

Monika Dudzisz-Śledź¹, Piotr Wysocki²
¹Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

²Katedra i Klinika Onkologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

Wybrane doniesienia literaturowe

ESMO 2019 — inhibitory CDK4/6 w skojarzeniu z fulwestrantem znacząco poprawiają rokowanie chorych na przerzutowego, hormonozależnego raka piersi

Podczas kongresu *European Society For Medical Oncology* (ESMO) 2019 zaprezentowano końcowe dane dotyczące czasu przeżycia całkowitego chorych na uogólnionego, hormonozależnego raka piersi leczonych w ramach badań III fazy — MONARCH-2 oraz MONALEESA-3. W badaniu MONARCH-2 669 chorych po niepowodzeniu leczenia hormonalnego 1. linii włączano losowo w stosunku 2:1 do ramienia eksperymentalnego (fulwestrant + abemacyklil) lub kontrolnego (fulwestrant). W badaniu MONALEESA-3 726 chorych (50% wcześniej nieleczonych) randomizowano w stosunku 2:1 do ramienia rybocyklil + fulwestrant lub fulwestrant. W badaniu MONARCH-2 po medianie obserwacji wynoszącej około 4 lat wykazano znamienne zwiększenie mediany przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) z 37,3 miesiąca (fulwestrant) do 46,7 miesiąca (fulwestrant + abemacyklil), co przekładało się na 24-procentową redukcję względnego ryzyka zgonu [hazard względny (HR, *hazard ratio*) 0,757, 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,606–0,945]. W badaniu MONALEESA-3 po medianie obserwacji wynoszącej 39,4 miesiąca mediana OS w ramieniu fulwestrant + rybocyklil nie została osiągnięta, a w ramieniu kontrolnym wynosiła 40,0 miesięcy, co przełożyło się na znamiennej redukcję ryzyka zgonu o 27% (HR = 0,724; 95% CI 0,568–0,924).

palbocyklilu nie wykazano do tej pory znamiennej korzyści w zakresie OS. Należy jednak pamiętać, że w badaniu PALOMA-3, w którym kojarzono palbocyklil z fulwestrantem, chore były wcześniej poddane znacznie bardziej intensywnemu leczeniu niż w badaniach MONARCH-2 i MONALEESA-3 (musiały otrzymać wcześniej hormonoterapię, a u > 30% stosowano paliatywną chemioterapię). Decyzja lekarza dotycząca wyboru odpowiedniego inhibitora CDK4/6 powinna być oparta na profilu działań niepożądanych poszczególnych przedstawicieli tej grupy i ewentualnych przeciwwskazaniach po stronie pacjenta, a nie podejmowana na podstawie różnic w punktach końcowych badań, których nie można między sobą bezpośrednio porównać. Niewątpliwie największym problemem staje się w tej chwili określenie strategii postępowania u chorych po niepowodzeniu leczenia opartego na inhibitorach CDK4/6. Wiadomo, że leki te charakteryzują się wspólnym mechanizmem działania i wykazują krzyżową oporność. W związku z powyższym kluczowe są badania kliniczne nad strategiami leczenia po wyczerpaniu efektywności inhibitorów CDK4/6. Jednym z takich projektów jest zastosowanie chemiohormonoterapii metronomicznej w ramach badania klinicznego II fazy przygotowywanego przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej.

Komentarz

Zaprezentowane podczas kongresu ESMO 2019 wyniki badań MONARCH-2 oraz MONALEESA-3 ugruntowują kluczowe miejsce inhibitorów CDK4/6 w skojarzeniu z hormonoterapią w leczeniu chorych na uogólnionego, hormonozależnego raka piersi. Bardzo wyraźne korzyści w zakresie czasu wolnego od progresji przełożyły się na znamienne korzyści w zakresie czasu przeżycia całkowitego. Spośród trzech zarejestrowanych inhibitorów CDK4/6 tylko w przypadku

Źródła

1. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall survival (OS) results of the phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with fulvestrant (FUL) + ribociclib (rib). *Annals of Oncology*. 2019; 30(suppl_5): v851–v934, doi: 10.1093/annonc/mdz394.
2. Sledge G, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Overall survival of abemaciclib plus fulvestrant in patients with HR+, HER2-advanced breast cancer. *Annals of Oncology*. 2019; 30(suppl_5): v851–v934, doi: 10.1093/annonc/mdz394.
3. Sledge G, Toi M, Neven P, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy — MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019; doi: 10.1001/jamaoncol.2019.4782.

