

**Bożena Cybulska-Stopa, Karolina Piejko, Renata Pacholczak, Małgorzata Domagała-Haduch, Anna Drosik-Kwaśniewska, Agata Sałek-Zań, Patrycja Wiktor-Mucha, Janusz Rolski, Tomasz Zemełka**

Klinika Onkologii Klinicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Krakowie

# Immunoterapia czy terapia celowana w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowane/rozsiiane czerniaki z obecnością mutacji *BRAF* — analiza jednośrodkowa

Immunotherapy or targeted therapy as first-line treatment of patients with advanced/metastatic melanoma with the *BRAF* mutation — a single-center analysis

## Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Cybulska-Stopa B, Piejko K, Pacholczak R et al. Immunotherapy or targeted therapy as first-line treatment of patients with advanced/metastatic melanoma with the *BRAF* mutation — a single-center analysis. *Oncol Clin Pract.* 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0023.

Należy cytować wersję pierwotną.

## Adres do korespondencji:

Dr n. med. Bożena Cybulska-Stopa  
Klinika Onkologii Klinicznej  
Narodowy Instytut Onkologii  
im. M. Skłodowskiej-Curie  
— Państwowy Instytut Badawczy  
Oddział w Krakowie  
e-mail: bcybulkastopa@vp.pl

## STRESZCZENIE

**Wstęp.** Jednym z najważniejszych osiągnięć współczesnej onkologii jest odkrycie nowych możliwości terapeutycznych: terapii celowanej oraz immunoterapii związanej z inhibitorami punktów kontrolnych. Dotychczas nie ustalono jednoznacznie, która terapia powinna być zastosowana jako leczenie pierwszej linii u chorych na zaawansowane/rozsiiane czerniaki z obecnością mutacji *BRAF*.

**Materiał i metody.** Analizą objęto 137 chorych na zaawansowane/przerzutowe czerniaki z obecną mutacją *BRAF*, otrzymujących w ramach programów lekowych immunoterapię anti-PD-1 (IT) lub terapię ukierunkowaną molekularnie iBRAF ± iMEK (TT) jako leczenie pierwszej linii. Porównano terapie IT i TT stosowane jako leczenie pierwszej linii.

**Wyniki.** Mediany czasu przeżycia całkowitego (OS) i czasu wolnego od progresji choroby (PFS) w całej badanej grupie wyniosły odpowiednio 14,0 i 7,3 miesiąca. Niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi w zakresie OS i PFS były przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego, podwyższona aktywność dehydrogenazy mleczanowej oraz stan sprawności > 1. Obecność przerzutów w > 2 lokalizacjach była niekorzystnym czynnikiem rokowniczym tylko w zakresie OS. Wykazano znamienne statystyczną różnicę pomiędzy terapiami TT i IT w zakresie OS ( $p = 0,0011$ ; mediana dla TT wyniosła 12,6 miesiąca, nie osiągnięto mediany dla IT). Należy jednak zaznaczyć, że grupa leczona TT charakteryzowała się gorszymi czynnikami prognostycznymi. Nie wykazano różnicy w zakresie PFS ( $p = 0,292$ ; mediana dla TT 7,2 miesiąca, mediana dla IT 9,0 miesięcy).

**Wnioski.** U chorych na zaawansowane/przerzutowe czerniaki z obecną mutacją *BRAF* bez gwałtownej progresji IT powinna być rozważana jako leczenie pierwszej linii.

**Słowa kluczowe:** czerniak, immunoterapia, terapia celowana, leczenie sekwencyjne, mutacja *BRAF*

## ABSTRACT

**Introduction.** One of the most important achievements of contemporary oncology is the discovery of new therapeutic possibilities: targeted therapy and immunotherapy associated with checkpoint inhibitors. It has not been unequivocally determined so far which therapy should be used as first-line treatment in patients with advanced/metastatic melanoma with the *BRAF* mutation.

**Material and methods.** 137 patients with advanced/metastatic melanoma with the *BRAF* mutation were analyzed. They received anti-PD1-1 therapy (IT) or molecularly targeted therapy iBRAF ± iMEK (TT) as first-line treatment in the scope of the national drug program. IT and TT therapies used as first-line treatment were compared.

**Results.** Median OS and PFS in the group were 14.0 and 7.3 months. Unfavorable prognostic factors for OS and PFS were metastases to the central nervous system, increased LDH levels and performance status > 1. Metastatic sites in > 2 locations were only unfavorable prognostic factors for OS. A statistically significant difference was found between TT and IT for OS ( $p = 0.0011$ ; median for TT was 12.6 months and was not reached for IT). It should be noted that the group treated with TT was characterized by a worse prognostic factors. No differences in PFS were observed ( $p = 0.292$ , medians 7.2 and 9.0 months, respectively).

