

Joanna Połowinczak-Przybyłek, Piotr Potemski

Uniwersytet Medyczny w Łodzi; Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi

Leczenie chorych na zaawansowanego czerniaka z mutacją V600 genu *BRAF*

Treatment of patients with advanced melanoma harboring the *BRAF* V600 mutation

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Połowinczak-Przybyłek J, Potemski P. Treatment of patients with advanced melanoma harboring the *BRAF* V600 mutation. *Oncol Clin Pract* 2018; 14: 48–52. DOI: 10.5603/OCP.2018.0003.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Joanna Połowinczak-Przybyłek
 Uniwersytet Medyczny w Łodzi
 Wojewódzkie Wielospecjalistyczne
 Centrum Onkologii i Traumatologii
 im. M. Kopernika w Łodzi
 e-mail: jpolowinczak@o2.pl

STRESZCZENIE

Postęp, jaki dokonał się w ciągu ostatnich kilku lat w leczeniu chorych na czerniaka z mutacjami V600 genu *BRAF*, wynika z wprowadzenia leków ukierunkowanych molekularnie i nowoczesnej immunoterapii. Niestety w chwili obecnej nie dysponujemy danymi pochodzącymi z badania z randomizacją, określającymi optymalną sekwencję stosowania leków anti-*BRAF*/anti-MEK i immunoterapii u chorych *BRAF*(+). W niniejszej pracy omówiono najważniejsze przeprowadzone dotychczas badania kliniczne, których wyniki mogą być pomocne w wyborze leczenia systemowego pacjentów z nieoperacyjnym lub uogólnionym czerniakiem i mutacją V600 *BRAF*. Analiza formalna wskazuje, że leczenie ukierunkowane molekularnie jest metodą z wyboru w 1. linii u chorych na zaawansowanego czerniaka z cechą *BRAF*(+), ponieważ wartość leków anti-*BRAF*/anti-MEK została w tej populacji potwierdzona zgodnymi wynikami trzech badań 3. fazy. Naukowe uzasadnienia skuteczności immunoterapii w zaawansowanym czerniaku *BRAF*(+) są natomiast znacznie słabsze. Jednak obie metody istotnie poprawiły rokowanie i u części chorych z cechą *BRAF*(+) prowadzą do długoletniego przeżycia. Obecnie prowadzone są badania, których wyniki być może niebawem jednoznacznie rozstrzygną tę kwestię.

Słowa kluczowe: przerzutowy czerniak, mutacja *BRAF*, inhibitory *BRAF*, immunoterapia

ABSTRACT

The advances in the treatment of melanoma patients with V600 mutations in the *BRAF* gene over the past few years result from the introduction of targeted drugs and modern immunotherapy. Unfortunately, at the moment there is a lack of data from a randomised clinical trial that determines the optimal sequence of anti-*BRAF*/anti-MEK drugs and immunotherapy in *BRAF*(+) patients. This paper discusses the most important clinical trials performed so far, the results of which may be helpful in the selection of systemic treatment in patients with inoperable or generalised melanoma harbouring *BRAF* V600 mutation. Formal analysis indicates that molecularly targeted treatment is the method of choice in the first-line setting in patients with advanced *BRAF*(+) melanoma because the value of anti-*BRAF*/anti-MEK drugs in this population was confirmed by consistent results of three phase 3 studies. Conversely, evidence for the effectiveness of immunotherapy in advanced *BRAF*(+) melanoma are much weaker. However, both methods significantly improved the prognosis, and in some patients with *BRAF* gene mutation they led to long-term survival. Currently, the research is ongoing, and the results may resolve this issue.

Key words: metastatic melanoma, *BRAF* mutation, *BRAF* inhibitors, immunotherapy

Copyright © 2018 Via Medica
 ISSN 2450-1646

Wstęp

Przez wiele lat efekty leczenia chorych na zaawansowanego czerniaka były niezadowalające. Mediana czasu przeżycia wynosiła zaledwie 6 miesięcy, a jedynie

około 25% chorych przeżywało rok pomimo stosowania chemioterapii. Istotna zmiana dokonała się w ciągu ostatnich 5 lat, kiedy zarejestrowano kilka nowych leków, które pozwoliły na znaczącą poprawę rokowania. Postęp dotyczy również chorych na czerniaka z mutacją V600

