

**Joanna Połowinczak-Przybyłek, Piotr Potemski**

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

# Systemowe leczenie chorych na zaawansowanego czerniaka skóry — metaanaliza Cochrane z 2018 roku

Systemic treatments for advanced cutaneous melanoma — Cochrane Systematic Review 2018

**Artykuł jest tłumaczeniem pracy:**

Połowinczak-Przybyłek J, Potemski P. Systemic treatments for advanced cutaneous melanoma — Cochrane Systematic Review 2018. *Oncol Clin Pract* 2018; 14. DOI: 10.5603/OCP.2018.0030.

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**

Wyniki przeglądu systematycznego zajmują jedno z czołowych miejsc w hierarchii wiarygodności danych klinicznych. Umożliwiają rozszerzenie wniosków z poszczególnych badań na większą populację, minimalizując ryzyko zaistnienia błędów systematycznych. Zwieńczeniem przeglądu, w którym wystarczająca jednorodność badań pierwotnych pozwala na dokonanie ilościowej syntezy ich wyników, jest metaanaliza. W 2018 roku została opublikowana metaanaliza Cochrane dotycząca różnych sposobów leczenia systemowego, które stosowano u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry w badaniach klinicznych z randomizacją, opublikowanych do października 2017 roku. Niniejszy artykuł przybliża założenia metaanalizy oraz przedstawia jej wyniki dotyczące skuteczności najważniejszych metod leczenia chorych na czerniaka.

**Słowa kluczowe:** metaanaliza Cochrane, przerzutowy czerniak, terapia anti-BRAF/anti-MEK, immunoterapia

**ABSTRACT**

The results of the systematic review have the leading place in the hierarchy of clinical data reliability. They allow to extend the conclusions from individual studies to a larger population, minimizing the risk of systematic errors. The culmination of the review, in which enough homogeneity of primary research allows to quantitatively synthesize their results, is a meta-analysis. In 2018, the Cochrane systematic review and data meta-analysis which assessed the effects of various systemic treatments of metastatic cutaneous melanoma were published. All relevant trials published up to October 2017 were included. This article introduces the assumptions of the meta-analysis and presents its results regarding the effectiveness of the most important systemic treatments of melanoma.

**Key words:** Cochrane meta-analysis, metastatic melanoma, anti-BRAF/anti-MEK therapy, immunotherapy

Copyright © 2018 Via Medica  
 ISSN 2450-1646

## Przegląd piśmiennictwa i metaanaliza — podstawy teoretyczne

Przegląd systematyczny ma kluczowe znaczenie dla medycyny opartej na faktach (EBM, *evidence-based medicine*). Jest to rodzaj przeglądu piśmiennictwa, który skupiając się na jednym, wybranym zagadnieniu (zdefiniowanym problemie badawczym), dokonuje identyfikacji, oceny i wyboru źródeł pierwotnych (pierwotnych badań naukowych). Uwzględniane badania (najlepiej badania kliniczne z randomizacją — RCTs, *randomized controlled trials*) dotyczą tego samego

problemu klinicznego i obejmują podobne badane populacje, zastosowane interwencje oraz punkty końcowe lub oceniane zmienne. Następnie po dokonaniu analizy zebranych kompletnych danych przedstawiane są jej wyniki i opracowywane wnioski. Wyniki przeglądu systematycznego zajmują jedno z czołowych miejsc w hierarchii wiarygodności danych klinicznych, opracowany bowiem zgodnie z rygorystycznymi standardami metodologicznymi przegląd umożliwia rozszerzenie wniosków z poszczególnych badań na większą populację, minimalizując ryzyko zaistnienia błędów systematycznych (tzw. *bias*). Zwieńczeniem przeglądu systema-

tycznego, w którym analizowane badania pierwotne są wystarczająco jednorodne, aby za pomocą odpowiednich metod statystycznych móc dokonać ilościowej syntezy ich wyników, jest metaanaliza.

W zależności od rodzaju ocenianych zmiennych wyniki metaanalizy przedstawia się przy użyciu różnych parametrów. Najczęściej oblicza się wartość ryzyka względnego (RR, *relative risk*) oraz hazard względnym (HR, *hazard ratio*). Ryzyko względne to iloraz prawdopodobieństwa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie eksperymentalnej, w której stosuje się ocenianą interwencję, i tego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej. Wartość RR większa od 1 oznacza wzrost prawdopodobieństwa uzyskania zdarzenia w grupie badanej. Pod względem interpretacyjnym analogiczny do RR jest HR, będący wynikiem analizy krzywych lub tabeli przeżywalności. Określa on względne prawdopodobieństwo zajścia jakiegoś zdarzenia w badanych grupach w określonym czasie po uwzględnieniu także obserwacji niekompletnych (analiza Kaplana-Meiera). Dla wyznaczonego RR i HR wyznaczany jest najczęściej przedział ufności (CI, *confidence interval*). Określa on stopień precyzji (a raczej braku precyzji) danego oszacowania. Najczęściej jest to 95% CI, czyli przedział, w którym z 95-procentową pewnością znajduje się prawdziwa wartość danego parametru w badanej populacji.