**Conclusion:** In patients with advanced/metastatic melanoma with a *BRAF* mutation without rapid progression, IT should be considered as first-line therapy.

**Key words:** melanoma, immunotherapy, targeted therapy, sequential therapy, *BRAF* mutation

Copyright © 2020 Via Medica

ISSN 2450-1646

Onkol Prakt Klin Edu 2020; 6, 4: 258-264

## Wprowadzenie

W ostatnich latach leczenie chorych z rozpoznaniem czerniaka uległo ogromnej zmianie. Odkryto obecność specyficznych mutacji w komórkach czerniaka — między innymi mutacji *BRAF* [1]. Mutacja *BRAF V600* występuje u około 50% chorych na rozsiarne czerniaka i jest czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na terapię celowaną [2]. Zastosowanie terapii celowanych inhibitorami *BRAF* ± *MEK* (iBRAF ± iMEK) przyczyniło się do znacznej poprawy wyników leczenia w zakresie przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) oraz czasu wolnego od progresji choroby (PFS, *progresion free survival*), co potwierdziły badania z randomizacją [3–8]. Również rozwój immunoterapii związanej z inhibitorami punktów kontrolnych (ICI, *immune checkpoint inhibitors*) poprawił wyniki leczenia chorych na czerniaki [9–18]. Działanie ICI jest niezależne od obecności mutacji *BRAF* [16–19]. Dzięki zastosowaniu ICI istnieje możliwość osiągnięcia długotrwałej remisji choroby [8–16]. Znaczącym problemem pozostaje jednak niski wskaźnik odpowiedzi na leki z tej grupy, jak również długość czasu, jaki upływa od momentu rozpoczęcia terapii do wystąpienia odpowiedzi na leczenie [9–16]. Inaczej wygląda sytuacja w przypadku zastosowania terapii celowanych, w których odsetek odpowiedzi na leczenie jest wysoki, a czas do wystąpienia odpowiedzi bardzo krótki [3–8].

Leczenie systemowe chorych z obecnością mutacji *BRAF* stanowi duże wyzwanie terapeutyczne. Dotychczas nie ustalono jednoznacznie, jaka terapia powinna być zastosowana jako leczenie pierwszej linii u chorych na zaawansowane/rozsiarne czerniaki z obecnością mutacji *BRAF*. Istnieje niewielka liczba danych na ten temat, brakuje też wyników badań z randomizacją, które porównywałyby bezpośrednio skuteczność immunoterapii anty-PD-1 (IT, *immunotherapy*) i terapii celowanej iBRAF ± iMEK (TT, *targeted therapy*) w leczeniu pierwszej linii w tej grupie chorych [20–26]. Wprawdzie prowadzone

są badania kliniczne DREMseg Study (NCT02224781), SECOMBIT (NCT02631447) oraz EORTC EBIN, które powinny dać odpowiedź na to pytanie, jednak na ich wyniki należy jeszcze poczekać [27].

W związku z tym zdecydowano o przeprowadzeniu retrospektywnej analizy porównującej leczenie pierwszej linii TT lub IT u chorych na zaawansowane/rozsiarne czerniaki z obecną mutacją w genie *BRAF*. W niniejszej pracy przedstawiono analizę obejmującą 137 chorych na zaawansowane/rozsiarne czerniaki z obecną mutacją *BRAF*, którzy w pierwszej linii otrzymywali immunoterapię lub terapię celowaną.

## Materiał i metoda

Analizą objęto wszystkich chorych na rozsiarne/zaawansowane czerniaka leczonych w ramach programów lekowych od stycznia 2013 do czerwca 2019 roku w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowym Instytucie Badawczym, Oddział w Krakowie. Z tej grupy wyodrębniono 137 chorych z obecną mutacją *BRAF*, którzy otrzymali jako leczenie pierwszej linii IT lub TT. Leczenie pierwszej linii za pomocą IT u chorych z obecnością mutacji *BRAF* w ramach programów lekowych rozpoczęto w 2017 roku, co było związane z pojawieniem się nowych zapisów w programach lekowych. U wszystkich chorych objętych analizą zebrano dane dotyczące wieku, płci, lokalizacji zmiany pierwotnej, stopnia zaawansowania choroby oraz rodzaju terapii stosowanej w pierwszej, drugiej i kolejnych liniach. Informacje dotyczące stopnia zaawansowania choroby, lokalizacji zmian przerzutowych, aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) i stopnia sprawności wg ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group performance Status*) [17] zebrano w momencie rozpoczęcia leczenia systemowego pierwszej linii.