PTOK 2019 — skuteczność sekwencyjnego leczenia czerniaka w stadium rozsiewu z zastosowaniem nowych terapii. Wyniki leczenia systemowego nowymi terapiami 253 chorych na czerniaka w stadium nieoperacyjnym lub z przerzutami w Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków Centrum Onkologii — Instytutu w Warszawie

W dniu 31.08.2019 roku podczas XXII Kongresu Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) w Gdańsku przedstawiono wyniki leczenia sekwencyjnego 253 chorych na czerniaki nieoperacyjne lub w stadium z przerzutami, leczonych w Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków Centrum Onkologii — Instytutu w Warszawie, którzy otrzymali co najmniej 1 linię leczenia systemowego i leczenie rozpoczęli w okresie od grudnia 2015 roku do marca 2018 roku. Mediana wieku chorych objętych analizą wyniosła 62 lata; 98% chorych leczono z powodu choroby w IV stadium zaawansowania klinicznego, u 53% stwierdzono obecność mutacji w genie *BRAF* (*BRAF*+). Przy rozpoczęciu leczenia 1. linii 25% chorych miało stwierdzone przerzuty, u 57% chorych aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) w surowicy była prawidłowa, większość badanych (99%) była w bardzo dobrym i dobrym (ECOG 0–1) stopniu sprawności. Na podstawie wyników zaprezentowanych podczas Kongresu PTOK wysunięto wnioski, iż leczenie sekwencyjne w ramach programów lekowych NFZ, immunoterapii i terapii celowanych przynosi korzyść większości chorym. W całej grupie chorych objętych analizą w 1. linii leczenia immunoterapię zastosowano u 60% osób ($n = 153$), a terapię anti-*BRAF*/anti-MEK u 40% ($n = 100$). Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) w całej grupie chorych wyniosła 5,7 miesiąca, u chorych leczonych anti-PD1 *BRAF* wt (*BRAF wild type*, *BRAF*-) 7,2 miesiąca, u chorych leczonych anti-PD1 *BRAF*+ 6,0 miesiąca, u chorych leczonych inhibitorami *BRAF* i inhibitorami MEK (*BRAF*i/*MEK*i) *BRAF*+ 5,55 miesiąca. W analizowanej grupie chorych spośród 205, u których stwierdzono progresję choroby, 47% ($n = 96$) zostało zakwalifikowanych do leczenia 2. linii. Spośród chorych leczonych *BRAF*i/*MEK*i w 1. linii 52 chorych rozpoczęło w 2. linii leczenie anti-PD1, spośród chorych leczonych w 1. linii immunoterapią 29 chorych rozpoczęło w 2. linii leczenie ipilimumabem, 7 chorych otrzymało chemioterapię, a 8 chorych leczenie *BRAF*i/*MEK*i. Na podstawie przeprowadzonej analizy nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie OS pomiędzy niwolumabem i pembrolizumabem ani istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią skojarzoną dabrafenibem z trametynibem i wemurafenibem z kobimetynibem.

