

prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski

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

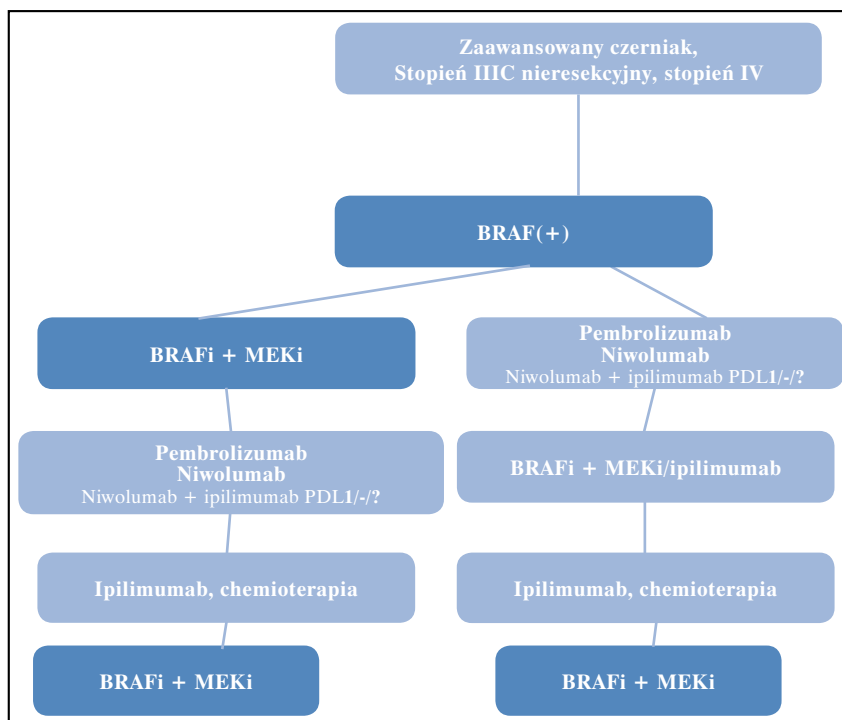
Komentarz do zbioru przypadków klinicznych chorych na zaawansowane czerniaki z obecnością mutacji *BRAF* leczonych terapią skojarzoną inhibitorami *BRAF* i *MEK* — dabrafenibem z trametynibem

W przypadku stwierdzenia obecności mutacji *BRAF* u chorego na przerzutowego czerniaka leczeniem ukierunkowanym molekularnie z wyboru jest skojarzenie inhibitora *BRAF* i *MEK* w pierwszej lub drugiej linii terapii lub immunoterapia (ryc. 1) [1–4]. Zarówno dla zastosowania immunoterapii anty-PD-1, jak i terapii skojarzonej inhibitorami *BRAF* i *MEK* w grupie chorych na przerzutowe czerniaki z obecnością mutacji *BRAF* mediana przeżyć całkowitych (OS) z badań klinicznych wynosi obecnie około 2 lata (czyli ok. 4 razy dłużej niż przed 2011 r.). Nie wiadomo ostatecznie, czy należy rozpoczynać w tej grupie leczenie od immunoterapii, czy od leków ukierunkowanych molekularnie, stąd konieczność pozostawienia możliwości decyzji dla zespołu leczącego. Bez wątplenia aktywność leczenia ukierunkowanego molekularnie inhibitorami *BRAF* + *MEK* jest zachowana po immunoterapii. W ramach obowiązujących w Polsce programów lekowych istnieje obecnie możliwość wyboru pierwszej linii terapii u chorych z obecnością mutacji *BRAF* — można rozpoczynać leczenie do immunoterapii lub leczenia inhibitorami *BRAF* + *MEK* i w przypadku ewentualnej progresji zastosować leczenie alternatywne. Ponieważ inhibitory *BRAF* (+ inhibitory *MEK*) u chorych na zaawansowane czerniaki z mutacją *BRAF* powodują szybką odpowiedź i kontrolę nowotworu u większości chorych, przy ograniczonym czasie trwania odpowiedzi związanym z aktywacją mechanizmów oporności, leki te zawsze powinno się rozważać jako postępowanie z wyboru u chorych z objawami choroby i/lub dużą masą nowotworu, jak przedstawiono to w omawianych przypadkach. W 2019 roku przedstawiono zaktualizowane wyniki leczenia chorych terapią skojarzoną dabrafenibem z trametynibem pochodzące z dwóch badań COMBI-v i COMBI-d [5]. Główne punkty końcowe obejmowały ocenę przeżyć