## Analiza statystyczna

Do oceny wartości  $p$  określonych czynników porównywanych pomiędzy grupą leczoną IT oraz większą liczebnie grupą otrzymującą TT zastosowano dokładny test Fishera. Punkty końcowe obejmowały ocenę PFS i OS oraz ocenę wskaźnika obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR, *overall response rate*) i wskaźnika kontroli choroby (DCR, *disease control rate*), zdefiniowanych przez kryteria oceny odpowiedzi RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) 1.1. Wartości PFS lub OS wyznaczano od początku terapii IT lub TT do progresji choroby wg RECIST, zgonu lub ostatniego udokumentowanego kontaktu. Metodę Kaplana–Meiera zastosowano do oszacowania PFS i OS przy 95-procentowym przedziale ufności (CI, *confidence interval*), a krzywe przeżycia analizowano za pomocą analizy *log-rank*. Do określenia — w modelu wielowymiarowym — znaczenia wpływu zmiennych prognostycznych na PFS i OS w momencie rozpoczęcia leczenia IT lub TT zastosowano model proporcjonalnego hazardu Coxa. Różnice uznano za statystycznie istotne, jeśli wartości  $p < 0,05$ . Wszystkie analizy statystyczne przeprowadzono za pomocą programu STATISTICA 12.

## Wyniki

### Ogólna charakterystyka badanej grupy

W grupie 137 chorych na zaawansowane/rozsiiane czerniaki z obecną mutacją *BRAF* leczenie pierwszej linii z zastosowaniem TT otrzymało 110 (80%) chorych, a z użyciem IT 27 (20%) chorych. W ramach TT u 45 (41%) chorych zastosowano iBRAF (wemurafenib lub dabrafenib), a u 65 (55%) iBRAF + iMEK (wemurafenib + kobimetynib lub dabrafenib + trametynib). Przed rokiem 2017 leczenie TT otrzymało 64 chorych. W ramach IT zastosowano przeciwciała anty-PD-1 (niwolumab lub pembrolizumab). Leczenie drugiej linii otrzymało 57 (42%) chorych, w tym 39 chorym podano sekwencję leczenia IT–TT, a 4 chorym — sekwencję TT–IT. W grupie otrzymującej sekwencję TT–IT jako leczenie drugiej linii stosowano niwolumab lub pembrolizumab (19 chorych) oraz ipilimumab (20 chorych). W grupie IT–TT jako leczenie drugiej linii u wszystkich chorych stosowano iBRAF + iMEK. Leczenie trzeciej linii otrzymało 15 (11%) chorych, a leczenie czwartej linii 3 (2%) chorych. W grupie otrzymującej TT było statystycznie więcej chorych z obecnymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), podwyższoną aktywnością LDH oraz w wyższym stopniu zaawansowania. Dokładną charakterystykę badanej grupy przedstawiono w tabeli 1.

### Wyniki leczenia w całej badanej grupie *BRAF*+

Mediany OS oraz PFS w całej badanej grupie wyniosły odpowiednio 14,8 oraz 7,4 miesiąca. W analizie jedno-czynnikowej istotny statystycznie niekorzystny wpływ na OS i PFS wykazywały obecność przerzutów w mózgowiu (odpowiednio:  $p < 0,0003$  i  $p = 0,0071$ ), podwyższona aktywność LDH (odpowiednio:  $p < 0,0001$  i  $p = 0,0028$ ) oraz stan sprawności wg ECOG  $> 1$  (odpowiednio:  $p = 0,0002$  i  $p = 0,0033$ ). Obecność przerzutów w więcej niż 2 lokalizacjach miała istotnie statystycznie niekorzystny wpływ tylko na OS ( $p = 0,0113$ ). Płeć, wiek  $> 65$  lat, lokalizacja zmiany pierwotnej nie wykazały znamienne statystycznego wpływu na OS i PFS.

