

Katarzyna Kozak, Tomasz Świtaj, Hanna Kosela-Paterczyk, Paulina Jagodzińska-Mucha, Paweł Rogala, Paweł Teterycz, Piotr Rutkowski

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

Podsumowanie doświadczeń w stosowaniu inhibitorów BRAF/MEK u chorych na czerniaka w ramach dostępnych programów lekowych

Summary of experience of melanoma patients treated with BRAF/MEK inhibitors according to Polish National Drug Reimbursement Program Guidelines

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Kozak K, Świtaj T, Kosela-Paterczyk H et al. Summary of experience of melanoma patients treated with BRAF/MEK inhibitors according to Polish National Drug Reimbursement Program Guidelines. *Oncol Clin Pract.* 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0017.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Lek. Katarzyna Kozak
 Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich,
 Kości i Czerniaków
 Narodowy Instytut Onkologii
 im. Marii Skłodowskiej-Curie
 — Państwowy Instytut Badawczy
 ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
 Tel.: 22 546 20 31
 e-mail: wiater.katarzyna@gmail.com

STRESZCZENIE

Wstęp. Skojarzenie inhibitorów BRAF i MEK przyniosło poprawę przeżyć wolnych od progresji choroby oraz przeżyć całkowitych u chorych na przerzutowego czerniaka z mutacją *BRAF* V600. Przeprowadzono retrospektywną analizę wyników leczenia chorych na zaawansowanego czerniaka z zastosowaniem inhibitorów BRAF/MEK w ramach codziennej praktyki klinicznej.

Materiał i metody. Wcześniej nieleczeni chorzy na nieresekcyjnego czerniaka w stopniu IIIC lub IV z obecną mutacją *BRAF* otrzymywali dabrafenib z trametynibem lub wemurafenib z kobimetynibem. Wszyscy chorzy otrzymywali inhibitory BRAF/MEK w pierwszej linii leczenia w ramach programu lekowego Ministerstwa Zdrowia. Mediana czasu obserwacji wyniosła 41 miesięcy. Krzywe przeżycia oszacowano metodą Kaplana–Meiera. Porównania krzywych przeżycia w poszczególnych podgrupach chorych (analiza jednoczynnikowa) dokonywano, stosując test *log-rank*.

Wyniki. Do analizy włączono 95 chorych (48 kobiet i 47 mężczyzn; mediana wieku 55 lat). Osiemdziesięciu chorych otrzymywało dabrafenib z trametynibem, a 15 — wemurafenib z kobimetynibem. Dwunastu chorych kontynuowało terapię w momencie analizy danych. Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie wyniósł 71%. Całkowitą odpowiedź odnotowano u 6 chorych (6%), natomiast częściową u 62 chorych (65%). Mediany przeżycia wolnego od progresji choroby oraz całkowitego wyniosły, odpowiednio, 10 i 15 miesięcy. Do czynników niekorzystnie wpływających na przeżycie wolne od progresji choroby oraz całkowite należały: wysoka aktywność dehydrogenazy mleczanowej, ECOG > 0, stopień zaawansowania M1c–M1d oraz zajęcie przerzutami powyżej dwóch narządów. W grupie chorych leczonych wemurafenibem z kobimetynibem zaobserwowano większy odsetek działań niepożądanych w porównaniu z grupą chorych leczonych dabrafenibem i trametynibem (87 vs. 64%). Ogółem toksyczność w stopniach 3/4 odnotowano u 20% chorych. Do najczęstszych działań niepożądanych w grupie chorych leczonych dabrafenibem i trametynibem należały: gorączka, ogólne osłabienie, nudności i bóle stawów. W przypadku wemurafenibu i kobimetynibu dominowały zaś powikłania skórne (wysypka i fototoksyczność), bóle mięśni i stawów oraz biegunka.

Wnioski. Mimo wysokiego odsetka odpowiedzi na leczenie inhibitorami BRAF/MEK odnotowano krótsze przeżycia całkowite od obserwowanych w badaniach klinicznych. Różnica może wynikać z większej heterogeniczności populacji chorych leczonej w ramach codziennej praktyki klinicznej, z bardziej zaawansowaną chorobą nowotworową i częściej występującymi chorobami współistniejącymi.

Słowa kluczowe: mutacja *BRAF*, czerniak przerzutowy, leczenie celowane

ABSTRACT

Introduction. Combined inhibition of BRAF and MEK improved progression-free survival and overall survival in patients with *BRAF* V600-mutation-positive metastatic melanoma. We conducted a retrospective study on real-life patients with *BRAF*-mutant melanoma treated with BRAF/MEK inhibitors.