Jednorodność analizowanych badań jest bardzo istotnym elementem wpływającym na ocenę wiarygodności przeglądu systematycznego. Dlatego konieczne jest określenie w opracowaniu, w jakim stopniu wyniki poszczególnych badań wpływają na wyniki metaanalizy oraz czy są one jednorodne. Do oceny niejednorodności badań wykorzystuje się test  $\chi^2$ , w którym zwykle przyjmuje się, że jeśli wartość p wynosi poniżej 0,1, to różnice występujące pomiędzy badaniami nie są przypadkowe. Innym z parametrów branych przy uwagę przy ocenie jednorodności jest parametr  $I^2$ , który określa odsetek zmienności dla oszacowanego efektu będącej wynikiem niejednorodności, a nie błędu próby [1–3].

Często stosowanym systemem oceny jakości danych jest system GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). Wysoka jakość danych jako kryterium podstawowe jest przypisywana badaniom z randomizacją. Dodatkowo bierze się pod uwagę czynniki, które mogą obniżyć jakość danych, jak np. niedociągnięcia lub błędy metodyczne (*limitations in design*), heterogenność wyników badań (*inconsistency*), nieprecyzyjne oszacowanie efektów (*imprecision*), lub ją podnieść, np. silny związek między interwencją a punktem końcowym (*large effect*). Ostatecznie kategoryzuje się dane na: dane o wysokiej jakości (w których dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią przekonania autorów o trafności oszacowania efektu interwencji), średniej jakości (w których prawdopodobne jest, że dalsze badania będą miały istotny wpływ na przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą zmienić to oszacowanie),

niskiej jakości (dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie) oraz dane o bardzo niskiej jakości, przy których jakiegokolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne [4].

## Cochrane

Cochrane to istniejąca od 1993 roku międzynarodowa organizacja *non-for-profit* działająca na zasadzie sieci współpracujących ze sobą osób zaangażowanych w opiekę zdrowotną. Jednym z obszarów jej działań jest promowanie podejmowania decyzji na podstawie wiarygodnych informacji naukowych (EBM) poprzez przygotowywanie przez członków organizacji przeglądów systematycznych Cochrane. Przeglądy te, publikowane w Bibliotece Cochrane, oceniają, według ściśle określonych kryteriów, skuteczność interwencji terapeutycznych, profilaktycznych i diagnostycznych [5].

## Metaanaliza Cochrane badań leczenia systemowego chorych na przerzutowego czerniaka

W 2018 roku ukazała się metaanaliza Cochrane dotycząca leczenia systemowego przerzutowego czerniaka skóry [6]. Dwóch niezależnych autorów zbierało do niej dane, umieszczone do października 2017 roku w bazach rejestru Cochrane, CENTRAL, MEDLINE, Embase i LILACS oraz pochodzące z doniesień zjazdowych konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) i rejestrów badań klinicznych z randomizacją, które następnie zweryfikował trzeci autor. Zidentyfikowano 122 RCTs, obejmujących 28 561 pacjentów, z nieresekcyjnymi przerzutami do węzłów chłonnych lub przerzutami odległymi (także do mózgu). Za pierwszorzędowe punkty końcowe metaanalizy przyjęto: czas całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*), definiowany jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny i przedstawiany za pomocą HR (105 RCTs), czas przeżycia wolny od progresji (PFS, *progression free survival*), definiowany jako czas od randomizacji do nawrotu miejscowego lub odległego (przedstawiany przy użyciu HR) (89 RCTs), toksyczność — wystąpienie działania niepożądanego stopnia 3. (G3) lub większego według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) — przy zastosowaniu RR (118 RCTs). Dodatkowo oceniano również: odpowiedź bezpośrednią na leczenie (ORR, *overall response rate*) — całkowitą lub częściową według kryteriów WHO lub RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) — efekt mierzony RR (117 RCTs) oraz jakość życia — w sposób opisowy ze względu na brak odpowiedniej

skali (12 RCTs), a także efektywność kosztową wyrażaną za pomocą QUALY (1 RCT). Spośród 122 RCTs w ostatecznej analizie uwzględniono 83 badania, 77% z nich to badania III fazy, 41% — II fazy, 1 badanie — I fazy i 4% — łączonych faz.

Niejednorodność badań oceniono jako dużą, gdy  $I^2$  był większy niż 50%, umiarkowaną, gdy wartość  $I^2$  zawierała się w przedziale 25–50%, oraz małą, gdy była mniejsza od 25%. Dodatkowo oceniono ją za pomocy testu  $\chi^2$ , uznając niejednorodność za istotną statystycznie, jeśli wartość  $p$  testu  $\chi^2$  była mniejsza niż 0,1 lub/i parametr  $I^2$  przewyższał 50%.