### Wyniki leczenia w zależności od rodzaju terapii pierwszej linii TT vs. IT u chorych *BRAF*+

Mediana OS w grupie otrzymującej TT wyniosła 13,3 miesiąca, w grupie IT natomiast nie osiągnięto mediany OS (przy medianie obserwacji wynoszącej w grupie TT i IT, odpowiednio, 22 i 18 miesięcy). Wykazano znamienne statystyczną różnicę w zakresie OS między grupami leczonymi TT i IT ( $p = 0,0011$ ) (ryc. 1A), jak również pomiędzy grupami leczonymi iBRAF + iMEK, tylko iBRAF i IT ( $p = 0,0084$ ) oraz iBRAF + iMEK vs. IT ( $p = 0,0074$ ) (ryc. 1B, 1C). Wykazano także znamienne statystyczną różnicę w zakresie OS między grupą otrzymującą TT przed 2017 rokiem ( $p = 0,0071$ ) a grupą leczoną IT (ryc. 1D). Nie było natomiast różnicy w zakresie OS między grupami otrzymującymi leczenie TT przed 2017 rokiem i od początku 2017 roku ( $p = 0,2634$ ) (ryc. 1E). Mediany PFS w grupie otrzymującej TT i IT wyniosły, odpowiednio, 7,2 oraz 9,0 miesięcy i nie wykazano między nimi znamienne statystycznej różnicy ( $p = 0,292$ ). Podobnie, nie było znamienne statystycznej różnicy w zakresie PFS pomiędzy grupą otrzymującą IT a grupą leczoną TT iBRAF + iMEK ( $p = 0,1001$ ), jak również między grupą otrzymującą IT a grupą leczoną tylko TT przed 2017 rokiem ( $p = 0,3498$ ). Dokładne zestawienie wyników leczenia w grupach TT i IT zawarto w tabeli 2. W analizie wieloczynnikowej znamienne statystycznie niekorzystny wpływ na OS i PFS miały podwyższona aktywność LDH, obecność przerzutów do OUN, ECOG  $> 1$ . Pozostałe czynniki na wykazały istotności statystycznej (tab. 3).

## Dyskusja

Prezentowane badanie dotyczyło porównania leczenia pierwszej linii IT lub TT u chorych na zaawansowane/rozsiiane czerniaki z obecną mutacją *BRAF*. Jest to jedna z nielicznych tego typu analiz, która dodatkowo

Tabela 1. Charakterystyka chorych pod względem stosowanej terapii pierwszej linii

Czynniki		IT	TT	p	Cała grupa n = 137
		n = 27 (20%)	n = 110 (80%)		
Wiek	Mediana (lata)	59	58	0,5997	59
	≤ 65	20 (74%)	78 (71%)	0,9294	98 (72%)
	> 65	7 (26%)	32 (29%)		39 (28%)
Płeć	Męska	18 (67%)	60 (45%)	0,2497	78 (57%)
	Żeńska	9 (33%)	50 (55%)		59 (43%)
Stopień zaawansowania	M1a	8 (26%)	15 (14%)	0,0096	23 (17%)
	M1b	7 (25%)	17 (15%)		24 (18%)
	M1c	10 (37%)	60 (55%)		70 (51%)
	M1d	2 (7%)	18 (16%)		20 (14%)
Obecność przerzutów do OUN	Nie	25 (96%)	92 (84%)	0,0071	127 (93%)
	Tak	2 (8%)	18 (16%)		20 (7%)
Liczba lokalizacji przerzutów	≤ 2	16 (59%)	50 (45%)	0,2840	66 (48%)
	> 2	11 (40%)	60 (55%)		71 (52%)
Aktywność LDH	W normie	22 (81%)	44 (40%)	0,0002	66 (48%)
	Ponad normę	5 (19%)	62 (56%)		67 (49%)
	Brak danych	0 (0%)	4 (4%)		4 (3%)
Aktywność LDH (× 2)	≤ 2 × norma	26 (96%)	82 (78%)	0,0039	106 (81%)
	> 2 × norma	1 (4%)	24 (22%)		25 (19%)
ECOG/PS	0	4 (15%)	11 (10%)	0,4326	15 (11%)
	1	22 (81%)	84 (76%)		106 (77%)
	2	1 (4%)	14 (13%)		15 (11%)
	3.–4.	0 (0%)	1 (1%)		1 (1%)
Lokalizacja zmiany pierwotnej	Skóra	24 (89%)	91 (83%)	0,1337	115 (84%)
	Błona śluzowa	1 (4%)	0		1 (1%)
	Z nieznanego ogniska pierwotnego	2 (7%)	19 (17%)		21 (15%)