Patients and methods: Patients with untreated, unresectable Stage IIIC/IV *BRAF* V600-mutation-positive melanoma were treated with dabrafenib/trametinib or vemurafenib/cobimetinib. All patients received BRAF/MEK inhibitors as first line therapy according to Polish National Drug Reimbursement Program Guidelines. Median follow-up time was 41 months. For the survival analysis the Kaplan–Meier estimator was used with the log-rank tests for univariate comparisons.

Results: A total of 95 patients were included (48 women and 47 men; median age 55 years). Of them, 80 patients received dabrafenib/trametinib and 15 received vemurafenib/cobimetinib. Overall, 12 patients continued therapy after the cutoff date. The objective response rate was 71%, including 6 patients (6%) with a complete response and 62 patients (65%) with a partial response. Median progression-free survival was 10 months and median overall survival was 15 months. High LDH level, ECOG > 0, stage M1c–M1d and three or more metastatic organ sites negatively impacted PFS and OS. Higher adverse events rate was reported in patients receiving vemurafenib/cobimetinib (87%) as compared to patients treated with dabrafenib/trametinib (64%). Overall, grade 3/4 toxicity was reported in 20% patients. The most frequent adverse events in the dabrafenib/trametinib group were pyrexia, fatigue, nausea and arthralgia. In the vemurafenib/cobimetinib group, the most frequent adverse events were skin toxicity (rash, photosensitivity), arthralgia, myalgia and diarrhea.

Conclusions. Despite the high response rate to BRAF and MEK inhibitor therapy, the overall survival is lower in clinical practice than observed in clinical trials. This difference may be explained by more heterogeneous patient population seen in routine clinical practice, with more advanced disease and comorbidities.

Key words: *BRAF* mutation, metastatic melanoma, targeted therapy

Copyright © 2020 Via Medica

ISSN 2450–1646

Onkol Prakt Klin Edu 2020; 6: 155–162

Wprowadzenie

Standardowym postępowaniem u chorych na przerzutowego czerniaka z dodatnią mutacją *BRAF* V600 jest terapia inhibitorami BRAF/MEK lub immunoterapia oparta na przeciwciałach anti-PD1. Mutacja *BRAF* V600 (*v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1*) występuje u około 50% chorych na czerniaka skóry. Obecnie w Europie zarejestrowane są aż trzy skojarzenia inhibitorów BRAF/MEK (dabrafenib/trametinib, vemurafenib/cobimetinib, enkorafenib/binimetinib). Dwa pierwsze są dostępne w Polsce w ramach programów lekowych Ministerstwa Zdrowia i mogą być stosowane w dowolnej linii leczenia u chorych na zaawansowanego czerniaka z obecną mutacją *BRAF* V600. Drugą — niezależną już od statusu mutacji *BRAF* — opcję leczenia stanowią przeciwciała anti-PD1 w monoterapii lub w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CTLA4. Obecnie w Polsce przeciwciała te mogą być stosowane wyłącznie w monoterapii. Niwolumab i pembrolizumab są dostępne w pierwszej lub drugiej linii leczenia, natomiast ipilimumab — w drugiej linii. Ponieważ zarówno leki ukierunkowane molekularnie, jak i immunoterapia wydłużają przeżycia wolne od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) oraz przeżycia całkowite (OS, *overall survival*), nie ustalono, jakie leczenie powinno być stosowane w pierwszej linii, tym bardziej że w świetle

retrospektywnych analiz obydwie grupy leków cechują się wyższą skutecznością, gdy stosowane są w pierwszej linii terapii. Obecnie trwają badania kliniczne z randomizacją, mające na celu ustalenie optymalnego sposobu postępowania. Ocenia się zarówno leczenie skojarzone (inhibitory BRAF/MEK plus immunoterapia), jak i różne opcje terapii sekwencyjnej. Celem niniejszej pracy jest ocena wyników leczenia inhibitorami BRAF/MEK chorych na zaawansowanego czerniaka w ramach codziennej praktyki klinicznej. Ocenie poddano również odpowiedzi na terapię anti-PD1 stosowaną w drugiej linii po niepowodzeniu leczenia inhibitorami BRAF/MEK.