W omawianej metaanalizie dokonano oceny jakości dowodów na podstawie kryteriów GRADE. Większość danych wykorzystywanych w porównaniach bezpośrednich dotyczących OS, PFS i ORR była wysokiej lub średniej jakości [obniżenie jakości danych wynikało głównie z heterogenności wyników badań (*inconsistency*) i nieprecyzyjnego oszacowanie efektów (*imprecision*)]. Dane dotyczące toksyczności częściej były danymi o umiarkowanej i niskiej jakości. W przypadku analizy pośredniej jakość danych wyjściowo była obniżona do umiarkowanej ze względu na pośredni charakter porównań.

Dokonano analizy różnych sposobów leczenia, które stosowano u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem w okresie wielu lat. Wśród nich znalazła się: chemioterapia jedno- i wielolekowa, chemioterapia w połączeniu z interferonem alfa i IL-2, chemioterapia w połączeniu z lekami antyangiogennymi, immunoterapia skierowana na punkty kontroli układu immunologicznego, terapia ukierunkowana molekularnie oraz inne rzadziej wykorzystywane formy leczenia. Wnioski wyciągnięto na podstawie zarówno bezpośrednich porównań badań, jak i porównań pośrednich pomiędzy grupami.

W niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki metaanalizy dotyczące najważniejszych metod leczenia chorych na czerniaka.

## Sposoby leczenia zaawansowanego czerniaka skóry oceniane na przestrzeni lat w różnych badaniach klinicznych, metaanaliza na podstawie bezpośrednich porównań

### Chemioterapia jedno- i wielolekowa

Przez ponad 30 lat, do 2011 roku, dakarbazyna była podstawowym lekiem stosowanym w zaawansowanym, nieoperacyjnym czerniaku. Testowane w badaniach próby połączenia dakarbazyny z innymi cytostatykami nie przyniosły oczekiwanego wydłużenia OS. Obserwowano jedynie w niektórych badaniach większy odsetek odpowiedzi w przypadku zastosowania chemioterapii wielolekowej. Dlatego monoterapia dakarbazyną pozostawała przez wiele lat standardem leczenia zaawansowanego czerniaka skóry i była podstawowym komparatorem w wielu późniejszych badaniach klinicznych.

Omawiana metaanaliza potwierdziła brak przewagi w odniesieniu do PFS i OS chemioterapii wielolekowej (najczęściej połączenia dakarbazyny z cisplatyną lub karmustyną, lomustyną, cisplatyną lub epirubicyną) nad monoterapią. Wykazano istotnie większy odsetek odpowiedzi w przypadku zastosowania polichemioterapii, z czym wiązała się również większa toksyczność takiego postępowania (tab. 1) [6].

### Immunoterapia skierowana na punkty kontroli układu immunologicznego

Kiedy w 2010 roku wykazano wydłużenie OS pacjentów z zaawansowanym czerniakiem leczonych w kolejnej linii przeciwciałem anty-CTLA 4, rozpoczęła się „era immunoterapii” i stopniowe wprowadzanie do leczenia kolejnych leków immunoregulujących, będących inhibitorami punktów kontrolnych oraz kombinacji tych leków.

Tabela 1. Porównanie chemioterapii wielolekowej (grupa eksperymentalna) z chemioterapią jednym lekiem (komparator)

	N RCTs	N eksp.	N komp.	HR/RR	95% CI	Jednorodność danych	Jakość danych	Wniosek
OS	6	312	282	HR = 0,99	0,85–1,16	$p = 0,57$ ; $I^2 = 0\%$	Wysoka	NS
PFS	5	219	179	HR = 1,07	0,91–1,25	$p = 0,93$ ; $I^2 = 0\%$	Wysoka	NS
Toksyczność	3	313	201	RR = 1,97	1,44–2,71	$I^2 = 42\%$	Średnia	Istotnie większa w grupie badanej
ORR	14	1124	761	RR = 1,27	1,02–1,58	$p = 0,61$ ; $I^2 = 0\%$	Średnia	Istotnie większy w grupie badanej
Jakość życia	Brak danych							

N — liczba; eksp. — grupa eksperymentalna; komp. — grupa z komparatorem; NS — różnica nieistotna statystycznie; RCTs (*randomized controlled trials*) — badania kliniczne z randomizacją; HR (*hazard ratio*) — hazard względny; RR (*relative risk*) — ryzyko względne; CI (*confidence interval*) — przedział ufności; OS (*overall survival*) — czas całkowitego przeżycia; PFS (*progression free survival*) — czas przeżycia wolny od progresji; ORR (*overall response rate*) — odpowiedź bezpośrednia na leczenie

Tabela 2. Porównanie przeciwciał anty-CTLA 4 z chemioterapią (grupa eksperymentalna) do chemioterapii (komparator)

	N RCTs	N eksp.	N komp.	HR/RR	95% CI	Jednorodność danych	Jakość danych	Wniosek
OS	2	578	579	HR = 0,81	0,65–1,01	p = 0,08; I <sup>2</sup> = 67%	Niska	NS
PFS	1	250	252	HR = 0,76	0,63–0,92	NA	Średnia	Istotnie dłuższy w grupie badanej
Toksyczność	2	578	579	RR = 1,69	1,19–2,42	p = 0,01; I <sup>2</sup> = 85%	Średnia	Istotnie większa w grupie badanej
ORR	2	578	579	RR = 1,28	0,92–1,77	p = 0,41; I <sup>2</sup> = 0%	Średnia	NS