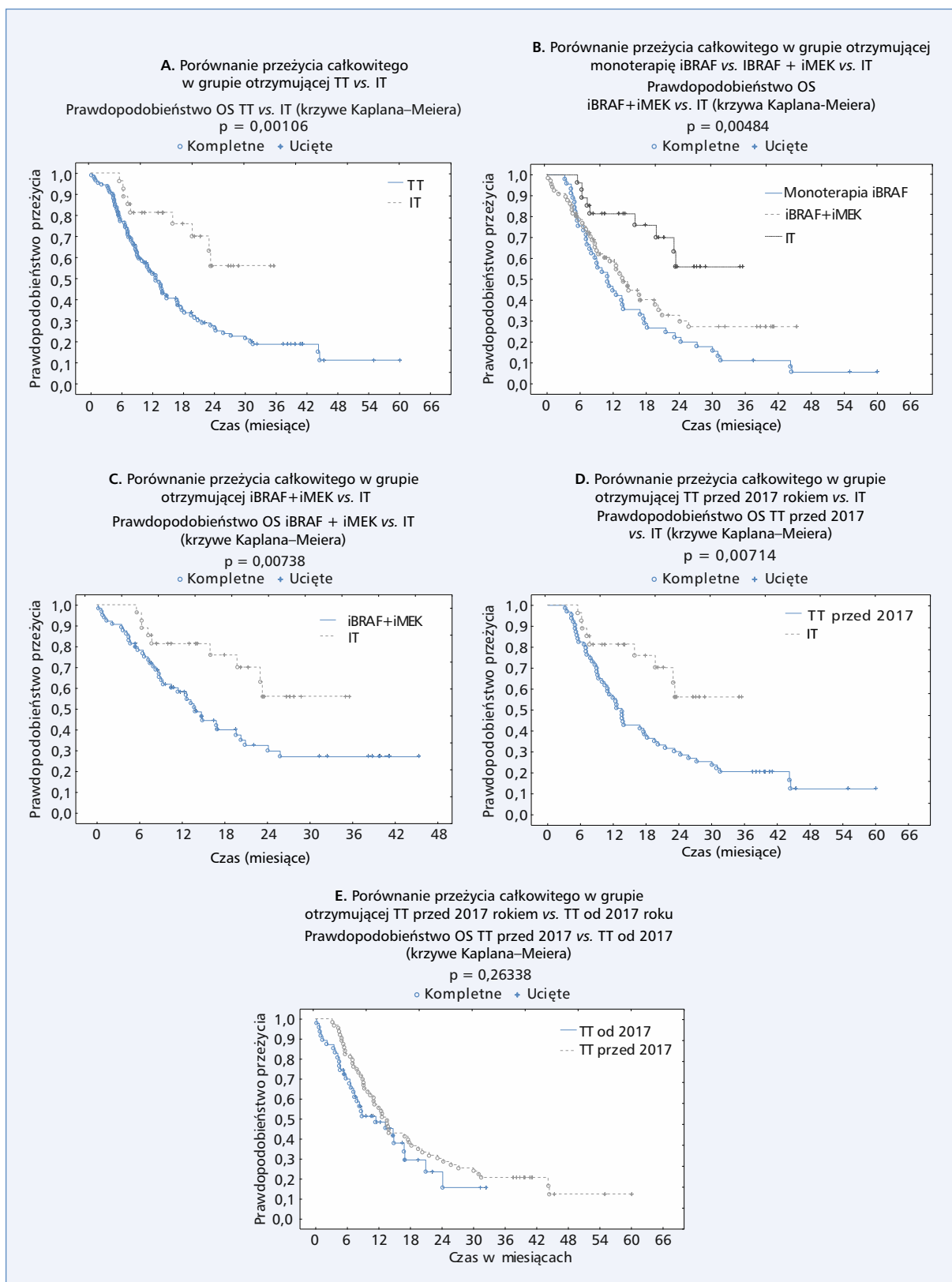
IT (immunotherapy) — immunoterapia anty-PD-1; TT (targeted therapy) — leczenie celowane inhibitorami BRAF ± MEK; LDH (lactate dehydrogenase) — dehydrogenaza mleczanowa; OUN — ośrodkowy układ nerwowy; ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) — stan sprawności wg ECOG

obejmuje bardzo jednorodne grupy chorych. Wszyscy chorzy byli leczeni w ramach narodowych programów lekowych i z tego względu musieli spełniać te same kryteria włączenia do leczenia.

Do pierwszych badań, które określały skuteczność stosowania immunoterapii przed lub po iBRAF, należą badania Ascierto i wsp. oraz Ackermana i wsp. [24, 25] W badaniach tych, w których w ramach immunoterapii stosowano głównie ipilimumab, wykazano, że zastosowanie immunoterapii przed iBRAF nie zmniejsza ich skuteczności [24, 25]. Kolejne badania i analizy (niebezpośrednie) potwierdziły, że zastosowanie immunoterapii w leczeniu pierwszej linii u chorych z obecną mutacją *BRAF* może być lepszą opcją niż leczenie celowane [22, 23, 26].