W codziennej praktyce klinicznej mediana PFS 1. linii leczenia chorych na czerniaka *BRAF*+ nie jest dłuższa przy zastosowaniu terapii ukierunkowanych molekularnie w porównaniu z immunoterapią. U chorych na czerniaka *BRAF*+ i z prawidłową aktywnością LDH immunoterapia wydaje się właściwym wyborem w 1. linii leczenia. Mimo że obecność mutacji w genie *BRAF* jest negatywnym czynnikiem prognostycznym u chorych na czerniaka w IV stadium zaawansowania, zastosowanie sekwencyjne terapii o różnych mechanizmach działania pozwala na osiągnięcie zbliżonego przeżycia u chorych *BRAF*+ i chorych bez mutacji *BRAF* (*BRAF* wt) leczonych sekwencyjnie. Zastosowanie immunoterapii w 1. linii leczenia u chorych na czerniaka *BRAF*+ i *BRAF* wt pozwala na osiągnięcie stosunkowo długich i porównywalnych OS.

Komentarz

Czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS, *recurrence-free survival*) nie różni się istotnie pomiędzy chorymi na czerniaka z obecną mutacją *BRAF* i chorymi bez mutacji *BRAF*. Historycznie, mediana czasu przeżycia całkowitego nieleczonych chorych na czerniaka *BRAF*+ w IV stadium zaawansowania klinicznego wynosi 5,7 miesiąca, a chorych *BRAF*- 8,5 miesiąca. Zastosowanie dostępnych metod leczenia sekwencyjnego, w tym leczenia anti-PD1 i anti-CTLA4, u chorych na czerniaka *BRAF*- oraz leczenia anti-*BRAF*/-MEK i immunoterapii u chorych na czerniaka *BRAF*+ pozwala na istotne wydłużenie czasu przeżycia tych chorych i powinno być rutynowo stosowane zwłaszcza wobec dostępności tych leków w ramach programów lekowych NFZ w Polsce. Wybór sekwencji leczenia u chorych z obecną mutacją w genie *BRAF* powinien opierać się przebiegu klinicznym choroby oraz stanie pacjenta.

Źródła

1. Czarnecka AM, Tetrycz P, Mariuk-Jarema A, et al. Skuteczność sekwencji leczenia czerniaka w stadium rozsiewu przy pomocy nowych terapii. *Onkol Prakt Klin Edu.* 2019; 5(supl. E).
2. Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Cutaneous melanomas. *Oncol Clin Pract.* 2019; 15: 1–19, doi: 10.5603/OCP.2018.0055.

PTOK 2019 — wyniki retrospektywnego badania wieloośrodkowego poświęconego ocenie skuteczności powtórnego zastosowania inhibitorów BRAF i MEK w leczeniu chorych na czerniaka w stadium uogólnienia

W dniu 31.08.2019 roku podczas XXII Kongresu PTOK w Gdańsku przedstawiono wyniki retrospektywnego badania wieloośrodkowego poświęconego ocenie skuteczności powtórnego zastosowania inhibitorów BRAF i MEK w leczeniu chorych na czerniaka w stadium uogólnienia z potwierdzoną mutacją w genie *BRAF*. Badaniem objęto 51 chorych leczonych w 8 ośrodkach w Polsce. Wszyscy chorzy otrzymali w 1. lub 2. linii leczenia terapię inhibitorami BRAF i inhibitorami MEK (BRAFi/MEKi), po progresji choroby zastosowano u nich immunoterapię, a po kolejnej progresji zostali poddani ponownemu leczeniu BRAFi/MEKi (dabrafenib z trametynibem) w ramach programu lekowego NFZ. Powtórne leczenie BRAFi/MEKi u chorych w analizowanej grupie pozwoliło uzyskać odpowiedź całkowitą u 1 chorego (2%), odpowiedź częściową na leczenie u 15 chorych (30%) oraz stabilizację choroby u 18 chorych (35%). Mediany PFS i OS chorych leczonych BRAFi/MEKi w 1. linii wyniosły odpowiednio 10,5 i 34 miesiące, zaś chorych leczonych powtórnie BRAFi/MEKi w ramach 3. linii odpowiednio 4,33 i 10 miesięcy. Powtórne zastosowanie BRAFi/MEKi przynosi znaczącą korzyść kliniczną i powinno być brane pod uwagę w terapii wybranych chorych na czerniaka *BRAF*+ w stadium zaawansowanym lub z przerzutami.