Tabela 1. Wyniki leczenia skojarzonego anty-BRAF/anty-MEK w grupach eksperymentalnych badań 3. fazy [3–6]

Wskaźnik	coBRIM	COMBI-d	COMBI-v
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (%)	70	69	64
Mediana PFS (miesiące)	12,3	11	12,6
Mediana OS (miesiące)	22,3	25,1	25,6

PFS (*progression-free survival*) — czas przeżycia wolny od progresji; OS (*overall survival*) — przeżycie całkowite

BRAF, wiążącą się z krótszym czasem przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*), i wynika z wprowadzenia leków ukierunkowanych molekularnie oraz nowoczesnej immunoterapii [1, 2].

Terapia ukierunkowana molekularnie anty-BRAF

Odkrycie znaczenia mutacji aktywujących V600 *BRAF*, występujących u około 50% chorych na zaawansowanego czerniaka, a także związanej z nimi aktywacji szlaku MAPK (RAS/RAF/MEK/ERK), pozwoliło na opracowanie drobnocząsteczkowych inhibitorów kinazy serynowo-treoninowej *BRAF*, którymi są dabrafenib i wemurafenib [1, 3]. Mimo dużej aktywności przeciwnowotworowej, mierzonej odsetkiem odpowiedzi obiektywnych, w trakcie stosowania obu leków stosunkowo szybko rozwijała się oporność, związana — między innymi — z reaktywacją szlaku MAPK. Wystąpienie oporności ograniczało skuteczność leczenia, a mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) nie przekraczała 6–7 miesięcy. Dopiero połączenie inhibitora *BRAF* z lekiem anty-MEK (kobimetynib lub trametynib) przyniosło dalszą poprawę wyników leczenia — uzyskano zwiększenie odsetka odpowiedzi obiektywnych (o 14–20 punktów procentowych), mediany PFS (o około 2–5 miesięcy) i mediany OS (o około 5–8 miesięcy) oraz zmniejszenie częstości występowania nowotworów skóry indukowanych leczeniem anty-BRAF [1, 3–6].

Wszystkie trzy badania oceniające zastosowanie inhibitora *BRAF* z inhibitorem MEK u wcześniej nieleczonych systemowo chorych *BRAF*(+): coBRIM (porównujące zastosowanie kobimetynibu i wemurafenibu z wemurafenibem) [4]; COMBI-d (porównujące zastosowanie dabrafenibu i trametynibu z samym dabrafenibem) [5] oraz COMBI-v (porównujące zastosowanie dabrafenibu i trametynibu z wemurafenibem) [6] potwierdziły przewagę terapii anty-BRAF i anty-MEK nad monoterapią anty-BRAF (tab. 1). Nieco mniejsza wartość mediany OS stwierdzona w badaniu coBRIM może być związana z większym odsetkiem (44% vs. 34–36%) chorych z wyjściowo podwyższoną aktywnością dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*), która jest silnym niekorzystnym czynnikiem prognostycznym w za-

awansowanym czerniaku. Mimo braku bezpośredniego porównania obu łączonych terapii (dabrafenib z trametynibem oraz kobimetynib z wemurafenibem) spójność wyników i analiza pośrednia wskazują na porównywalną aktywność i efektywność obu schematów leczenia [3–6].

Immunoterapia

Podstawową rolę w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka odgrywa obecnie także immunoterapia skierowana na punkty kontroli układu immunologicznego. Ipilimumab był pierwszym przeciwciałem, które łącząc się z antygenem CTLA-4 (*cytotoxic T cell antigen 4*), nasilało odpowiedź przeciwnowotworową zależną od limfocytów T i przyniosło wydłużenie czasu przeżycia chorych na czerniaka. W badaniu porównującym zastosowanie ipilimumabu w połączeniu z dakarbazyną do zastosowania dakarbazyny z placebo u wcześniej nieleczonych chorych z zaawansowanym czerniakiem mediana OS wyniosła — odpowiednio — 11,2 vs. 9,1 miesiąca, a odsetek 3-letnich przeżyć osiągnął — odpowiednio — 20,8% vs. 12,2% [7].