Materiał i metody

Analizie poddano 95 chorych włączonych do programu lekowego z inhibitorami BRAF/MEK w okresie między październikiem 2014 roku a majem 2017 roku. U 27 chorych inhibitor MEK został dołączony już w trakcie leczenia inhibitorem BRAF. Program lekowy umożliwił wówczas leczenie celowane chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z dodatnią mutacją *BRAF* w dobrym stanie sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG 0 lub 1). Chorzy z przerzutami do mózgu mogli być włączani do programu lekowego pod warunkiem obecności bezobjawowych

przerzutów. Chorzy leczeni byli do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Zgodnie z założeniami programu oceny odpowiedzi na leczenie dokonywano na podstawie wyników badań obrazowych wykonywanych co 8–10 tygodni, zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w nowotworach litych — RECIST 1.1 (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*). Dane dotyczące tolerancji leczenia przedstawiono zgodnie z czwartą wersją skali oceny toksyczności leczenia — CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Przeżycie całkowite (OS) obliczano od daty rozpoczęcia leczenia celowanego do daty zgonu lub daty ostatniej obserwacji u chorych żyjących (obserwacje cenzurowane). Podobnie przyjęto datę początkową do obliczenia PFS. Datę końcową (obserwacje kompletne) dla PFS stanowiła data progresji choroby. U chorych, u których nie wystąpiła do tej pory progresja choroby, za datę końcową uznawano datę ostatniej obserwacji (obserwacje cenzurowane). Do analizy przeżycia użyto metody Kaplana–Meiera. Porównania krzywych przeżycia w poszczególnych podgrupach chorych (analiza jednoczynnikowa) dokonywano, stosując test log-rank. Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu Medcalc Software (wersja 19.1.3). Mediana czasu obserwacji wyniosła 41 miesięcy (zakres 2–50).

Wyniki

Większość chorych (84%) otrzymywała dabrafenib w dawce 300 mg/d. z trametynibem w dawce 2 mg/d. Pozostali chorzy byli leczeni wemurafenibem (1920 mg/d.) w połączeniu z kobimetynibem (60 mg/d.). Wszyscy chorzy otrzymywali inhibitory BRAF/MEK w pierwszej linii leczenia. Mediana wieku przy rozpoczęciu leczenia celowanego wyniosła 55 lat (zakres 25–84). Rozkład płci w badanej grupie był równomierny: 48 kobiet i 47 mężczyzn. Większość chorych (68%) była w 1. stopniu sprawności według ECOG. Aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) przekraczała normę u 41% chorych. Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) przed rozpoczęciem terapii celowanej obecne były u 37%, a zajęcie przerzutami więcej niż 2 narządów stwierdzono u 43% chorych. Charakterystykę chorych przedstawiono w tabeli 1.

Odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 71%. Całkowitą odpowiedź na leczenie obserwowano u 6%, a częściową odpowiedź u 65% chorych. Mediana PFS wyniosła 10 miesięcy, natomiast mediana OS — 15 miesięcy (tab. 2). Nie odnotowano różnic w medianach PFS i OS pomiędzy chorymi otrzymującymi dwa różne skojarzenia. W analizach jednoczynnikowych wykazano, że czynnikami związanymi z gorszymi PFS były ECOG 1, wysoka aktywność LDH oraz przerzuty zlokalizowane w ponad 2 narządach (tab. 3). Na rycinach 1 i 2 przedstawiono

Tabela 1. Charakterystyka chorych

	Liczba chorych n = 95	
	n	%
Wiek (mediana)	55	
Płeć		
Kobiety	48	50,5
Mężczyźni	47	49,5
Stan sprawności wg ECOG		
0	30	31,6
1	65	68,4
Stopień zaawansowania przy rozpoczęciu leczenia celowanego		
M1a	14	14,7
M1b	8	8,4
M1c	38	40
M1d	35	36,8
Aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH)		
≤ GGN	56	58,9
od > 1 do ≤ 2 × GGN	29	30,5
> 2 × GGN	10	10,5
Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (OUN)	35	36,8
Liczba narządów zajętych przerzutami		
≤ 2	54	56,8
> 2	41	43,2
Leczenie drugiej linii	41	43,2
anty-PD1	38	40
anty-CTLA4	1	1,1
Badanie kliniczne	2	2,1

