, $p < 0,001$ dla obu schematów leczenia pembrolizumabem w porównaniu z ipilimuma-

bem]. Mediana PFS wyniosła, odpowiednio, 5,5, 4,1 oraz 2,8 miesiąca. Oszacowane odsetki 12-miesięcznych OS wyniosły, odpowiednio, 74,1%, 68,4% oraz 58,2% [HR dla pembrolizumabu podawanego co 2 tygodnie 0,63; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,47–0,83, $p = 0,0005$; HR dla pembrolizumabu podawanego co 3 tygodnie 0,69, 95% CI 0,52–0,90, $p = 0,0036$]. Odsetek odpowiedzi ogółem był większy w grupie chorych otrzymujących pembrolizumab co 2 tygodnie (33,7%) lub co 3 tygodnie (32,9%) w porównaniu z ipilimumabem (11,9%) ($p < 0,001$). Przy medianie trwania obserwacji wynoszącej 7,9 miesiąca odpowiedzi nadal utrzymywały się u 89,4–96,7% pacjentów otrzymujących pembrolizumab. Planowany czas terapii tym lekiem wyniósł 24 miesiące. Korzyść kliniczna pembrolizumabu w porównaniu z ipilimumabem była niezależna od statusu ekspresji PD-L1 i występowania mutacji *BRAF* [9]. Dwuletnie odsetki OS wyniosły 55% dla pembrolizumabu w porównaniu z 43% dla ipilimumabu. Krzywe PFS uległy wypłaszczeniu po około 20 miesiącach terapii, a 2-letnie odsetki PFS wyniosły około 30% dla pembrolizumabu i 14% dla ipilimumabu. Odsetek odpowiedzi dla pembrolizumabu, który stosowano maksymalnie do 2 lat, wyniósł około 37% [10]. Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 33,9 miesiąca 33-miesięczne odsetki OS wyniosły dla ramion z pembrolizumabem 50%, a dla ipilimumabu — 39%, z kolei 33-miesięczne odsetki PFS, odpowiednio, 31% i 14%. W grupie 104 chorych, którzy ukończyli 2-letni okres leczenia pembrolizumabem, 102 (98%) nadal żyje, zaś 9-miesięczny odsetek PFS po zakończeniu terapii pembrolizumabem wyniósł 91% (czyli u większości pacjentów aktywność przeciwnowotworowa utrzymuje się po zaprzestaniu aktywnego leczenia) [11]. Wydaje się, że opcja umożliwiająca zaprzestania terapii po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie jest istotnym zagadnieniem, które w przyszłości należy rozważać w praktyce klinicznej, gdyż z dłuższym przebiegiem leczenia przeciwciałami anty-PD-1 mogą się wiązać specyficzne, skumulowane objawy toksyczności.

Tabela 1. Wyniki leczenia przeciwciałami anty-PD-1 chorych na zaawansowane czerniaki

Wyszczególnienie	Pembrolizumab 10 mg/kg mc., co 2 tygodnie	Pembrolizumab 10 mg/kg mc., co 3 tygodnie	Pembrolizumab 2 mg/kg mc., co 3 tygodnie	Pembrolizumab 10 mg/kg mc., co 3 tygodnie
Autor i rok publikacji	Robert 2014 [8]	Robert 2014 [8]	Robert 2015 [9, 11]	Robert 2015 [9, 11]
n (% I linia)	279 (65,6%)	277 (66,8%)	82	83
%M1c	62,2%	68,2%		
Mutacja <i>BRAF</i> (%)	35,1	35,0	16	24
ORR (%)	37	36	26	26
PFS (mediana w mies.)	5,6	4,1	5,5	3,5
1-roczyzny OS (%)	74,1	68,4		

BD — brak danych; M1c — przerzuty odległe w stopniu M1c; ORR (*overall response rate*) — odsetek odpowiedzi ogółem; PFS (*progression-free survival*) — czas wolny do progresji choroby; OS (*overall survival*) — czas przeżycia całkowitego

Terapia ta powinna być prowadzona w wielospecjalistycznych ośrodkach onkologicznych o odpowiednim doświadczeniu w stosowaniu immunoterapii. Niezbędna jest również właściwa ocena odpowiedzi na leczenie z uwzględnieniem możliwości zjawiska pseudo-progresji.

Podsumowując, pembrolizumab stanowi nową wartościową opcję terapeutyczną u chorych na zaawansowane czerniaki. W tabeli 1 podsumowano wyniki leczenia pembrolizumabem chorych na zaawansowane czerniaki.

Piśmiennictwo

- Rutkowski P (ed). Złośliwe nowotwory skóry. Via Medica, Gdańsk 2014.
- Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Czerniaki skóry — zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w 2016 roku. *Onkol Prakt Klin Edu.* 2015; 1: 37–53.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma v.1. 2017.
- Rutkowski P (ed.). Nowe terapie w czerniakach. Via Medica, Gdańsk 2016.
- Garbe C, Peris K, Hauschild A, et al.; European Dermatology Forum (EDF); European Association of Dermato-Oncology (EADO); European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline — Update 2016. *Eur J Cancer.* 2016; 63: 201–217.
- Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015; 26 (supl. 5): v126–v132.
- Rutkowski P, Ługowska I, Świtaj T. Pembrolizumab. Via Medica, Gdańsk 2015.
- Robert C, Ribas A, Hamid O, et al. Three-year overall survival for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *J Clin Oncol.* 2016; 34 (supl.): abstr. 9503.
- Robert C, Schachter J, Long GV; KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 372: 2521–2532.
- Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: Final overall survival analysis of KEYNOTE-006. *J Clin Oncol.* 2016; 34 (supl.): abstr. 9504.
- Robert C, Long GV, Schachter J, et al. Long-term outcomes in patients (pts) with ipilimumab (ipi)-naive advanced melanoma in the phase 3 KEYNOTE-006 study who completed pembrolizumab (pembro) treatment. *J Clin Oncol.* 2017; 35 (supl.): abstr. 9504.