Wyraźnie mniejszą toksyczność i większą skuteczność zaobserwowano po zastosowaniu leków ukierunkowanych na blokadę receptora PD-1 (*programmed death-1*) i jego ligandu PD-L1. Podstawowymi badaniami dotyczącymi zastosowania niwolumabu (przeciwciało monoklonalne anty-PD-1) były CheckMate 037 [8, 9], CheckMate 066 [10] oraz CheckMate 067 [11, 12], a w przypadku pembrolizumabu badaniem kluczowym było Keynote 006 [13, 14].

Badanie CheckMate 037 dotyczyło chorych z mutacją (22%) lub bez mutacji *BRAF*, którzy wcześniej otrzymywali ipilimumab (w przypadku osób *BRAF*(+) — także lek anty-BRAF). Chorzy otrzymywali niwolumab lub chemioterapię z wykorzystaniem dakarbazyny lub karboplatyny i paklitakselu (wybór badacza). Nie wykazano różnicy w zakresie OS (mediany — 15,7 vs. 14,4 mies.) i PFS (mediany — 3,1 vs. 3,7 mies.), co mogło być spowodowane niewielkimi różnicami w charakterystyce grup badanych — nieco więcej chorych (20% vs. 14%) w grupie eksperymentalnej miało przerzuty w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), u pacjentów z tej grupy częściej stwierdzano też podwyższoną aktywność LDH (52% vs. 38%) — oraz, przede wszystkim, sposobem

dalszego leczenia (późniejsza terapia anty-PD-1 — 11% vs. 41%). W przypadku stosowania niwolumabu znacząco większe były natomiast odsetek odpowiedzi oraz mediana czasu jej trwania — odpowiednio 27% vs. 10% oraz 32 vs. 13 miesięcy [1, 8, 9].

Następne dwa badania dotyczyły stosowania niwolumabu u chorych z nieresekcyjnym lub uogólnionym czerniakiem, którzy nie byli wcześniej leczeni. W badaniu CheckMate 066 komparatorem była dakarbazyna, a pierwszorzędnym punktem końcowym OS. W badaniu nie uczestniczyli chorzy z mutacją *BRAF* oraz — podobnie jak w badaniu CheckMate 037 — z objawowymi przerzutami w OUN. Podobnie jak w poprzednim badaniu, odsetek odpowiedzi na leczenie niwolumabem był wyższy niż w przypadku chemioterapii (40% vs. 13,9%). Dodatkowo, istotnie większe były mediana PFS (5,1 vs. 2,2 mies.) i odsetek chorych, którzy przeżyli rok (72,9% vs. 42,1%; zmniejszenie ryzyka zgonu o 58%). W momencie publikacji wyników badania w grupie leczonej niwolumabem nie osiągnięto OS, a w grupie kontrolnej wynosiło ono 10,8 miesiąca [10].

Badaniem, do którego włączano pacjentów *BRAF*(+) (32% populacji badanej), było CheckMate 067, w którym pierwszorzędnymi punktami końcowymi były PFS i OS. W badaniu tym wcześniej nieleczeni chorzy z nieresekcyjnym czerniakiem w III lub IV stopniu zaawansowania otrzymywali niwolumab w monoterapii, niwolumab w połączeniu z ipilimumabem lub ipilimumab w monoterapii. Mediana PFS w poszczególnych grupach wyniosła — odpowiednio — 11,5 vs. 6,9 vs. 2,9 miesiąca. Po minimum 36 miesiącach obserwacji nie osiągnięto mediany OS u osób otrzymujących niwolumab w połączeniu z ipilimumabem, a dla chorych poddawanych monoterapii mediana OS wyniosła 37,6 miesiąca w przypadku niwolumabu i 19,9 miesiąca dla ipilimumabu. Trzyletnie przeżycia dotyczyły 58% chorych w pierwszej grupie, 52% w drugiej i 34% w trzeciej [11, 12].

W badaniu Keynote 006 porównano pembrolizumab i ipilimumab u chorych na nieoperacyjnego lub uogólnionego czerniaka, którzy wcześniej nie byli leczeni systemowo lub otrzymali jedną linię leczenia. Mutacja *BRAF* występowała u 35% pacjentów leczonych pembrolizumabem, przy czym połowa z nich otrzymywała wcześniejsze leczenie anty-BRAF/anty-MEK. Pierwszorzędnymi punktami końcowymi były PFS i OS. W czasie 23-miesięcznej obserwacji nie osiągnięto mediany OS u chorych leczonych pembrolizumabem (dla ipilimumabu wyniosła ona 16 mies.), a odsetek 2-letnich przeżyć u pacjentów leczonych pembrolizumabem wyniósł 55% [13, 14].