GGN — górna granica normy

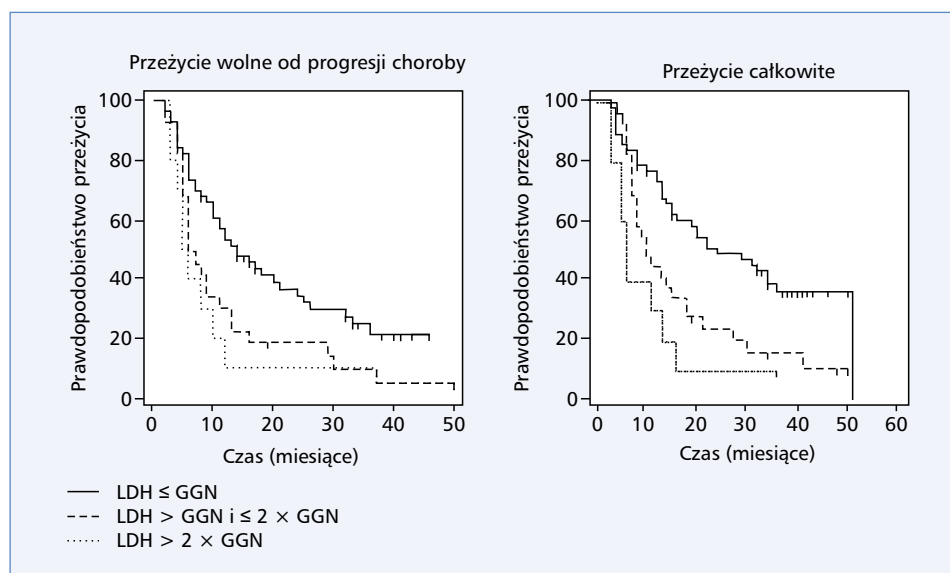
Tabela 2. Wyniki leczenia inhibitorami BRAF i MEK chorych na nieresekcyjnego/przerzutowego czerniaka z dodatnią mutacją *BRAF*

Wynik leczenia	Inhibitory BRAF + MEK n = 95
Najlepsza odpowiedź na leczenie	
Całkowita odpowiedź (CR, <i>complete response</i>)	6 (6%)
Częściowa odpowiedź (PR, <i>partial response</i>)	62 (65%)
Stabilizacja choroby (SD, <i>stable disease</i>)	21 (22%)
Progresja choroby (PD, <i>progressive disease</i>)	6 (6%)
Obiektywna odpowiedź na leczenie	
Całkowita i częściowa odpowiedź (CR + PR)	70 (74%)
Przeżycia wolne od progresji choroby (PFS)	
Mediana (miesiące)	10
Przeżycia całkowite (OS)	
Mediana (miesiące)	15

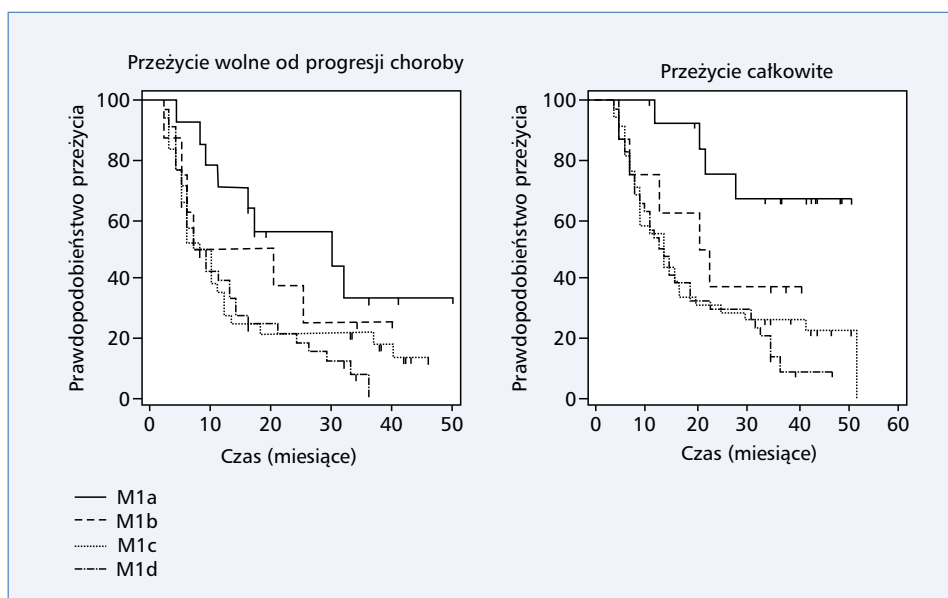
Tabela 3. Wyniki leczenia inhibitorami BRAF i MEK chorych na nieresekcyjnego/przerzutowego czerniaka w zależności od czynników klinicznych

Czynnik kliniczny	Liczba chorych n = 95	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) Mediana (miesiące)		Przeżycie całkowite (OS) Mediana (miesiące)	
Stan sprawności wg ECOG					
0	30	16	p = 0,0235	32	p = 0,0076
1	65	9		13	
Stopień zaawansowania przy rozpoczęciu leczenia celowanego					
M1a	14	30	p = 0,0668	Nie osiągnięto	p = 0,0078
M1b	8	7		20	
M1c	38	8		13	
M1d	35	8		13	
Aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH)					
≤ GGN	56	14	p = 0,0109	24	p = 0,0009
od > 1 do ≤ 2 × GGN	29	6		10	
> 2 × GGN	10	5		6	
Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (OUN)					
Tak	35	8	p = 0,0846	13	p = 0,0298
Nie	60	11		20	
Liczba narządów zajętych przerzutami					
≤ 2	54	17	p < 0,0001	29	p < 0,0001
> 2	41	6		8	
Liczba zajętych narządów i aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH)					
≤ 2 i ≤ GGN	57	20	p < 0,0001	34	p < 0,0001
> 2 i > GGN	20	5		6	