Zysk w OS skorygowany o jakość życia 1,5 mies., 2,36 mies. i 3,28 mies., odpowiednio po 2, 3 i 4 latach

NA — nie oceniano; N — liczba; eksp. — grupa eksperymentalna; komp. — grupa z komparatorem; NS — różnica nieistotna statystycznie; RCTs (*randomized controlled trials*) — badania kliniczne z randomizacją; HR (*hazard ratio*) — hazard względny; RR (*relative risk*) — ryzyko względne; CI (*confidence interval*) — przedział ufności; OS (*overall survival*) — czas całkowitego przeżycia; PFS (*progression free survival*) — czas przeżycia wolny od progresji; ORR (*overall response rate*) — odpowiedź bezpośrednia na leczenie

### Przeciwciała anty-CTLA 4 plus chemioterapia vs. chemioterapia

Ipilimumab był pierwszym lekiem immunoregulującym, przeciwciałem anty-CTLA 4, wpływającym na wydłużenie OS w pierwszej linii terapii. W badaniu porównującym ipilimumab w połączeniu z dakarbazyną do dakarbazyny z placebo u wcześniej nieleczonych chorych z zaawansowanym czerniakiem mediana OS wyniosła 11,2 vs. 9,1 miesiąca, a odsetek 3-letnich przeżyć osiągnął — odpowiednio — 20,8% i 12,2% [7]. Analizując wartość przeciwciał anty-CTLA 4, Cochrane oceniło dwa badania: z ipilimumabem i dakarbazyną oraz z tremelimumabem i dakarbazyną lub temozolomidem [7, 8]. Uznano, że połączenie anty-CTLA 4 z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią w pierwszej linii leczenia prawdopodobnie (umiarkowana jakość danych) poprawia PFS, ale cechuje się istotnie większą toksycznością (umiarkowana jakość analizowanych danych), co może przyczyniać się do obserwowanego braku istotnej statystycznie przewagi w odniesieniu do OS. Nie zanotowano znaczącej różnicy w ORR pomiędzy grupami (tab. 2) [6].

### Przeciwciała anty-PD 1 vs. chemioterapia

Najważniejszymi RCTs dotyczącymi zastosowania przeciwciał anty-PD 1 w porównaniu z różnego rodzaju chemioterapią (dakarbazyny, paklitakselu z karboplatiną, temozolomidu) były badania CheckMate 037 i CheckMate 066 (oceniające zastosowanie niwololumabu) oraz badanie Keynote 006 (z pembrolizumabem). Zależnie od badania chorzy wcześniej nie byli leczeni z powodu zaawansowanej choroby lub otrzymywali ipilimumab, terapię anty-BRAF lub anty-BRAF i anty-MEK. Czas całkowitego przeżycia był punktem

końcowym tylko w jednym badaniu, dlatego niemożliwe było przeprowadzenie metaanalizy dotyczącej OS [6, 9].

Na podstawie łącznej analizy tych badań stwierdzono, że w porównaniu z chemioterapią terapia anty-PD 1 zwiększała ORR. Prawdopodobnie również korzystnie wpływała na PFS i była mniej toksyczna (umiarkowana i niska jakość danych) (tab. 3) [6].

### Przeciwciała anty-PD 1 vs. anty-CTLA 4

W dwóch uwzględnionych w metaanalizie badaniach porównywano leczenie przeciwciałami anty-PD 1 z anty-CTLA 4 (pembrolizumab vs. ipilimumab oraz niwololumab vs. ipilimumab). Tylko w jednym z nich (CheckMate 067) [10] punktem końcowym był OS (dane z tego badania zostały uwzględnione w tabeli 4). Leczenie anty-PD 1 w porównaniu z anty-CTLA 4 zwiększało ORR, wydłużało PFS i zmniejszało ryzyko zgonu leczonych chorych. Prawdopodobnie (niska jakość danych) charakteryzuje się ono również mniejszą toksycznością [6].

### Przeciwciała anty-PD 1 i anty-CTLA 4 vs. anty-CTLA 4

Informacje na temat skuteczności połączenia przeciwciała anty-CTLA 4 z przeciwciałem anty-PD 1 w porównaniu z zastosowaniem wyłącznie przeciwciała anty-CTLA 4 pochodzą z dwóch RCTs. W obydwu badaniach oceniano zastosowanie niwololumabu z ipilimumabem. W żadnym z nich punktem końcowym nie był OS. Łączna analiza tych badań wykazała, że zastosowanie obu przeciwciał łącznie poprawiło PFS i ORR. Mimo że obserwowana w badaniu CheckMate 067 [10] toksyczność skojarzonej immunoterapii była większa niż toksyczność monoterapii anty-CTLA 4, w łącznej analizie nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy, być może z powodu niskiej jakości analizowanych danych (tab. 5) [6].