całkowitych (OS) i przeżyć wolnych od progresji choroby (PFS). Mediana długości okresu obserwacji wyniosła 22 miesiące, leczeniu skojarzonemu inhibitorem *BRAF* i *MEK* poddano 563 chorych. Odsetek PFS wyniósł 21% (95% przedziału ufności — CI 17–24) po 4 latach i 19% (95% CI 15–22) po 5 latach. Odsetki OS wyniosły 37% (95% CI 33–42) po 4 latach i 34% (95% CI 30–38) po 5 latach. U 109 chorych (19%) stwierdzono całkowitą odpowiedź, co wiązało się z poprawą wyników odległych i odsetek 5-letnich OS w tej grupie wyniósł 71% (95% CI 62–79). Stwierdzono, że leczenie skojarzone dabrafenibem z trametynibem prowadzi do długotrwałych korzyści u około 1/3 chorych na zaawansowane czerniaki z obecnością mutacji *BRAF* V600E lub V600.

W czerniakach o złych czynnikach rokowniczych (jak zwiększona aktywność LDH, przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego) i z obecnością mutacji *BRAF* być może w najbliższym czasie rozwiązaniem będzie skojarzenie immunoterapii anty-PD-1/anty-PD-L1 z inhibitorami *BRAF* + *MEK*, gdyż badania nad taką terapią potrójną obecnie trwają.

Nową opcją jest zastosowanie uzupełniającego leczenia dabrafenibem z trametynibem w grupie chorych z obecnością mutacji *BRAF* w stopniu III o wysokim ryzyku (dostępne w Polsce w ramach ratunkowego dostępu terapii lekowej RDTL). Wyniki przeprowadzonego badania wykazały poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby — RFS (iloraz hazardu HR 0,47), przeżyć wolnych od przerzutów odległych — DMFS (HR 0,51; 91% vs. 70% po roku, 77% vs. 60% po 2 latach i 71% vs. 57% po 3 latach) i OS (HR 0,57) w stosunku do placebo [6]. W przywołanym tu badaniu (COMBI-AD) stosowano dabrafenib z trametynibem przez rok w porównaniu z placebo (stopień IIIA o wielkości przerzutu > 1 mm, IIIB/C). Korzyść z leczenia dabra-



Rycina 1. Schemat postępowania terapeutycznego u chorych na zaawansowane czerniaki w grupie chorych z obecnością mutacji *BRAF* [wg 2]

fenibem z tramety nibem obserwowano we wszystkich analizowanych podgrupach. Zaktualizowane dane z 4-letnich obserwacji potwierdzają korzyść z leczenia dabrafenibem z tramety nibem (RFS: 54%; HR: 0,49; DFS: 67%; HR: 0,53) [7]. Ponadto przedstawiono również model oceniający odsetek dodatkowo wyleczonych chorych po zastosowaniu leczenia uzupełniającego (*cure rate*), który wynosi w tym przypadku aż 17% [7]. Profil bezpieczeństwa dabrafenibu z tramety nibem był zgodny z tym obserwowanym w badaniach obejmujących chorych na czerniaka w IV stopniu zaawansowania.

Na rycinie 1 przedstawiono obecnie obowiązujący schemat postępowania terapeutycznego u chorych na zaawansowane czerniaki w grupie chorych z obecnością mutacji *BRAF*.

Piśmiennictwo

1. Rutkowski P. (red.). Złośliwe nowotwory skóry. Wyd. 2. Via Medica, Gdańsk 2014.
2. Rutkowski P., Wysocki P.J., Nasierowska-Guttmejer A. i wsp. Cutaneous melanomas. *Oncol. Clin. Pract.* 2019; 15. DOI: 10.5603/OCP.2018.0055.
3. Rutkowski P. (red.). Nowe terapie w czerniakach. Via Medica (wyd. 2). Gdańsk 2017.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma v. 2. 2019.
5. Robert C., Grob J.J., Stroyakovskiy D. i wsp. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1904059 [Epub ahead of print].
6. Long G.V., Hauschild A., Santinami M. i wsp. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377: 1813–1823. DOI: 10.1056/NEJMoa1708539.
7. Hauschild A., Dummer R., Schadendorf D. i wsp. 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; JCO1801219.1056/NEJMoa1708539.