W niniejszym badaniu wykazano większą skuteczność w leczeniu pierwszej linii IT w porównaniu

z TT w zakresie OS ( $p = 0,0011$ ) oraz brak różnic w zakresie PFS ( $p = 0,292$ ). Tej zależności nie potwierdzono jednak w analizie wieloczynnikowej, co może wynikać z małej liczebności grupy otrzymującej IT. Moser i wsp. oraz Schilling i wsp. w swoich badaniach, które obejmowały większe grupy chorych, wykazali większą skuteczność w zakresie OS dla IT w leczeniu pierwszej linii u chorych na zaawansowane/rozsiane czerniaki z obecną mutacją *BRAF* [20, 23]. Należy zauważyć, że w obu tych badaniach mediany OS dla TT były podobne (13,2 i 12,4 miesiąca), jak w analizie autorów niniejszej pracy (13,3 miesiąca), co świadczy o podobieństwie tych grup, a co za tym idzie — może potwierdzać podobieństwo pozostałych wyników. Należy również zauważyć, że przy zastosowaniu immunoterapii w grupie *BRAF+* w analizie podgrup badania CheckMate 067 lepsze wyniki uzyskiwano dla skoja-



**Rycina 1.** Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera. OS (*overall survival*) — przeżycie całkowite; TT (*targeted therapy*) — leczenie celowane inhibitorami BRAF ± MEK; IT (*immunotherapy*) — immunoterapia anty-PD-1

Tabela 2. Wyniki leczenia w zależności od terapii stosowanej w pierwszej linii

Rodzaj terapii	IT n = 27 (20%)	TT n = 110 (80%)	Cała grupa n = 137 (100%)
OS (mediana w miesiącach) p = 0,0011	Nie osiągnięto	12,6 (6,7–24,6)	14,0 (7,2–31,2)
6-miesięczny OS	94%	76%	80%
1-letni OS	81%	52%	57%
2-letni OS	56%	26%	29%
PFS (mediana w miesiącach) p = 0,292	9,0 (3,7–26,6)	7,2 (4,2–12,7)	7,3 (4,1–14,4)
Odpowiedź na leczenie			
CR	4%	5%	4%
PR	41%	58%	55%
ORR (CR+PR)	45%	63%	59%
SD	44%	24%	29%
DCR (CR+PR+SD)	89%	77%	88%
PD	11%	13%	12%

IT (*immunotherapy*) — immunoterapia anty-PD-1; TT (*targeted therapy*) — leczenie celowane inhibitorami BRAF ± MEK; OS (*overall survival*) — czas przeżycia całkowitego; PFS (*progression-free survival*) — czas wolny od progresji choroby; CR (*complete response*) — całkowita odpowiedź; PR (*partial response*) — częściowa odpowiedź; ORR (*overall response rate*) — obiektywna odpowiedź na leczenie; SD (*stable disease*) — stabilizacja choroby; DCR (*disease control rate*) — wskaźnik kontroli choroby; PD (*progression disease*) — progresja choroby

Tabela 3. Analiza wieloczynnikowa Coxa

Analizowane czynniki	PFS			OS		
	p	HR	CI	p	HR	CI
TT vs. IT	0,9768	1,0	0,6–1,7	0,0753	1,92	0,9–3,9
Wiek > 65 lat vs. ≤ 65 lat	0,5618	0,88	0,6–1,4	0,5968	0,88	0,6–1,4
Płeć żeńska vs. męska	0,7086	0,92	0,6–1,4	0,6881	0,91	0,6–1,4
Brak przerzutów do OUN vs. przerzuty do OUN	0,0129	0,55	0,3–0,9	0,0021	0,46	0,3–0,8
Liczba lokalizacji ≤ 2 vs. > 2	0,5334	1,15	0,7–1,8	0,7619	0,93	0,6–1,5
Aktywność LDH norma vs. podwyższona	0,0150	0,58	0,4–0,9	0,0019	0,47	0,3–0,8
ECOG PS ≤ 1 vs. > 1	0,0013	0,38	0,2–0,7	< 0,001	0,28	0,2–0,5

PFS (*progression-free survival*) — czas wolny od progresji choroby; OS (*overall survival*) — czas przeżycia całkowitego; HR (*hazard ratio*) — hazard względny; CI (*confidence interval*) — przedział ufności; TT (*targeted therapy*) — leczenie celowane inhibitorami BRAF ± MEK; IT (*immunotherapy*) — immunoterapia anty-PD-1; OUN — ośrodkowy układ nerwowy; LDH (*lactate dehydrogenase*) — dehydrogenaza mleczanowa; ECOG PS (*Eastern Cooperative Oncology Group performance status*) — stan sprawności wg ECOG

rzenia immunoterapii anty-PD-1 z anty-CTLA-4 niż dla monoterapii anty-PD-1.