Tabela 3. Porównanie przeciwciał anti-PD 1 (grupa eksperymentalna) z chemioterapią (komparator)

	N RCTs	N eksp.	N komp.	HR/RR	95% CI	Jedno- rodność danych	Jakość danych	Wniosek
OS	1	210	208	HR = 0,42	0,37–0,48	NA	Wysoka	Istotnie zmniejszenie ryzyka zgonu w grupie badanej
PFS	2	570	387	HR = 0,49	0,39–0,61	p = 0,13; I <sup>2</sup> = 56%	Średnia	Istotnie dłuższy w grupie badanej
Toksyczność	3	847	520	RR = 0,55	0,31–0,97	p = 0,0008; I <sup>2</sup> = 86%	Niska	Istotnie mniejsza w grupie badanej
ORR	3	847	520	RR = 3,42	2,38–4,92	p = 0,31; I <sup>2</sup> = 15%	Wysoka	Istotnie większy w grupie badanej

Jakość życia Mniejsze pogorszenie w grupie badanej

Skróty wyjaśniono pod tabelą 2

Tabela 4. Porównanie przeciwciał anti-PD 1 (grupa eksperymentalna) z przeciwciałami anti-CTLA 4 (komparator)

	N RCTs	N eksp.	N komp.	HR/RR	95% CI	Jedno- rodność danych	Jakość danych	Wniosek
OS	1	556	208	HR = 0,63	0,60–0,66	NA	Wysoka	Istotnie zmniejszenie ryzyka zgonu w grupie badanej
PFS	2	872	593	HR = 0,54	0,50–0,60	p = 0,72; I <sup>2</sup> = 0%	Wysoka	Istotnie dłuższy w grupie badanej
Toksyczność	2	872	593	RR = 0,70	0,54–0,91	p = 0,14; I <sup>2</sup> = 53%	Niska	Istotnie mniejsza w grupie badanej
ORR	2	872	593	RR = 2,47	2,01–3,04	p = 0,35; I <sup>2</sup> = 0%	Wysoka	Istotnie większy w grupie badanej

Jakość życia Brak danych

Skróty wyjaśniono pod tabelą 2

Tabela 5. Porównanie przeciwciał anti-CTLA 4 i anti-PD 1 (grupa eksperymentalna) z przeciwciałami anti-CTLA 4 (komparator)

	N RCTs	N eksp.	N komp.	HR/RR	95% CI	Jedno- rodność danych	Jakość danych	Wniosek
OS	2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Brak
PFS	2	386	352	HR = 0,40	0,35–0,46	p = 0,78; I <sup>2</sup> = 0%	Wysoka	Istotnie dłuższy w grupie badanej
Toksyczność	2	386	352	RR = 1,57	0,85–2,92	p = 0,03; I <sup>2</sup> = 80%	Niska	NS
ORR	2	386	352	RR = 3,50	2,07–5,92	p = 0,20; I <sup>2</sup> = 39%	Wysoka	Istotnie większy w grupie badanej

Jakość życia Brak danych

Skróty wyjaśniono pod tabelą 2

### Terapia ukierunkowana molekularnie

Kolejnym bardzo istotnym dla leczenia chorych na zaawansowanego czerniaka odkryciem było ustalenie znaczenia patologicznej aktywacji szlaku MAPK (RAS/

/RAF/MEK/ERK) i mutacji V600 *BRAF* (ok. 50% czerniaków skóry i ok. 11% czerniaków błon śluzowych). Pozwoliło to na opracowanie drobnocząsteczkowych inhibitorów kinazy serynowo-treoninowej BRAF oraz inhibitorów MEK. Leki anti-BRAF/anti-MEK stano-

Tabela 6. Porównanie inhibitorów BRAF (grupa eksperymentalna) z chemioterapią (komparator)

	N RCTs	N eksp.	N komp.	HR/RR	95% CI	Jednorodność danych	Jakość danych	Wniosek
OS	2	524	401	HR = 0,40	0,28–0,57	p = 0,31; I <sup>2</sup> = 4%	Wysoka	Istotne zmniejszenie ryzyka zgonu w grupie badanej
PFS	2	524	401	HR = 0,27	0,21–0,34	p = 0,63; I <sup>2</sup> = 0%	Wysoka	Istotnie dłuższy w grupie badanej
Toksyczność	2	524	401	RR = 1,27	0,48–3,33	p = 0,004; I <sup>2</sup> = 88%	Niska	NS
ORR	2	524	401	RR = 6,78	4,84–9,49	p = 0,75; I <sup>2</sup> = 0%	Wysoka	Istotnie większy w grupie badanej
Jakość życia	Na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 zaobserwowano w grupie badanej poprawę funkcjonowania emocjonalnego i społecznego, a także zmniejszenie nasilenia takich objawów, jak: senność i wymioty, apatia, biegunka, zmęczenie, duszność i bezsenność							

Skróty wyjaśniono pod tabelą 2

Tabela 7. Porównanie inhibitorów MEK (grupa eksperymentalna) z chemioterapią (komparator)