We wszystkich przytoczonych badaniach niwolumab i pembrolizumab stosowane w monoterapii dawały mniejsze odsetki obiektywnych odpowiedzi (31–44%) i nieco mniejszą medianę PFS (ok. 5–7 mies.) w porównaniu z leczeniem anty-BRAF/anty-MEK [1]. Część chorych odnosiła jednak długotrwałą korzyść kliniczną. Trzyletnie przeżycia dotyczyły 52% chorych leczonych

niwolumabem w badaniu Checkmate 067, a 24-miesięczne — 55% leczonych pembrolizumabem w badaniu Keynote 006 [12, 14]. Czas od rozpoczęcia terapii do uzyskania odpowiedzi na leczenie był dłuższy niż w przypadku stosowania leczenia anty-BRAF/anty-MEK. Dla niwolumabu wahał się w różnych badaniach od 1,2 miesiąca do nawet 12,5 miesiąca (mediana około 2,2–2,78 mies.) [9, 11]. Połączenie niwolumabu z ipilimumabem przyniosło dalszą poprawę wyników w odniesieniu do PFS (mediana 11,5 mies.) i odsetka obiektywnych odpowiedzi (58%), zbliżając je do wyników uzyskiwanych poprzez zastosowanie terapii anty-BRAF/anty-MEK, choć kosztem istotnie wyższej toksyczności niż monoterapia anty-PD-1. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie łączone była porównywalna (2,8 mies.), a czas ten mieścił się w zakresie 1,1–11,6 miesiąca [11].

W badaniu Checkmate 037 odsetek odpowiedzi na niwolumab u chorych *BRAF*(+) był mniejszy niż u chorych *BRAF*(-) (23% vs. 34%) [8]. Również w badaniu Checkmate 067 odsetek PFS po 3 latach leczenia niwolumabem był mniejszy (22% vs. 36%), podobnie jak mediana PFS (5,6 vs. 7,9 mies.), u chorych *BRAF*(+) w porównaniu z chorymi *BRAF*(-). Natomiast w przypadku połączenia niwolumabu z ipilimumabem mediany PFS miały podobną wartość (odpowiednio — 11,7 vs. 11,2 mies.), a odsetek całkowitych przeżyć po 3 latach był nawet nieco większy w grupie *BRAF*(+) (68% vs. 53%), co mogłoby sugerować, że monoterapia anty-PD-1 u chorych *BRAF*(+) jest postępowaniem mniej skutecznym niż skojarzenie niwolumabu z ipilimumabem [12].

O ile u wcześniej nieleczonych pacjentów z nieoperacyjnym lub uogólnionym czerniakiem i brakiem mutacji aktywującej *BRAF* V600 leczeniem z wyboru jest immunoterapia, to w przypadku chorych z mutacją genu *BRAF* V600 poza immunoterapią dysponujemy — przede wszystkim — leczeniem celowanym anty-BRAF/anty-MEK cechującym się skutecznością potwierdzoną wynikami badań 3. fazy przeprowadzonych właśnie w tej grupie.

Wybór sekwencji terapii

Bardzo istotne zagadnienia stanowią sekwencja stosowania leków anty-BRAF/anty-MEK lub immunoterapii i wyodrębnienie grup chorych, u których rozpoczęcie określonego leczenia przyniosłoby większą korzyść kliniczną. Niestety nie znamy odpowiedzi na pytanie o optymalną sekwencję leczenia chorych *BRAF*(+). Brak jest danych pochodzących z badania z randomizacją, które bezpośrednio porównywałoby terapię ukierunkowaną molekularnie i immunoterapię u wcześniej nieleczonych osób lub ustalało najlepszą sekwencję stosowanych rodzajów leczenia. Większość badań dotyczących immunoterapii dotyczyła populacji mieszanej, w której chorzy *BRAF*(+) stanowili nie

więcej niż 35% [13], lub — jak w badaniu Checkmate 066 — obecność mutacji genu *BRAF* była czynnikiem wykluczającym [10]. Dodatkowo, o ile badania dotyczące terapii anty-*BRAF*/anty-*MEK* przeprowadzane były w populacji chorych wcześniej nieleczonych, to badania z immunoterapią obejmowały osoby otrzymujące 1. linię leczenia lub wcześniej poddawane immunoterapii bądź leczeniu anty-*BRAF*. Czasem wcześniejsze zastosowanie leczenia anty-*BRAF*/anty-*MEK* było obligatoryjne.