Komentarz

U chorych na czerniaka *BRAF*+ zastosowanie terapii anty-BRAF uzupełnionej o lek anty-MEK stanowi obecnie jedną z najważniejszych opcji postępowania.

Dobór właściwej dla danego chorego sekwencji leczenia opiera się na wielu parametrach, w tym m.in. na lokalizacji i wielkości ognisk chorobowych, aktywności LDH w surowicy, stanie chorego. Istotną opcję postępowania u tych chorych stanowi powrót do terapii skojarzonej BRAFi/MEKi po wcześniejszym ich odstawieniu z powodu progresji. Wyniki analizy przeprowadzonej w grupie chorych leczonych ponownie BRAFi/MEKi są spójne z wynikami wcześniej publikowanych doniesień. W badaniu II fazy wykazano, że ponowne wdrożenie leczenia dabrafenibem i trametynibem pozwoliło uzyskać częściową odpowiedź na leczenie i stabilizację choroby w znacznej grupie chorych (odpowiednio u 32% i 40% chorych), przy czym mediana PFS po ponownym wdrożeniu BRAFi/MEKi wyniosła 4,9 miesiąca [1]. W 2017 roku przedstawiono wyniki analizy przeprowadzonej w grupie 116 chorych, którzy otrzymywali BRAFi/MEKi po przerwie związanej z leczeniem kolejnej linii po progresji podczas wcześniejszej terapii. Odsetek odpowiedzi na leczenie po ponownym wdrożeniu terapii BRAFi/MEKi wyniósł 43%, a mediana OS 9,8 miesiąca [2].

Źródła

- Schreuer M, Jansen Y, Planken S, et al. Combination of dabrafenib plus trametinib for BRAF and MEK inhibitor pretreated patients with advanced BRAF-mutant melanoma: an open-label, single arm, dual-centre, phase 2 clinical trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(4): 464–472.
- Valpione S, Carlino M, Mangana J, et al. Re-challenge with BRAF directed treatment: A multi-institutional retrospective study. *J Clin Oncol.* 2017; 35(15_suppl): 9512–9512.
- Rogala P, Cybulska-Stopa B, Czarnecka AM, et al. Powtórne zastosowanie inhibitorów BRAF i MEK w leczeniu chorych na rozlanego czerniaka — retrospektywne badanie wieloośrodkowe. *Onkol Prakt Klin Edu.* 2019; 5(supl. E).

PTOK 2019 — wyniki leczenia chorych na czerniaka z przerzutami do mózgowia w Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków Centrum Onkologii — Instytutu w Warszawie

W dniu 31.08.2019 roku podczas XXII Kongresu PTOK w Gdańsku przedstawiono wyniki leczenia 363 chorych na czerniaka z przerzutami do mózgowia (BM, *brain metastases*), leczonych w Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków Centrum Onkologii — Instytutu w Warszawie w latach 1999–2018. Mediana wieku rozpoznania BM wyniosła 60 lat, u 8% pacjentów stwierdzono je przy pierwszym rozpoznaniu czerniaka. U 45% chorych wykazano mutację w genie *BRAF* (*BRAF*+), u 31% nie stwierdzono mutacji *BRAF*

(*BRAF wt*), a u 23% chorych wynik oznaczenia nie był znany lub badania nie wykonano. Dla całej grupy chorych na czerniaka *BRAF*+ z BM mediana OS wyniosła 7 miesięcy, podczas gdy wśród chorych *BRAF*- i przy nieznanym statusie mutacyjnym wyniosła 4 miesiące. Na OS wpływały liczba przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), stężenie LDH i albumin oraz grupa rokownicza według skali GPA (*Graded Prognostic Assessment*) ($p < 0,0001$). Mediana OS chorych z 1 BM wyniosła 10 miesięcy, z 2–3 BM 7,4 miesiąca, z ponad 4