	N RCTs	N eksp.	N komp.	HR/RR	95% CI	Jednorodność danych	Jakość danych	Wniosek
OS	3	300	196	HR = 0,85	0,58–1,25	p = 0,10; I <sup>2</sup> = 57%	Niska	NS
PFS	3	300	196	HR = 0,58	0,42–0,80	p = 0,09; I <sup>2</sup> = 58%	Średnia	Istotnie dłuższy w grupie badanej
Toksyczność	3	300	196	RR = 1,61	1,08–2,41	NA	Średnia	Istotnie większa w grupie badanej
ORR	3	300	196	RR = 2,01	1,35–2,99	p = 0,47; I <sup>2</sup> = 0%	Wysoka	Istotnie większy w grupie badanej
Jakość życia	Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 wskazał, że grupa badana wykazuje poprawę w zakresie sprawności fizycznej, funkcji społecznej. Obserwowano także zmniejszenie zmęczenia, bólu, bezsenności, nudności i wymiotów, zaparcie i duszności							

Skróty wyjaśniono pod tabelą 2

wią — obok immunoterapii — drugą podstawową grupę leków stosowanych u chorych na zaawansowanego czerniaka. Ich zastosowanie ograniczone jest jednak wyłącznie do chorych z mutacją genu *BRAF*.

### Inhibitory BRAF vs. chemioterapia

Do analizy włączono dwa badania oceniające zastosowanie wemurafenibu i dabrafenibu w porównaniu z dakarbazyną [11, 12]. Metaanaliza wykazała wydłużenie OS i PFS oraz zwiększenie ORR w grupie chorych leczonych inhibitorami BRAF przy najprawdopodobniej nieróżniącej się istotnie toksyczności (niska jakość danych) (tab. 6) [6].

### Terapia anty-MEK vs. chemioterapia

W dwóch z trzech badań oceniających samodzielne zastosowanie inhibitorów MEK (trametynib, selumetynib) nie stwierdzono wydłużenia OS w porównaniu z wyłączną chemioterapią (dakarbazyna, docetaksel, paklitaksel) [13–15]. Podobne wnioski wynikają z me-

taanalizy, choć jakość analizowanych danych jest niska. W dwóch badaniach obserwowano korzystny wpływ leczenia na PFS, co znalazło potwierdzenie w metaanalizie. Metaanaliza pokazała również, że terapia anty-MEK pozwala uzyskać wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie w porównaniu z chemioterapią. Jednak leczenie anty-MEK najprawdopodobniej charakteryzuje się istotnie większą toksycznością niż chemioterapia (dane pochodzą z jednego badania — [15]) (tab. 7) [6].

### Terapia anty-BRAF/anty-MEK vs. anty-BRAF

Połączenie inhibitora BRAF z lekiem anty-MEK przyniosło dalszą poprawę wyników leczenia oraz zmniejszyło częstość występowania nowotworów skóry indukowanych leczeniem anty-BRAF. Badania uwzględnione w metaanalizie oceniały zastosowanie dabrafenibu i trametynibu vs. wemurafenib, dabrafenibu i trametynibu vs. dabrafenib (2 badania), wemurafenibu i kobimetynibu vs. wemurafenib [16–19]. W dwóch spo-

**Tabela 8. Porównanie inhibitorów anty-BRAF/anty-MEK (grupa eksperymentalna) z inhibitorami anty-BRAF (komparator)**

	N RCTs	N eksp.	N komp.	HR/RR	95% CI	Jednorodność danych	Jakość danych	Wniosek
OS	4	918	866	HR = 0,70	0,59–0,82	p = 0,98; I <sup>2</sup> = 0%	Wysoka	Istotne zmniejszenie ryzyka zgonu w grupie badanej
PFS	4	918	866	HR = 0,56	0,44–0,71	p = 0,02; I <sup>2</sup> = 69%	Średnia	Istotnie dłuższy w grupie badanej
Toksyczność	4	918	866	RR = 1,01	0,85–1,20	p = 0,04; I <sup>2</sup> = 64%	Średnia	NS
ORR	4	918	866	RR = 1,32	1,20–1,46	p = 0,27; I <sup>2</sup> = 23%	Wysoka	Istotnie większy w grupie badanej
Jakość życia	Trend faworyzujący terapię skojarzoną zaobserwowano dla bólu, bezsenności oraz funkcjonowania: fizycznego, społecznego, roli, emocjonalnego i poznawczego Odwrotną tendencję zaobserwowano w odniesieniu do nudności i wymiotów, biegunki, duszności i zaparcia z istotną poprawą w stosunku do wartości wyjściowych w grupie otrzymującej dabrafenib w monoterapii							

Skróty wyjaśniono pod tabelą 2

śród nich stwierdzono istotne statystycznie wydłużenie OS, we wszystkich — PFS. Metaanaliza wykazała, że leczenie anty-BRAF/anty-MEK pozwala uzyskać większy odsetek odpowiedzi na leczenie, poprawę OS, prawdopodobnie także PFS bez jednoczesnego zwiększenia toksyczności (umiarkowana jakość danych) (tab. 8) [6].