Wyżej wymienione okoliczności powodują, że populacje osób biorących udział w badaniach są zróżnicowane i na podstawie uzyskanych wyników trudno wnioskować o przewadze jednej z metod lub optymalnej sekwencji leczenia. Niewątpliwie, formalny stopień wiarygodności dowodów naukowych przemawia za zastosowaniem terapii anty-*BRAF*/anty-*MEK*.

Opublikowano wyniki kilku retrospektywnych analiz, które w większości dotyczyły małych grup (liczących 34, 25, 274 osoby), próbujących określić optymalną sekwencję leczenia chorych *BRAF*(+). Należy podkreślić, że poważnym mankamentem wspomnianych analiz jest prawdopodobny i trudny do kontrolowania błąd wynikający z selekcji pacjentów — ze względu na większą bezpośrednią aktywność leków anty-*BRAF* chorzy z cechą *BRAF*(+) kwalifikowani do immunoterapii zamiast leczenia anty-*BRAF* mogli się cechować lepszym rokowaniem wynikającym z mniej gwałtownego postępu i mniejszej objętości nowotworu lub rzadszego zajęcia krytycznych narządów wewnętrznych. Wnioski płynące z tych obserwacji wskazywały, że w przypadku zastosowania w 1. linii leczenia anty-*BRAF* większa liczba chorych nie otrzymywała lub nie była w stanie ukończyć zaplanowanej terapii 2. linii ze względu na szybką progresję choroby. Mimo to ocenione w jednym z tych badań odsetki przeżyć 1- i 2-letnich nie różniły się istotnie i wynosiły — odpowiednio — 80% vs. 89% oraz 67% vs. 51% ($p = 0,97$) dla terapii celowanej, a następnie immunoterapii i dla sekwencji odwrotnej. Jednak obserwacje te pochodzą sprzed okresu terapii anty-PD-1 oraz leczenia anty-*MEK* [15–17].

Nieco bardziej aktualne, bo oceniające immunoterapię z użyciem leków anty-PD-1, badanie retrospektywne sugeruje lepsze wyniki w przypadku wcześniejszego zastosowania immunoterapii. Jednym z wniosków była obserwacja, że chorzy z dłuższym czasem odpowiedzi na leczenie anty-*BRAF* (> 6 mies.) odnosili również większą korzyść z leczenia anty-PD-1 w 2. linii w porównaniu z osobami, u których progresja wystąpiła w czasie krótszym niż pierwsze 6 miesięcy leczenia (34% vs. 15%; $p = 0,04$) [18].

Wśród argumentów uzasadniających wyższość immunoterapii w 1. linii leczenia pojawiają się informacje o długotrwałych odpowiedziach u części osób poddawanych immunoterapii w porównaniu z pojawiającą się dość szybko opornością na terapię anty-*BRAF*/anty-*MEK* (mediana PFS około 12 mies.). Jednak długotrwałe od-

powiedzi obserwowane są również w przypadku terapii anty-*BRAF*/anty-*MEK*. W opublikowanej po 36 miesiącach obserwacji analizie wyników badania COMBI-d 19% chorych w ramieniu łączonym wciąż było skutecznie leczonych [1, 3, 5]. W porównaniu z leczeniem ukierunkowanym immunoterapia charakteryzuje się natomiast w badaniach 3. fazy mniejszym odsetkiem odpowiedzi obiektywnych — od około 30% (monoterapia) do około 60% (przy łącznym stosowaniu niwolumabu lub pembrolizumabu i ipilimumabu) w porównaniu z około 70% dla leków anty-*BRAF*/anty-*MEK*. Mediany PFS osiągnęte w trakcie immunoterapii (4–7 mies. dla monoterapii i 11,5 mies. przy łącznym stosowaniu niwolumabu i ipilimumabu) także wydają się nieco mniejsze niż w przypadku terapii anty-*BRAF*/anty-*MEK* (11–12 mies.). Jednak zarówno jedna, jak i druga strategia leczenia daje części chorych długotrwałe przeżycia i — przy pośrednim porównaniu — podobną medianę OS [1, 4–14].