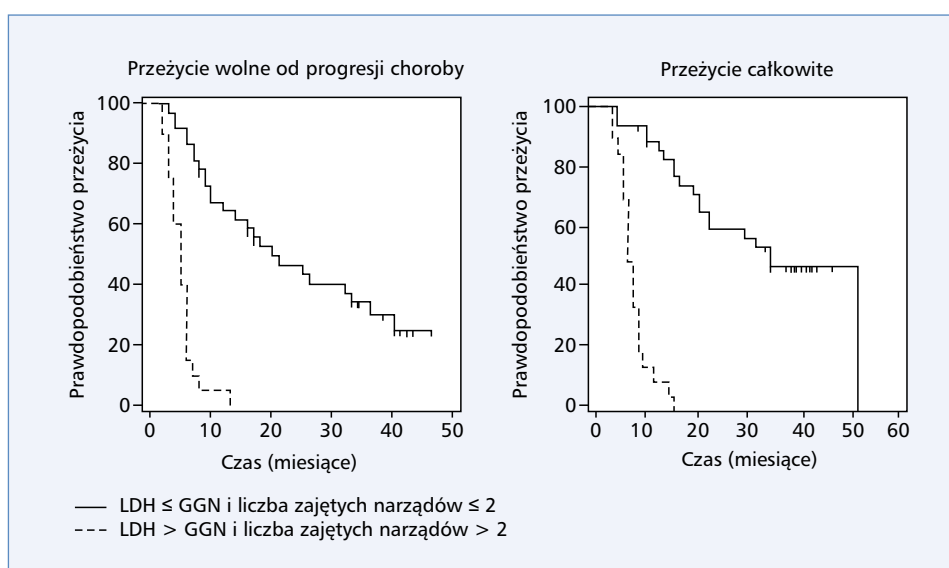
GGN — górna granica normy



Rycina 1. Przeżycia wolne od progresji choroby i całkowite w zależności od aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH, lactate dehydrogenase). GGN — górna granica normy



Rycina 2. Przeżycia wolne od progresji choroby i całkowite w zależności od cechy M1



Rycina 3. Przeżycia wolne od progresji choroby i całkowite w zależności od aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) i liczby narządów zajętych przerzutami. GGN — górna granica normy

krzywe PFS i OS w zależności od aktywności LDH oraz cechy M1. Mediana PFS w grupie chorych z małym zaawansowaniem choroby (liczba zajętych narządów ≤ 2) wyniosła 17 miesięcy, natomiast w grupie chorych z liczbą zajętych narządów > 2 — zaledwie 6 miesięcy. Mediany OS dla obydwu grup wyniosły, odpowiednio, 29 i 8 miesięcy. Najlepsze przeżycia obserwowano u chorych z aktywnością LDH w granicach normy oraz liczbą zajętych narządów ≤ 2 . Mediany PFS i OS w tej grupie chorych wyniosły, odpowiednio, 20 i 34 miesiące.

Z kolei najkrótsze przeżycia obserwowano u chorych z przerzutami w wielu narządach (> 2) i aktywnością LDH $>$ górnej granicy normy (GGN). Mediany PFS i OS w tej grupie chorych wyniosły zaledwie 5 i 6 miesięcy (ryc. 3).

W momencie analizy danych 69 (73%) chorych zmarło z powodu progresji czerniaka. Leczenie inhibitorami BRAF/MEK nadal kontynuowało 12 chorych, 6 chorych było w trakcie terapii przeciwciałem anti-PD1. Pozostali chorzy otrzymywali kolejne linie

leczenia (chemioterapia, powtórne leczenie inhibitorami BRAF/MEK). Ogółem po zakończeniu leczenia inhibitorami BRAF/MEK 38 chorych (40%) otrzymało terapię anti-PD1. Odsetek odpowiedzi na leczenie w tej grupie chorych wyniósł 21%. U większości chorych odnotowano progresję choroby podczas pierwszej oceny odpowiedzi na leczenie.