BM 3,6 miesiąca. Metodą z wyboru leczenia 1. linii była przede wszystkim radioterapia (72%), przy coraz częstszym stosowaniu radiochirurgii stereotaktycznej (SRS) w ostatnich latach, 20% chorych poddano leczeniu neurochirurgicznemu, leczenie systemowe jako jedyną metodę leczenia zaoferowano jedynie 7% chorym. Chorzy *BRAF* wt w 1. linii leczenia otrzymywali terapię anty-PD1 (35%) lub chemioterapię (46%), natomiast u chorych *BRAF*+ stosowano BRAFi/MEKi (67%), anty-PD1 (5%). Mediana OS chorych leczonych BRAFi/MEKi wyniosła 9 miesięcy, natomiast chorych leczonych anty-PD1 12 miesięcy. Pięćdziesiąt procent BM rozpoznano przed 2014 rokiem, czyli datą wprowadzenia do leczenia czerniaka w Polsce nowych terapii. Na podstawie przeprowadzonej analizy stwierdzono istotną poprawę w zakresie OS u chorych na czerniaka z BM leczonych po 2013 roku ($p < 0,027$). Wysłano wniosek, iż użycie skali GPA jest przydatne w praktyce klinicznej w celu właściwego kwalifikowania chorych do leczenia skojarzonego/sekwencyjnego z powodu BM w przebiegu czerniaka. Zastosowanie nowoczesnego, wielodyscyplinarnego leczenia przerzutów do OUN jest obecnie szczególnie zasadne w grupie o najlepszym rokowaniu w skali GPA (3–4). U tych chorych leczenie systemowe BRAFi/MEKi i przeciwciałami anty-PD1 pozwala na osiągnięcie mediany OS wynoszącej ponad 2 lata. Z przeprowadzonej analizy wynika, że najdłuższe przeżycia osiągnięto u chorych leczonych miejscowo neurochirurgicznie lub radiochirurgicznie (SRS) w połączeniu z immunoterapią. Stężenie albumin może być wartościowym czynnikiem prognostycznym, zwłaszcza w polskich warunkach. Status mutacji *BRAF* nie jest czynnikiem prognostycznym leczenia BM, natomiast obecność mutacji w genie *BRAF* stwarza możliwość zastosowania kolejnej/kolejnych linii leczenia.

Komentarz

Ryzyko wystąpienia przerzutów do mózgowia u chorych na czerniaka w stadium zaawansowanym lub z przerzutami jest duże i wynosi 40–50%. Historyczna mediana przeżycia chorych na czerniaka z BM wyniosła 4–5 miesięcy. Lokalizacja przerzutów czerniaka w mózgowiu stanowi jeden z najważniejszych wyzwań w praktyce klinicznej podczas leczenia chorych na czerniaki. Wybór optymalnej strategii postępowania, w tym leczenia skojarzonego obejmującego leczenie systemowe, neurochirurgiczne, radioterapeutyczne z uwzględnieniem radioterapii stereotaktycznej i radiochirurgii oraz właściwego leczenia objawowego łącznie z leczeniem neurologicznym, a także odpowiedniego kwalifikowania chorych, którzy mogą odnieść korzyści z takiego postępowania, opiera się na sytuacji klinicznej chorego, dostępności metod leczenia oraz doświadczeniu klinicznym. Należy rozważać wszystkie możliwości, po ocenie sytuacji klinicznej w zespole wielodyscyplinarnym, w celu stworzenia choremu jak największych szans na długotrwałe przeżycie z zachowaniem jego dobrej jakości. Zastosowanie właściwego schematu postępowania pozwala u niektórych chorych uzyskać przeżycia ponad 2-letnie.

Źródła

1. Placzke J, Tetrycz P, Ługowska I, et al. Analiza aktualnych wyników leczenia chorych na czerniaka z przerzutami do mózgu. *Onkol Prakt Klin Edu.* 2019; 5(supl. E).
2. Rutkowski P, Kiprian D, Dudzisz-Śledź M, et al. Management of brain metastases in melanoma. *Oncol Clin Pract.* 2019; 15: 51–61, doi: 10.5603/OCP2018.0031.