Informacją, która mogłaby w jakimś stopniu pomóc w wyciągnięciu wniosków dotyczących właściwej sekwencji leczenia, mogłoby być porównanie odsetka obiektywnych odpowiedzi uzyskiwanych w leczeniu 2. linii. W dwóch przytoczonych wcześniej badaniach obserwacyjnych stwierdzono, że wcześniejsza immunoterapia nie miała wpływu na odsetek odpowiedzi uzyskiwanych dzięki terapii anty-*BRAF* [16, 17]. W odniesieniu do zastosowania immunoterapii po leczeniu anty-*BRAF* w jednym badaniu retrospektywnym stwierdzono więcej odpowiedzi w porównaniu z immunoterapią stosowaną w 1. linii [17]. Natomiast w połączonej analizie wyników leczenia niwolumabem chorych *BRAF*(+) i *BRAF*(-) stwierdzono, że wcześniejsze zastosowanie leków anty-*BRAF* oraz ipilimumabu nie wpływało na uzyskiwany odsetek odpowiedzi, a czas trwania odpowiedzi był podobny w obu grupach [1, 19]. Z kolei wyniki badania Keynote 006 z pembrolizumabem sugerują, że wyniki immunoterapii mogą być gorsze u chorych wcześniej otrzymujących leczenie anty-*BRAF*/anty-*MEK* — odsetek odpowiedzi na immunoterapię w populacji *BRAF*(+) wyniósł 41% u osób wcześniej nieleczonych w porównaniu z 22% u wcześniej otrzymujących leczenie anty-*BRAF* [1, 13, 14]. Podobne wyniki odnotowano w badaniu 2. fazy u chorych z przerzutami w OUN wcześniej niepoddawanych immunoterapii. Odsetek uzyskiwanych odpowiedzi na łączne leczenie niwolumabem i ipilimumabem wynosił w populacji wcześniej nieleczonej 50%, natomiast u chorych poddanych wcześniej terapii anty-*BRAF* osiągnął zaledwie 16%. Niewątpliwie przedstawione dane — częściowo rozbieżne — nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych i wiarygodnych wniosków [20].

Czas do uzyskania odpowiedzi na immunoterapię jednym lekiem wahał się w różnych badaniach od 1,2 miesiąca do nawet 12,5 miesiąca z medianą wynoszącą 8–12 tygodni [9, 11, 19]. Z tego względu oraz wobec faktu,

że do niektórych badań z immunoterapią kwalifikowani byli jedynie chorzy bezobjawowi lub skąpoobjawowi i bez przerzutów w OUN, terapia anty-BRAF/anty-MEK z uwagi na szybko uzyskiwaną odpowiedź (mediana ok. 6 tyg. dla monoterapii anty-BRAF), niekiedy nawet w ciągu kilku dni od rozpoczęcia leczenia, była często preferowana u chorych z nasilonymi objawami, z podwyższoną wyjściowo aktywnością LDH lub przerzutami w narządach o krytycznym znaczeniu [4–6]. Jednak intuicyjne przekonanie o zasadności stosowania w 1. linii immunoterapii u chorych bez istotnych objawów, z prawidłową aktywnością LDH i małą objętością zmian nowotworowych, natomiast wykorzystywania terapii anty-BRAF u osób z większą liczbą ognisk choroby, towarzyszącymi jej objawami i dużą aktywnością LDH wydaje się nie mieć wystarczających podstaw. Po pierwsze, w badaniach z zastosowaniem terapii anty-BRAF/anty-MEK w podgrupach chorych z wyjściowo prawidłową aktywnością LDH uzyskano bardzo dobre wyniki — co najmniej 3 lata żyło 48–56% chorych, a w grupie osób mających także przerzuty w mniej niż 3 lokalizacjach — nawet około 66% [1, 4–6]. Po drugie, wyniki badania Checkmate 067 wskazały, że połączenie niwolumabu z ipilimumabem jest skuteczne również w przypadku chorych z podwyższoną aktywnością LDH oraz większym zaawansowaniem choroby i może dawać efekt terapeutyczny obserwowany już nawet po około miesiącu od rozpoczęcia leczenia. Odsetek 3-letnich przeżyć u osób z podwyższoną aktywnością LDH poddawanych leczeniu anty-BRAF wynosił 20–25%, a w przypadku immunoterapii niwolumabem z ipilimumabem (gdy stężenie LDH przekraczało ponad 2-krotnie górną granicę normy) osiągnął 31% [11, 12].