Działania niepożądane w trakcie terapii inhibitorami BRAF/MEK obserwowano u większości chorych. Częściej występowały u osób leczonych wemurafenibem i kobimetynibem (87%) niż u leczonych dabrafenibem i trametynibem (64%). Działania niepożądane w stopniu 3/4 odnotowano u 20% chorych. Redukcji dawki wymagało 16% chorych leczonych dabrafenibem i trametynibem i 20% chorych leczonych wemurafenibem i kobimetynibem. U 2 chorych leczenie zakończono z powodu toksyczności (ogólne osłabienie, nefrotoksyczność). Do najczęstszych działań niepożądanych w grupie chorych leczonych dabrafenibem i trametynibem należały: gorączka/dreszcze, ogólne osłabienie, nudności i bóle stawów. W przypadku wemurafenibu i kobimetynibu dominowały powikłania skórne (wysypka i fototoksyczność), bóle mięśni i stawów oraz biegunka.

Dyskusja

Zastosowanie inhibitorów BRAF/MEK u chorych na przerzutowego czerniaka z dodatnią mutacją *BRAF* pozwala uzyskać wysoki odsetek odpowiedzi na leczenie również w codziennej praktyce klinicznej. Odnotowane w niniejszej analizie obiektywne odpowiedzi na leczenie (71% chorych) są zgodne z wynikami dużych badań klinicznych III fazy z randomizacją dla obydwu skojarzeń. W badaniach COMBI-d (NCT01584648) i COMBI-v (NCT01597908) obiektywne odpowiedzi na leczenie dabrafenibem i trametynibem zaobserwowano, odpowiednio, u 68% [1] i 64% chorych [2], a w badaniu coBRIM (NCT01689519) odsetek odpowiedzi na leczenie wemurafenibem i kobimetynibem wyniósł 68% [3]. Mediany PFS i OS w wyżej wymienionych badaniach klinicznych wyniosły, odpowiednio, 11–13 miesięcy i 22–26 miesięcy. Mimo wysokiego odsetka odpowiedzi na leczenie odnotowanego u chorych poddanych niniejszej analizie mediany PFS i OS były jednak krótsze od obserwowanych we wspomnianych badaniach klinicznych III fazy. Mediana PFS wyniosła 10 miesięcy, natomiast mediana OS — 15 miesięcy. Ma to związek ze specyficzną skutecznością inhibitorów BRAF/MEK, które pozwalają uzyskać wysoki odsetek odpowiedzi na leczenie, niezależnie od zaawansowania choroby; dotyczy to również chorych z mnogimi przerzutami w obrębie OUN oraz rozsiewem wielonarządowym. W terapii celowanej natomiast problem stanowi nadal oporność na stosowane leczenie. Rozwija się ona tym szybciej,

im bardziej zaawansowana jest choroba nowotworowa przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami BRAF/MEK. W codziennej praktyce klinicznej, co bardzo dobrze odzwierciedla analizowana populacja chorych, częściej niż w badaniach klinicznych mamy do czynienia z chorymi z obecnością mnogich zmian przerzutowych w mózgu, wysoką aktywnością LDH (szczególnie $> 2 \times$ GGN) czy rozsiewem wielonarządowym. W analizowanej populacji chorych najkrótsze mediany OS odnotowano u chorych z przerzutami do mózgu (13 miesięcy), aktywnością LDH $> 2 \times$ GGN (6 miesięcy) oraz u chorych z rozsiewem wielonarządowym (8 miesięcy). Grupę o szczególnie krótkich przeżyciach stanowili chorzy, u których podwyższonej aktywności LDH towarzyszył rozsiew wielonarządowy. Mediany PFS i OS w tej grupie chorych wyniosły zaledwie 5 i 6 miesięcy. Warto zwrócić uwagę na fakt, że przedstawiona populacja chorych była leczona inhibitorami BRAF/MEK w pierwszej linii terapii. Wiązało się to początkowo z brakiem dostępu do immunoterapii opartej na przeciwciałach anti-PD1 oraz innym od obecnego zapisem pierwszych programów lekowych z anti-PD1. Obecny dostęp do immunoterapii opartej na przeciwciałach anti-PD-1 spowodował, że u większości chorych leczonych w Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków w pierwszej linii leczenia stosowana jest immunoterapia, co pozostaje w zgodzie ze światową tendencją. Ma to związek z możliwością uzyskania wieloletnich odpowiedzi, utrzymujących się nawet mimo zaprzestania leczenia immunomodulującego. Dlatego też u chorych bezobjawowych, w dobrym stanie sprawności i z niezbyt dużą dynamiką choroby leczenie systemowe częściej rozpoczyna się od immunoterapii. Należy jednak wspomnieć, że ta grupa chorych osiąga również długotrwałe odpowiedzi w trakcie terapii inhibitorami BRAF/MEK. Analiza podsumowująca odległe wyniki leczenia dabrafenibem i trametynibem w ramach badań COMBI-d i Combi-v wskazuje na wysoki odsetek OS u chorych z korzystnymi czynnikami rokowniczymi. Odsetek 5-letnich PFS oraz OS u chorych z prawidłową aktywnością LDH wyniósł, odpowiednio, 25% i 43%. Natomiast w grupie chorych z prawidłową aktywnością LDH i liczbą zajętych narządów mniejszą niż 3 odsetek 5-letnich OS wyniósł aż 55% [4]. Zupełnie przeciwnie przedstawiają się wyniki leczenia dabrafenibem i trametynibem u chorych ze szczególnie niekorzystnym czynnikiem rokowniczym, czyli aktywnością LDH 2-krotnie przekraczającą górną granicę normy. Schadendorf i wsp. we wcześniejszej analizie wyników badań COMBI-d i COMBI-v odnotowali w tej grupie chorych medianę PFS wynoszącą zaledwie 5,5 miesiąca oraz odsetek 2- i 3-letnich PFS wynoszący 2% i 0 [5]. Na podstawie wyników badania CheckMate 067 można sądzić, że najlepszą opcją w tej grupie chorych jest połączenie niwolumabu z ipilimu-

