

prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski

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

Komentarz

Dabrafenib i trametynib są, odpowiednio, inhibitorami BRAF i MEK — lekami ukierunkowanymi molekularnie, zarejestrowanymi do leczenia zaawansowanego czerniaka z obecnością mutacji *BRAF* o udowodnionym wpływie na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) i czasu przeżycia całkowitego (OS) u chorych w tym rozpoznaniu, a w ostatnich miesiącach ich wskazania rejestracyjne objęły również leczenie uzupełniające po wycięciu przerzutów czerniaka w III stopniu zaawansowania. Inhibitory BRAF i MEK są pierwszymi lekami u chorych na zaawansowanego czerniaka, które poprawiły wszystkie punkty końcowe w badaniach III fazy, w tym odsetek odpowiedzi. Zaktualizowane wyniki badania COMBI-d wykazały odsetek 3-letnich OS wynoszący 44% w grupie chorych leczonych dabrafenibem z trametynibem oraz 32% w grupie otrzymującej monoterapię dabrafenibem. Trzyletnie PFS wyniosły odpowiednio 22% i 12%; podobne wyniki uzyskano dla badania COMBI-v: odsetek 3-letnich OS wyniósł w ramieniu z terapią skojarzoną inhibitorami BRAF i MEK 45%, a PFS — 31%. Najlepsze wyniki osiągnięto u chorych z prawidłowym poziomem LDH i do 3 ognisk przerzutowych choroby [1–3]. W przedstawionych w niniejszym opracowaniu przypadkach klinicznych zaprezentowano również chorych odnoszących długotrwałe korzyści z leczenia skojarzonego dabrafenibem z trametynibem. Dla przedłużenia aktywności tych leków w niektórych przypadkach można zastosować skojarzenie z terapią miejscową zmian resztkowych (chirurgią, radioterapią czy opisaną w jednym z przypadków elektrochemioterapią).

Interesującą nową opcją w leczeniu ukierunkowanym molekularnie jest powrót do terapii skojarzonej inhibitorami BRAF i MEK po wcześniejszym ich odstawieniu z powodu progresji. W badaniu II fazy wykazano, że u 8 osób spośród 25 chorych (32%) uzyskano przy ponownym wdrożeniu leczenia dabrafenibem i trametynibem częściową remisję choroby oraz stabilizację u 40%, przy

czym mediana PFS na tzw. *rechallenge* wyniosła 4,9 miesiąca [4]. W 2017 roku podczas kongresu ASCO analizie poddano 116 chorych na zaawansowanego czerniaka, którzy otrzymywali leczenie z inhibitorem BRAF i po przerwie w terapii ponownie otrzymali leczenie inhibitorem BRAF +/- MEK. Mediana czasu trwania leczenia inhibitorem BRAF +/- MEK za pierwszym razem wyniosła 9,4 miesiąca oraz 7,7 miesiąca przy powrocie do leczenia ukierunkowanego molekularnie. Po powrocie do leczenia inhibitorem BRAF +/- MEK odsetek odpowiedzi wyniósł 43%: całkowite odpowiedzi (CR) — 3%, częściowe odpowiedzi (PR) — 39%, stabilizacja choroby — 24% i progresja choroby (PD) — 30%, 4% — brak danych. Mediana OS od rozpoczęcia ponownego leczenia wyniosła 9,8 miesiąca. Kombinacja inhibitora BRAF + MEK wiązała się z lepszym rokowaniem niż inhibitory BRAF w monoterapii (HR = 0,5; p = 0,006) [5].

Współczesne wyniki badań (COMBI-d, COMBI-v, coBRIM i COLUMBUS) wykazały, że u chorych na przerzutowe czerniaki z obecnością mutacji *BRAF* zastosowanie kombinacji inhibitorów BRAF i MEK (dabrafenibu z trametynibem, wemurafenibu z kobimetynibem lub enkorafenibu z binimetynibem) przynosi lepsze efekty niż monoterapia, bez zwiększenia toksyczności i wszystkie te kombinacje są zarejestrowane do terapii. 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 BRAF.

Najnowszą opcją jest zastosowanie uzupełniającego leczenia dabrafenibem z trametynibem w grupie chorych z obecnością mutacji *BRAF* w stopniu III o wysokim ryzyku (stopień IIIA o wielkości przerzutu > 1 mm, IIIB/C) zarejestrowaną na podstawie badania, które wykazało poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby i przeżyć całkowitych w porównaniu z placebo [6, 7].

Piśmiennictwo

1. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, 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 with unresectable or metastatic BRAF V600E/K-mutant cutaneous melanoma. *Ann Oncol* 2016; 27 (6): 1–36; LBA40. 10.1093/annonc/mdw435
2. 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.
3. Schadendorf D, Long GV, Stroiakovski D, et al. Three-year pooled analysis of factors associated with clinical outcomes across dabrafenib and trametinib combination therapy phase 3 randomised trials. *Eur J Cancer*. 2017; 82: 45–55. doi: 10.1016/j.ejca.2017.05.033. Epub 2017 Jun 22.

4. 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.
5. Valpione S, Carlino MS, Mangana J, et al. Re-challenge with BRAF-directed treatment: A multi-institutional retrospective study. *J Clin Oncol.* 2017; 35 (suppl; abstr 9512).
6. Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med.* 2017; 377 (19): 1813–1823.
7. Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, et al. Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600-Mutant Stage III Melanoma. *J Clin Oncol.* 2018:JCO1801219, doi: 10.1200/JCO.18.01219. [Epub ahead of print].