Chociaż obecność PD-L1 do niedawna wydawała się naturalnym markerem predykcyjnym odpowiedzi na terapię anty-PD-1/PD-L1, korzyści z leczenia zaobserwowano także u osób bez ekspresji PD-L1, co sprawia, że wymieniony biomarker nie jest przydatny w praktyce klinicznej do lepszego wybierania chorych. Dotychczas nie udało się również wyodrębnić dodatkowych biomarkerów pozwalających skuteczniej wyselekcjonować grupę odnoszącą korzyści z leczenia anty-BRAF/anty-MEK [1].

Częstość występowania działań niepożądanych 3.–4. stopnia była istotnie mniejsza w przypadku immunoterapii jednym lekiem (ipilimumab — 10–15%, niwolumab — 12%, pembrolizumab — 12%) niż w przypadku terapii skojarzonej anty-BRAF/anty-MEK (48–60%) [1, 3–14]. Choć w przypadku stosowania immunoterapii zaobserwowano także zagrażające życiu powikłania (np. zapalenie płuc lub jelit), to w większości miały one charakter odwracalny lub poddawały się leczeniu glikokortykosteroidami. Jednak immunoterapia skojarzona (niwolumab z ipilimumabem) charakteryzowała się już podobną częstością występowania działań niepożądanych jak terapia ukierunkowana molekularnie (59%) i dodatkowo wyższym odsetkiem chorych, u których przerwano leczenie z powodu toksyczności (39% vs. 11–16%) [11, 12].

Podsumowanie

Formalna analiza wyników badań klinicznych wskazuje na terapię ukierunkowaną molekularnie jako metodę z wyboru w 1. linii u chorych na zaawansowanego czerniaka *BRAF*(+), ponieważ wartość leków anty-BRAF/anty-MEK została w tej populacji potwierdzona zgodnymi wynikami badań 3. fazy. W odniesieniu do immunoterapii istnieją natomiast dużo mniej formalne dowody na jej skuteczność w tej grupie chorych. Chorzy *BRAF*(+) stanowili mniejszość w badaniach z immunoterapią, a komparatorem nie były leki anty-BRAF/anty-MEK. Jednak zarówno terapia celowana, jak i immunoterapia istotnie poprawiły rokowanie i u części chorych *BRAF*(+) przyniosły długoletnie przeżycia.

Zagadnienie optymalnego wyboru leczenia chorych z nieoperacyjnym lub rozsianym czerniakiem i mutacją *BRAF* V600 wciąż pozostaje do pewnego stopnia nierozstrzygnięte. Obecnie prowadzone są badania mające wskazać optymalną sekwencję terapii u pacjentów *BRAF*(+): leczenie anty-BRAF/anty-MEK, a następnie — po progresji — immunoterapia lub odwrotnie, a także oceniające skojarzenie terapii anty-PD1 oraz anty-BRAF/anty-MEK. Jednym z nich jest badanie 3. fazy NCT02224781, prowadzone przez Narodowy Instytut Nowotworów w USA. Jego pierwszorzędownym punktem końcowym jest określenie u wcześniej nieleczonych systemowo chorych z nieresekcyjnym czerniakiem w stadium zaawansowania III lub IV i mutacją genu *BRAF*, która sekwencja leczenia (anty-BRAF/anty-MEK i następnie po progresji ipilimumab z niwolumabem lub też odwrotnie) da większy odsetek przeżyć 2-letnich. Dodatkowo planowana jest ocena odsetka odpowiedzi, PFS oraz tolerancji leczenia [21]. Podobne badania dotyczą sekwencyjnego zastosowania immunoterapii i leczenia ukierunkowanego z wykorzystaniem innych, jeszcze niezarejestrowanych, leków anty-BRAF/anty-MEK (np. badanie 2. fazy SECOMBIT) [22]. Należy mieć nadzieję, że wyniki wspomnianych analiz jednoznacznie rozstrzygną kwestię optymalnej kolejności leczenia chorych z nieresekcyjnym czerniakiem w stadium zaawansowania III lub IV i mutacją genu *BRAF*.