mabem, które pozwoliło uzyskać odsetek 3-letnich OS wynoszący 28% [6].

W ramach niniejszej analizy ocenie poddano również odpowiedź na leczenie przeciwciałami anti-PD1 w drugiej linii leczenia po niepowodzeniu terapii inhibitorami BRAF/MEK. Odsetek odpowiedzi na terapię anti-PD1 wyniósł 21%, co znajduje potwierdzenie w wielu opublikowanych dotychczas analizach retrospektywnych [7–9]. Niestety u części chorych leczonych inhibitorami BRAF/MEK obserwuje się gwałtowną progresję choroby po odstawieniu leków. U większości chorych objętych niniejszą analizą immunoterapię przerywano już w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia z powodu progresji choroby. Do podstawowych przyczyn progresji choroby w trakcie terapii celowanej należą rozsiew choroby do OUN lub progresja już istniejących zmian przerzutowych w mózgu. Taka lokalizacja przerzutów wiąże się z kolei z niższym odsetkiem odpowiedzi na przeciwciała anti-PD1. Biorąc pod uwagę wyniki badań II fazy ABC (*Anti-PD1 Brain Collaboration*) oraz CheckMate 204, można stwierdzić, że jedyną skuteczną opcją immunoterapii u chorych z przerzutami do mózgu pozostaje skojarzenie przeciwciał anti-CTLA4 i anti-PD1. Wewnątrzczaszkowe odpowiedzi na leczenie niwolumabem z ipilimumabem w ramach wyżej wymienionych badań klinicznych odnotowano u 46–52% chorych [10, 11]. Takie leczenie nie jest jednak ujęte w aktualnych programach lekowych dla chorych na zaawansowanego czerniaka.

Kilkuletnia już dostępność inhibitorów BRAF/MEK w ramach programów lekowych sprawiła, że profil bezpieczeństwa tych leków jest dobrze znany onkologom klinicznym. U chorych objętych niniejszą analizą odsetek powikłań był mniejszy od raportowanych w badaniach klinicznych, co zapewne ma związek z retrospektywnym charakterem pracy. W badaniach COMBI-d i COMBI-v w trakcie leczenia dabrafenibem i trametynibem najczęściej występowały gorączka (51–53%), nudności (30–35%), biegunka (24–32%) i dreszcze (30–31%) [1, 2]. W badaniu coBRIM najczęstszymi działaniami niepożądanymi wemurafenibu i kobimetynibu były: biegunka (56%), nudności (40%), wysypka skórna (32%) i bóle stawów (32%) [3]. W populacji objętej niniejszą analizą nie odnotowano ciężkich, nieodwracalnych powikłań. W przypadku skojarzenia wemurafenibu z kobimetynibem podstawowym działaniem niepożądanym była toksyczność skórna, która jest dość łatwa do opanowania dzięki modyfikacji dawki. Należy pamiętać o właściwej edukacji chorych w celu zapobiegania poparzeniom skóry związanym z fototoksycznością wemurafenibu. Ochrona przed promieniowaniem UVA powinna być stała, niezależnie od pory dnia czy roku. Przez cały okres leczenia chorzy powinni stosować filtry przeciwsłoneczne o szerokim zakresie ochrony (UVA + UVB). Z kolei w przypadku skojarzenia dabrafenibu i trametynibu

