

prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski

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

Komentarz

Obecność mutacji w szlaku RAS/RAF/MEK/ERK kinazy MAP (MAPK) stwierdza się w około 75% przypadków czerniaka skóry. Dominującym mechanizmem prowadzącym do nadaktywności szlaku RAS/RAF/MAPK w czerniaku skóry jest mutacja genu kodującego kinazę BRAF, przy czym mutacje somatyczne w genie *BRAF* obserwuje się w 50–70% czerniaków skóry powstających w miejscach nienarażonych na długotrwałe działanie promieni słonecznych [1]. Najnowsze wyniki badań (COMBI-d, COMBI-v, coBRIM, COLUMBUS) wykazały, że u chorych na przerzutowe czerniaki z obecnością mutacji *BRAF* zastosowanie kombinacji inhibitorów BRAF i MEK (dabrafenibu z trametynibem, vemurafenibu z kobimetynibem lub encorafenibu z binimetynibem) przynosi lepsze efekty niż monoterapia, bez zwiększenia toksyczności [2–7]. Mediana przeżyć przy stosowaniu tych leków wydłużyła się do około ponad 2 lat, przy medianie czasu wolnego od progresji choroby wynoszącej 12–14 miesięcy. Najlepsze przeżycia całkowite uzyskuje się u chorych z prawidłową aktywnością LDH oraz mniej niż 3 narządami zajętymi przez przerzuty. Dwie kombinacje lekowe są dostępne obecnie w Polsce w ramach programu lekowego w pierwszej lub kolejnych liniach terapii chorych na zaawansowane czerniaki z potwierdzoną obecnością mutacji *BRAF* V600, co przedstawiono w prezentowanych przypadkach klinicznych.

Nową opcją w leczeniu ukierunkowanym molekularnie jest powrót do terapii skojarzonej inhibitorami BRAF i MEK po wcześniejszym ich odstawieniu z powodu progresji (przypadek pierwszy i czwarty). W badaniu II fazy wykazano, że u 8 z 25 chorych (32%) uzyskano

przy ponownym wdrożeniu leczenia dabrafenibem i trametynibem częściową remisję choroby, a stabilizację u kolejnych 40%, przy czym mediana czasu wolnego od progresji choroby na tzw. *rechallenge* wyniosła 4,9 miesiąca [8]. W 2017 roku podczas kongresu ASCO analizie poddano 116 chorych na zaawansowanego czerniaka, którzy otrzymywali leczenie z inhibitorem BRAF i po przerwie w terapii (związanej z leczeniem kolejnej linii po progresji podczas wcześniejszej terapii) ponownie otrzymali leczenie inhibitorem BRAF ± MEK. Mediana czasu trwania tej terapii za pierwszym razem wyniosła 9,4 miesiąca oraz 7,7 miesiąca przy powrocie do leczenia ukierunkowanego molekularnie. Po powrocie do leczenia inhibitorami BRAF ± MEK odsetek odpowiedzi wyniósł 43%: całkowite odpowiedzi — 3%, częściowe odpowiedzi — 39%, stabilizacja choroby — 24% i progresja choroby — 30%, brak danych — 4%. Mediana czasu przeżycia całkowitego od rozpoczęcia ponownego leczenia wyniosła 9,8 miesiąca [9].

Nie ma 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.

Terapia skojarzona inhibitorami BRAF i MEK jest zalecana przez Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ESMO, *European Society for Medical Oncology*), amerykańską *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) oraz wielospecjalistyczne polskie rekomendacje [10, 11] jako leki z wyboru w określonych sytuacjach klinicznych w terapii zaawansowanego czerniaka z potwierdzoną mutacją *BRAF*.

Piśmiennictwo

- Rutkowski P. (red.). Nowe terapie w czerniakach. Wyd. 2. Via Medica, Gdańsk 2017.
- 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.
- 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.
- 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.
- Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Three-year estimate of overall survival in COMBI-v, a randomized phase 3 study evaluating first-line dabrafenib (D) + trametinib (T) in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K-mutant cutaneous melanoma. *Annals of Oncology*. 2016; 27(suppl_6), doi: 10.1093/annonc/mdw435.37.
- 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. *Annals of Oncology*. 2017; 28(7): 1631–1639, doi: 10.1093/annonc/mdx176.
- Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018; pii: S1470-2045(18)30142-6.
- Schreuer M, Jansen Y, Planken S, et al. Combination of dabrafenib plus trametinib for BRAF and MEK inhibitor pretreated patients with advanced BRAF(V600)-mutant melanoma: an open-label, single arm, dual-centre, phase 2 clinical trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(4): 464–472, doi: 10.1016/S1470-2045(17)30171-7, indexed in Pubmed: 28268064.
- Sara V, Matteo SC, Joanna M, et al. Re-challenge with BRAF-directed treatment: A multi-institutional retrospective study. *J Clin Oncol*. 2017; 9512(35).
- Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Cutaneous melanomas. *Oncol Clin Pract*. 2017; 13: 241–258.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma v. 3. 2018.