Piśmiennictwo

1. Queirolo P, Spagnolo F. BRAF plus MEK-targeted drugs: a new standard of treatment for BRAF-mutant advanced melanoma. *Cancer Metastasis Rev.* 2017; 36(1): 35–42, doi: 10.1007/s10555-017-9660-6, indexed in Pubmed: 28299583.
2. Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2011; 29(10): 1239–1246, doi: 10.1200/JCO.2010.32.4327, indexed in Pubmed: 21343559.
3. Daud A, Gill J, Kamra S, et al. Indirect treatment comparison of dabrafenib plus trametinib versus vemurafenib plus cobimetinib in previously untreated metastatic melanoma patients. *J Hematol Oncol.* 2017; 10(1): 3, doi: 10.1186/s13045-016-0369-8, indexed in Pubmed: 28052762.
4. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase

- 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(9): 1248–1260, doi: 10.1016/S1470-2045(16)30122-X, indexed in Pubmed: 27480103.
5. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, et al. 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, doi: 10.1093/annonc/mdx176, indexed in Pubmed: 28475671.
6. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med.* 2015; 372(1): 30–39, doi: 10.1056/NEJMoa1412690, indexed in Pubmed: 25399551.
7. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2011; 364(26): 2517–2526, doi: 10.1056/NEJMoa1104621, indexed in Pubmed: 21639810.
8. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. 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, doi: 10.1016/S1470-2045(15)70076-8, indexed in Pubmed: 25795410.
9. Larkin J, Minor D, D'Angelo S, et al. Overall Survival in Patients With Advanced Melanoma Who Received Nivolumab Versus Investigator's Choice Chemotherapy in CheckMate 037: A Randomized, Controlled, Open-Label Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2017 [Epub ahead of print]: JCO2016718023, doi: 10.1200/JCO.2016.71.8023, indexed in Pubmed: 28671856.
10. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015; 372(4): 320–330, doi: 10.1056/NEJMoa1412082, indexed in Pubmed: 25399552.
11. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 373: 23–34.
12. Wolchok J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine.* 2017; 377(14): 1345–1356, doi: 10.1056/nejmoa1709684.
13. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 372(26): 2521–2532, doi: 10.1056/NEJMoa1503093, indexed in Pubmed: 25891173.
14. Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. 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, doi: 10.1016/S0140-6736(17)31601-X, indexed in Pubmed: 28822576.
15. Ascierto PA, Simeone E, Giannarelli D, et al. Sequencing of BRAF inhibitors and ipilimumab in patients with metastatic melanoma: a possible algorithm for clinical use. *J Transl Med.* 2012; 10: 107, doi: 10.1186/1479-5876-10-107, indexed in Pubmed: 22640478.
16. Ackerman A, Klein O, McDermott DF, et al. Outcomes of patients with metastatic melanoma treated with immunotherapy prior to or after BRAF inhibitors. *Cancer.* 2014; 120(11): 1695–1701, doi: 10.1002/cncr.28620, indexed in Pubmed: 24577748.
17. Aya F, Fernandez-Martinez A, Gaba L, et al. Sequential treatment with immunotherapy and BRAF inhibitors in BRAF-mutant advanced melanoma. *Clin Transl Oncol.* 2017; 19(1): 119–124, doi: 10.1007/s12094-016-1514-0, indexed in Pubmed: 27147251.
18. Johnson DB, Pectasides E, Feld E, et al. Sequencing Treatment in BRAFV600 Mutant Melanoma: Anti-PD-1 Before and After BRAF Inhibition. *J Immunother.* 2017; 40(1): 31–35, doi: 10.1097/CJI.0000000000000148, indexed in Pubmed: 27846054.
19. Larkin J, Lao CD, Urba WJ, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab in Patients With BRAF V600 Mutant and BRAF Wild-Type Advanced Melanoma: A Pooled Analysis of 4 Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 2015; 1(4): 433–440, doi: 10.1001/jamaoncol.2015.1184, indexed in Pubmed: 26181250.
20. Long GV, Atkinson V, Menzies AM, et al. A randomized phase II study of nivolumab or nivolumab combined with ipilimumab in patients (pts) with melanoma brain metastases (mets): The Anti-PD1 Brain Collaboration (ABC). *J Clin Oncol* 2017;35(15_suppl.): 9508. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02224781>.
22. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02631447>.