### Porównania pośrednie

W metaanalizie porównano ze sobą również te rodzaje terapii, które nie były bezpośrednio porównywane w badaniach klinicznych z randomizacją. Ocenę wartości tej analizy wyjściowo obniżono ze względu na jej pośredni charakter, stąd najwyższą możliwą oceną jakości danych była jakość umiarkowana. Dodatkowo autorzy przeprowadzili analizę klasyfikującą SUCRA (*the surface under the cumulative ranking curve*). W tej analizie dla poszczególnych rodzajów leczenia oceniane jest prawdopodobieństwo znalezienia się na określonych pozycjach w rankingu szeregującym terapie od najlepszej do najgorszej. Dla każdego rodzaju terapii wynik analizy SUCRA przybiera wartość od 1 (bez wątpliwości najlepsza terapia z ocenianych) do 0 (bez wątpliwości najgorsza terapia). Jednak ze względu na jakość ocenianych danych autorzy metaanalizy podkreślili, że tak uzyskanych wyników nie można uznać za jednoznacznie wiarygodne [6].

#### Porównanie wpływu różnych terapii na OS

Brak wystarczającej ilości wiarygodnych danych uniemożliwił porównanie wpływu różnych strategii leczenia na czas całkowitego przeżycia chorych i wyciążenie wniosków.

#### Porównanie wpływu różnych terapii na PFS

Zarówno leczenie skojarzone anty-BRAF/anty-MEK (HR = 0,17; 95% CI 0,11–0,26) (średnia jakość danych), anty-PD 1/anty-CTLA 4 (HR = 0,30; 95% CI 0,17–0,51) (średnia jakość danych), jak i monoterapia anty-BRAF (HR = 0,30; 95% CI 0,20–0,44) oraz anty-PD 1 (HR = 0,44; 95% CI 0,30–0,63) okazały się skuteczniejsze od chemioterapii. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy leczeniem anty-CTLA 4 a chemioterapią (bardzo niska jakość danych). Terapia anty-BRAF/anty-MEK okazała się skuteczniejsza od leczenia zarówno anty-PD 1 (HR = 0,38; 95% CI 0,21–0,68), jak i anty-CTLA 4 (HR = 0,22; 95% CI 0,12–0,39) (średnia jakość danych). Nie wykazano natomiast istotnej różnicy pomiędzy terapiami skojarzonymi: anty-BRAF/anty-MEK oraz anty-PD 1/anty-CTLA 4 (bardzo niska jakość danych).

Według analizy SUCRA najlepszą terapeutyczną opcją pod względem wpływu na PFS jest terapia anty-BRAF/anty-MEK (0,99), a kolejne miejsca zajmują leczenie skojarzone anty-PD 1/anty-CTLA 4 (0,77) oraz terapia anty-BRAF (0,77). Gorszymi opcjami są: terapia anty-PD 1 (0,56), anty-MEK (0,46), anty-CTLA 4 (0,25) i biochemioterapia (0,18). Ostatnie miejsce w rankingu zajmuje konwencjonalna chemioterapia (0,02) [6].

#### Porównanie toksyczności różnych terapii

Leczeniem, które w analizie pośredniej charakteryzowało się toksycznością większą od chemioterapii, była monoterapia przeciwciałem anty-CTLA 4 (RR = 1,65; 95% CI 1,09–2,49) (bardzo niska jakość danych) oraz immunoterapia anty-PD 1/anty-CTLA 4 (RR = 3,49;

95% CI 2,12–5,77) (średnia jakość danych). Terapia anty-BRAF/anty-MEK pod względem toksyczności nie różniła się istotnie od chemioterapii (bardzo niska jakość danych). Skojarzona immunoterapia anty-PD 1/anty-CTLA 4 charakteryzowała się większą toksycznością także od terapii anty-PD 1 (RR = 3,83; 95% CI 2,59–5,68) i terapii anty-BRAF/anty-MEK (RR = 2,34; 95% CI 1,11–4,96) (średnia jakość danych).

Najlepszym profilem toksyczności według analizy SUCRA charakteryzuje się leczenie anty-PD 1 (0,91), następnie chemioterapia (0,87), inhibitory BRAF (0,55), biochemioterapia (0,48), leczenie skojarzone anty-BRAF/anty-MEK (0,42), inhibitory MEK (0,41), przeciwciała anty-CTLA 4 (0,36). Ostatnie miejsce zajmuje skojarzona immunoterapia anty-PD 1/anty-CTLA 4 (0,01) [6].