W związku z tym, że rekrutacja chorych do leczenia IT rozpoczęła się w 2017 roku, dokonano również analiz grup leczonych przed rokiem 2017 i od roku 2017. Miało to na celu sprawdzenie, czy różnica w zakresie OS pomiędzy grupami leczonymi TT i IT nie wynika z faktu, że do leczenia TT od 2017 roku kwalifikowano chorych cechujących się gorszym rokowaniem. Wykazano brak znamiennej statystycznej różnicy w zakresie OS dla chorych leczonych TT przed 2017 rokiem i od 2017 roku. Wykazano również, że istnieje znamienna statystycznie różnica dla chorych leczonych TT przed 2017 rokiem i IT. Przeprowadzono też analizy porównujące skutecz-

ność leczenia iBRAF, iBRAF + iMEK oraz IT. Wykazano, że IT w każdym przypadku wydłuża OS. Trzeba wspomnieć, że wyniki leczenia są gorsze w analizowanej grupie w stosunku do badań klinicznych, ale lepsze niż w grupach historycznych przed wprowadzeniem nowych terapii.

Oczywiście prezentowane badanie ma swoje ograniczenia. Po pierwsze, jest badaniem retrospektywnym; po drugie, porównuje grupy o niewielkiej i dodatkowo zróżnicowanej liczebności. Również fakt, że w grupie otrzymującej TT było więcej chorych z przerzutami do OUN oraz podwyższoną aktywnością LDH (czyli niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi), może wpływać na wyniki badania. Dlatego aby móc jednoznacznie

porównać skuteczność TT i IT, należy przeprowadzić prospektywne badania z randomizacją.

Można jednak ze znaczną pewnością stwierdzić, że u chorych na zaawansowane/rozsiiane czerniaki z obecną mutacją *BRAF* bez gwałtownej progresji IT powinna być rozważana jako leczenie pierwszej linii.

## Konflikt interesów

Bożena Cybulska-Stopa — BMS, Novartis, Roche, Pierre Fabre, MSD; Karolina Piejko — MSD; Agata Sałek-Zań — BMS