podstawowym problemem są gorączki, które występują nawet u połowy chorych. Menzies i wsp. opublikowali w 2015 roku szczegółową analizę przebiegu gorączek u chorych w trakcie leczenia dabrafenibem i trametynibem. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego epizodu wyniosła 19 dni, mediana czasu trwania gorączki wyniosła 9 dni. Kolejne epizody pojawiały się po 3–4 tygodniach od poprzedniego, ale trwały już krócej (mediana 4–5 dni) [12]. Modyfikacja dawki w przypadku tego działania niepożądanego często nie przynosi spodziewanego efektu. Jedynym skutecznym sposobem są przerwy w terapii i właściwa edukacja chorych. Czasowe odstawienie dabrafenibu już przy objawach prodromalnych powoduje, że epizod gorączki trwa krócej i jest mniej nasilony. W przypadku uporczywie nawracających gorączek, utrudniających zachowanie ciągłości leczenia, należy rozważyć włączenie doustnego prednizonu w dawce 10–25 mg/d. [13].

Niniejsza analiza potwierdza skuteczność inhibitorów BRAF/MEK stosowanych w ramach codziennej praktyki klinicznej. Inhibitory BRAF/MEK pozwalają na uzyskanie odpowiedzi nawet u chorych z dużym zaawansowaniem choroby, co ma istotny wpływ na poprawę jakości ich życia. Ze względu jednak na oporność, która pojawia się szczególnie wczesnie u chorych objawowych, niezbędne są dalsze badania nad jej przełamywaniem w celu podtrzymania początkowej odpowiedzi na leczenie. Być może poprawę wyników leczenia przyniosą nowe skojarzenia leków o działaniu immunomodulującym, ukierunkowanych molekularnie lub bardziej intensywnej immunoterapii.

Piśmiennictwo

1. 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](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx176), indexed in Pubmed: [28475671](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28475671/).
2. 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/).
3. 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/).
4. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med.* 2019; 381(7): 626–636, doi: [10.1056/NEJMoa1904059](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1904059), indexed in Pubmed: [31166680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31166680/).
5. 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](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.05.033), indexed in Pubmed: [28648698](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28648698/).
6. Hodi F, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2018; 19(11): 1480–1492, doi: [10.1016/s1470-2045\(18\)30700-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30700-9).
7. Kreft S, Gesierich A, Eigentler T, et al. Efficacy of PD-1-based immunotherapy after radiologic progression on targeted therapy in stage

- IV melanoma. *Eur J Cancer*. 2019; 116: 207–215, doi: [10.1016/j.ejca.2019.05.015](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.05.015), indexed in Pubmed: [31212163](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31212163/).
8. Reijers ILM, Rozeman EA, Wilgenhof S, et al. Switch to checkpoint inhibition after targeted therapy at time of progression or during ongoing response: A retrospective single-centre experience in patients with BRAF-mutated melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2019 [Epub ahead of print], doi: [10.1111/pcmr.12835](https://doi.org/10.1111/pcmr.12835), indexed in Pubmed: [31646741](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31646741/).
 9. 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.0000000000000148](https://doi.org/10.1097/CJI.0000000000000148), indexed in Pubmed: [27846054](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27846054/).
 10. Long G, Atkinson V, Lo S, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2018; 19(5): 672–681, doi: [10.1016/s1470-2045\(18\)30139-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30139-6).
 11. Mansouri A, Moraes FY, Zadeh G, et al. Nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain. *N Engl J Med*. 2018; 379(22): 2178–2178, doi: [10.1056/NEJMc1812500](https://doi.org/10.1056/NEJMc1812500), indexed in Pubmed: [30485776](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30485776/).
 12. Menzies AM, Ashworth MT, Swann S, et al. Characteristics of pyrexia in BRAFV600E/K metastatic melanoma patients treated with combined dabrafenib and trametinib in a phase I/II clinical trial. *Ann Oncol*. 2015; 26(2): 415–421, doi: [10.1093/annonc/mdu529](https://doi.org/10.1093/annonc/mdu529), indexed in Pubmed: [25411413](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25411413/).
 13. Atkinson V, Long GV, Menzies AM, et al. Optimizing combination dabrafenib and trametinib therapy in BRAF mutation-positive advanced melanoma patients: Guidelines from Australian melanoma medical oncologists. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2016; 12 Suppl 7: 5–12, doi: [10.1111/ajco.12656](https://doi.org/10.1111/ajco.12656), indexed in Pubmed: [27905182](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27905182/).