## Podsumowanie

Optymalnym postępowaniem zawsze będzie zastosowanie terapii charakteryzującej się największą efektywnością i dobrą tolerancją prowadzonego leczenia wynikającą przede wszystkim z małej toksyczności. Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy za najlepsze obecnie opcje terapeutyczne dla pacjentów z zaawansowanym czerniakiem należy uznać terapię anty-BRAF/anty-MEK (jedynie u pacjentów z obecną mutacją *BRAF*) oraz terapię anty-PD 1 (samodzielnie lub w połączeniu z anty-CTLA 4). U chorych z mutacjami *BRAF* skojarzona terapia anty-BRAF/anty-MEK okazała się najskuteczniejsza w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, ale mniej korzystna od leczenia anty-PD 1 pod względem toksyczności. Brak wystarczającej ilości wiarygodnych danych uniemożliwił pośrednie porównanie wpływu różnych terapii na czas całkowitego przeżycia chorych. Do wyciągnięcia ostatecznych, jednoznacznych wniosków konieczny jest dłuższy czas obserwacji chorych poddawanych immunoterapii albo otrzymujących leki anty-BRAF/anty-MEK oraz przeprowadzenie badań klinicznych bezpośrednio porównujących ze sobą te strategie lub ich skojarzenie i uwzględniających jako punkt końcowy czas całkowitego przeżycia chorych. Dopóki wyniki takich badań nie będą dostępne, decyzja wyboru sposobu systemowej terapii u pacjentów z guzami z mutacjami *BRAF* powinna uwzględniać zarówno dane wynikające z już przeprowadzonych badań klinicznych, wyniki omawianej metaanalizy, jak i możliwość realizacji zaplanowanej sekwencji leczenia. Należy jednak pamiętać, że skuteczność immunoterapii nie została oceniona w badaniach dotyczących chorych z mutacjami *BRAF* i takie osoby stanowiły mniejszość w badaniach z lekami anty-PD 1 lub anty-CTLA 4, a komparatorem w tych próbach klinicznych nie była terapia anty-BRAF lub anty-BRAF/anty-MEK [20].

## Piśmiennictwo

1. Polski Instytut Evidence Based Medicine. [http://ebm.org.pl/show.php?aid=15739&\\_tc=272C56A7C6FEB3D89BA5503840A57516](http://ebm.org.pl/show.php?aid=15739&_tc=272C56A7C6FEB3D89BA5503840A57516) (dostęp z dnia 22.07.2018).
2. <http://poland.cochrane.org/pl/jak-interpretowac-przeglad-y-systematyczne> (dostęp z dnia 22.07.2018).
3. Bala M, Leśniak W, Jaeschke R. Proces przygotowywania przeglądów systematycznych, z uwzględnieniem przeglądów Cochrane. Polish Archives of Internal Medicine. 2015; 125(Special Issue): 16–25, doi: 10.20452/pamw.3230.
4. Leśniak W, Bala M, Jaeschke R, et al. Od danych naukowych do praktycznych zaleceń — tworzenie wytycznych według metodologii GRADE. Polish Archives of Internal Medicine. 2015; 125(Special Issue): 26–41, doi: 10.20452/pamw.3232.
5. <https://poland.cochrane.org/pl/cochrane> (dostęp z dnia 22.07.2018).
6. Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Chiarion Sileni V, et al. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 2: CD011123, doi: 10.1002/14651858.CD011123.pub2, indexed in Pubmed: 29405038.
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. Ribas A, Kefford R, Marshall MA, et al. Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma. J Clin Oncol. 2013; 31(5): 616–622, doi: 10.1200/JCO.2012.44.6112, indexed in Pubmed: 23295794.
9. 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.
10. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med. 2015; 373(1): 23–34, doi: 10.1056/NEJMoa1504030, indexed in Pubmed: 26027431.
11. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2012; 380(9839): 358–365, doi: 10.1016/S0140-6736(12)60868-X, indexed in Pubmed: 22735384.
12. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. Lancet Oncol. 2014; 15(3): 323–332, doi: 10.1016/S1470-2045(14)70012-9, indexed in Pubmed: 24508103.
13. Gupta A, Love S, Schuh A, et al. DOC-MEK: a double-blind randomized phase II trial of docetaxel with or without selumetinib in wild-type BRAF advanced melanoma. Ann Oncol. 2014; 25(5): 968–974, doi: 10.1093/annonc/mdu054, indexed in Pubmed: 24567366.
14. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. METRIC Study Group. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med. 2012; 367(2): 107–114, doi: 10.1056/NEJMoa1203421, indexed in Pubmed: 22663011.
15. Robert C, Dummer R, Gutzmer R, et al. Selumetinib plus dacarbazine versus placebo plus dacarbazine as first-line treatment for BRAF-mutant metastatic melanoma: a phase 2 double-blind randomised study. The Lancet Oncology. 2013; 14(8): 733–740, doi: 10.1016/S1470-2045(13)70237-7.
16. 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.
17. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2015; 386(9992): 444–451, doi: 10.1016/S0140-6736(15)60898-4, indexed in Pubmed: 26037941.
18. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med. 2014; 371(20): 1867–1876, doi: 10.1056/NEJMoa1408868, indexed in Pubmed: 25265494.
19. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. N Engl J Med. 2012; 367(18): 1694–703, doi: 10.1056/NEJMoa1210093, indexed in Pubmed: 23020132.
20. Polowinczak-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.