## Piśmiennictwo

- Zaleśna I, Hartman M, Czyż M. BRAF mutation in progression and therapy of melanoma, papillary thyroid carcinoma and colorectal adenocarcinoma. *Postępy Hig Med Dosw.* 2016; 70: 471–488, doi: [10.5604/17322693.1201719](https://doi.org/10.5604/17322693.1201719).
- Kakadia S, Yarlagadda N, Awad R, et al. Mechanisms of resistance to BRAF and MEK inhibitors and clinical update of US Food and Drug Administration-approved targeted therapy in advanced melanoma. *Onco Targets Ther.* 2018; 11: 7095–7107, doi: [10.2147/OTT.S182721](https://doi.org/10.2147/OTT.S182721), indexed in Pubmed: [30410366](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30410366/).
- Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011; 364(26): 2507–2516, doi: [10.1056/NEJMoa1103782](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103782), indexed in Pubmed: [21639808](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21639808/).
- 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](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60868-X), indexed in Pubmed: [22735384](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22735384/).
- 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408868), indexed in Pubmed: [25265494](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25265494/).
- 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](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60898-4), indexed in Pubmed: [26037941](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26037941/).
- 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412690), indexed in Pubmed: [25399551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25399551/).
- Cybulska-Stopa B, Świtaj T, Kosela-Paterczyk H. Combined or sequential treatment of advanced melanoma? *Nowotwory. Journal of Oncology.* 2019; 69(3-4): 125–132, doi: [10.5603/njo.2019.0024](https://doi.org/10.5603/njo.2019.0024).
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. [Erratum appears in *N Engl J Med.* 2010 Sep 23;363(13):1290]. *N Engl J Med.* 2010; 363(8): 711–723.
- 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1104621), indexed in Pubmed: [21639810](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21639810/).
- Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(4): 375–384, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)70076-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70076-8), indexed in Pubmed: [25795410](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25795410/).
- Larkin J, Minor D, D'Angelo S, et al. Overall survival in patients with advanced melanoma who received nivolumab versus investigator's choice chemotherapy in checkmate 037: a randomized, controlled, open-label phase III trial. *J Clin Oncol.* 2018; 36(4): 383–390, doi: [10.1200/JCO.2016.71.8023](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.8023), indexed in Pubmed: [28671856](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28671856/).
- Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(8): 908–918, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)00083-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00083-2), indexed in Pubmed: [26115796](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26115796/).
- Robert C, Ribas A, Schachter J, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019; 20(9): 1239–1251, doi: [10.1016/S1470-2045\(19\)30388-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30388-2), indexed in Pubmed: [31345627](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31345627/).
- 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.
- Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 372(21): 2006–2017, doi: [10.1056/NEJMoa1414428](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414428), indexed in Pubmed: [25891304](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25891304/).
- Larkin J, Lao CD, Urba WJ, et al. Efficacy and safety of nivolumab in patients with BRAF V600 mutant and BRAF wild-type advanced melanoma: a pooled analysis of 4 clinical trials. *JAMA Oncol.* 2015; 1(4): 433–440, doi: [10.1001/jamaoncol.2015.1184](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.1184), indexed in Pubmed: [26181250](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26181250/).
- Shahabi V, Whitney G, Hamid O, et al. Assessment of association between BRAF-V600E mutation status in melanomas and clinical response to ipilimumab. *Cancer Immunol Immunother.* 2012; 61(5): 733–737, doi: [10.1007/s00262-012-1227-3](https://doi.org/10.1007/s00262-012-1227-3), indexed in Pubmed: [22382362](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22382362/).
- Wang C, Thudium KB, Han M, et al. In vitro characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab, BMS-936558, and in vivo toxicology in non-human primates. *Cancer Immunol Res.* 2014; 2(9): 846–856, doi: [10.1158/2326-6066.CIR-14-0040](https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-14-0040), indexed in Pubmed: [24872026](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24872026/).
- Moser JC, Chen D, Hu-Lieskovan S, et al. Real-world survival of patients with advanced BRAF V600 mutated melanoma treated with front-line BRAF/MEK inhibitors, anti-PD-1 antibodies, or nivolumab/ipilimumab. *Cancer Med.* 2019; 8(18): 7637–7643, doi: [10.1002/cam4.2625](https://doi.org/10.1002/cam4.2625), indexed in Pubmed: [31677253](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31677253/).
- Devji T, Levine O, Neupane B, et al. Systemic Therapy for Previously Untreated Advanced BRAF-Mutated Melanoma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 2017; 3(3): 366–373, doi: [10.1001/jamaoncol.2016.4877](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.4877), indexed in Pubmed: [27787543](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27787543/).
- Wu M, Wang Y, Xu Y, et al. Indirect comparison between immune checkpoint inhibitors and targeted therapies for the treatment of melanoma. *J Cancer.* 2019; 10(24): 6114–6123, doi: [10.7150/jca.32638](https://doi.org/10.7150/jca.32638), indexed in Pubmed: [31762821](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31762821/).
- Schilling B, Martens A, Geukes Foppen MH, et al. First-line therapy-stratified survival in BRAF-mutant melanoma: a retrospective multicenter analysis. *Cancer Immunol Immunother.* 2019; 68(5): 765–772, doi: [10.1007/s00262-019-02311-1](https://doi.org/10.1007/s00262-019-02311-1), indexed in Pubmed: [30806748](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30806748/).
- Ascierto PA, Simeone E, Giannarelli D, et al. Sequencing of BRAF inhibitors and ipilimumab in patients with metastatic melanoma: a possible algorithm for clinical use. *J Transl Med.* 2012; 10: 107, doi: [10.1186/1479-5876-10-107](https://doi.org/10.1186/1479-5876-10-107), indexed in Pubmed: [22640478](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22640478/).
- Ackerman A, Klein O, McDermott DF, et al. Outcomes of patients with metastatic melanoma treated with immunotherapy prior to or after BRAF inhibitors. *Cancer.* 2014; 120(11): 1695–1701, doi: [10.1002/cncr.28620](https://doi.org/10.1002/cncr.28620), indexed in Pubmed: [24577748](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24577748/).
- Johnson DB, Pectasides E, Feld E, et al. Sequencing treatment in BRAFV600 mutant melanoma: anti-PD-1 before and after BRAF inhibition. *J Immunother.* 2017; 40(1): 31–35, doi: [10.1097/CJI.000000000000148](https://doi.org/10.1097/CJI.000000000000148), indexed in Pubmed: [27846054](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27846054/).
- National Cancer Institute. Dabrafenib and Trametinib Followed by Ipilimumab and Nivolumab or Ipilimumab and Nivolumab Followed by Dabrafenib and Trametinib in Treating Patients With Stage III-IV BRAFV600 Melanoma. NLM Identifier: NCT02224781. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02224781> Accessed Januar 19, 2020.