

**Jacek Calik<sup>1</sup>, Krzysztof Adamowicz<sup>2</sup>, Robert Dziura<sup>3</sup>, Łukasz Galus<sup>4</sup>, Joanna Hudała-Klecha<sup>5</sup>, Mirosława Nowak<sup>6</sup>, Renata Pacholczak-Madej<sup>7, 8</sup>, Magdalena Wójcik-Kacprzak<sup>6</sup>, Barbara Ziółkowska<sup>9</sup>**

<sup>1</sup>Oddział Onkologii Klinicznej/Chemioterapii, Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

<sup>2</sup>Oddział Onkologii, Szpital Specjalistyczny im. Floriana Ceynowy w Wejherowie; Szpitale Pomorskie Sp. z o.o.

<sup>3</sup>Klinika Onkologii Klinicznej, Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach

<sup>4</sup>Oddział Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej, Szpital Kliniczny im. Heliodora Święcickiego, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>5</sup>Oddział Onkologii Klinicznej, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej — Opolskie Centrum Onkologii im. prof. Tadeusza Koszarowskiego

<sup>6</sup>Dział Medyczny, Roche Polska, Warszawa

<sup>7</sup>Klinika Onkologii Klinicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Krakowie

<sup>8</sup>Katedra Anatomii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

<sup>9</sup>II Klinika Radioterapii i Chemioterapii, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Gliwicach

# Charakterystyka chorych z BRAF+, zaawansowanym czerniakiem skóry, kwalifikowanych do I linii leczenia w ramach programów lekowych w Polsce

Characteristics of patients with BRAF+, advanced skin melanoma qualified for first line treatment within drug programs in Poland

## Adres do korespondencji:

Jacek Calik

Oddział Onkologii Klinicznej/Chemioterapii,

Dolnośląskie Centrum Onkologii

we Wrocławiu

pl. Hirszfelda 12, 53-413 Wrocław

e-mail: jacek.calik@oldtownclinic.pl

## STRESZCZENIE

**Wstęp.** Czerniak stanowi główną przyczynę zgonów z powodu nowotworów złośliwych skóry. W ostatnim pięćdziesięcioleciu obserwuje się rosące trendy zachorowalności dla obu płci, a prawdopodobieństwo wystąpienia choroby wzrasta z wiekiem.

Rokowanie w czerniaku zależy od stopnia zaawansowania choroby, a chorzy w stadium zaawansowanym charakteryzują się wyjściowo gorszym rokowaniem w stosunku do chorych z rozpoznaniem wczesnych postaci czerniaka. Wybór odpowiedniej opcji terapeutycznej jest więc w przypadku tych chorych kluczowy. Obecnie zarejestrowano oraz udostępniono wiele opcji terapeutycznych w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka skóry, między innymi leczenie ukierunkowane molekularnie (inhibitory BRAF/MEK dla chorych z potwierdzoną mutacją *BRAF V600*) oraz immunoterapia (inhibitory immunologicznych punktów kontrolii).

Celem pracy było zebranie danych na temat profilu chorych na zaawansowanego czerniaka skóry z obecną mutacją w genie *BRAF V600*, rozpoczynających leczenie I linii, oraz analiza czynników, które wpływają na wybór terapii ukierunkowanej molekularnie lub immunoterapii anty-PD-1.

**Materiał i metody.** W analizie uwzględniono 290 chorych z dziesięciu ośrodków onkologicznych w Polsce, w których prowadzący lekarze w formie ankietowego badania zebrali i opisali dane medyczne poszczególnych osób.

**Wyniki.** Po analizie danych stwierdzono, że terapia BRAFi + MEKi wybierana była częściej w przypadku młodszych chorych, w gorszym stanie ogólnym, u których choroba nowotworowa charakteryzuje się szybką dynamiką postępu. Podczas terapii (BRAFi + MEKi) w leczeniu towarzyszącym stosowano częściej leki przeciwpadaczkowe, sterydy, antybiotyki. Dodatkowo obserwowano również większą masę nowotworu i stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) powyżej granicy normy. Chorzy poddawani w leczeniu kombinacji wemurafenibem i kobimetynibem mieli gorszy stan sprawności niż przyjmujący dabrafenib z trametynibem.

Chorzy poddawani immunoterapii w badaniu, częściej byli starsi niż przy leczeniu ukierunkowanym molekularnie ( $\geq 70$  lat), zwykle w lepszym stanie ogólnym, o mniej niż trzech narządach zajętych przez zmiany nowotworowe. Stężenie LDH było u tych chorych częściej poniżej górnej granicy normy. Profil chorych poddanych immunoterapii był zbliżony niezależnie od stosowanego leku: niwolumab czy pembrolizumab.

**Wnioski.** Konkluzje płynące z badania wskazują, że decyzje dotyczące wdrożenia danego leczenia I linii w przypadku zaawansowanego czerniaka są wypadkową dostępności poszczególnych terapii, doświadczenia lekarza w ich prowadzeniu oraz posiadanej wiedzy zarówno z badań klinicznych, jak i własnych obserwacji klinicznych.

**Słowa kluczowe:** BRAF, czerniak, leczenie czerniaka, pierwsza linia leczenia

## ABSTRACT

**Introduction.** Melanoma is the leading cause of death from skin malignancies. The past 50 years have seen increasing incidence trends for both sexes, and the likelihood of developing the disease increases with age. The prognosis in melanoma depends on the stage of the disease, and patients with advanced disease have a worse prognosis at baseline than in patients diagnosed with early-stage melanoma.

Therefore, the selection of the appropriate therapeutic option is crucial for these patients. Currently, a number of therapeutic options are registered and available for the treatment of advanced skin melanoma, including molecular targeted treatment (BRAF/MEK inhibitors for patients with confirmed BRAF V600 mutation) and immunotherapy (inhibitors of immune checkpoints).

The aim of the study was to collect data on the profile of patients with advanced skin melanoma with a current mutation in the BRAF V600 gene, starting first-line treatment, and to analyze the factors that influence the choice of molecularly targeted therapy or anti-PD-1 immunotherapy.

**Material and methods.** The analysis included 290 patients from ten cancer centers in Poland, in which the attending physicians collected and described the medical data of individual patients in the form of a questionnaire survey. After analyzing the data, it was found that the BRAFi + MEKi therapy was chosen more often in younger patients, in worse general condition, in whom the neoplastic disease is characterized by rapid dynamics of progress. During therapy (BRAFi + MEKi), concomitant treatment was used more frequently with antiepileptic drugs, steroids and antibiotics. In addition, a greater tumor mass and LDH values above the normal limit were also observed. Patients receiving the combination of vemurafenib and cobimetinib had a poorer performance status than those receiving dabrafenib plus trametinib.

**Results.** Patients undergoing immunotherapy in the study were more likely to be older than targeted treatment (70 years and older), usually in a better general condition, with less than three organs affected by neoplastic lesions. LDH was more often below the upper limit of normal in these patients. The profile of patients treated with immunotherapy was similar regardless of the drug used: nivolumab or pembrolizumab.

**Conclusions.** The conclusions from the study show that decisions regarding the implementation of a given first-line treatment with advanced melanoma are the result of the availability of individual therapies, the doctor's experience in conducting them and the knowledge obtained from both clinical trials and own clinical observations.

**Key words:** BRAF, melanoma, melanoma treatment, first line treatment

Copyright © 2021 Via Medica

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, 3: 145-159

## Wstęp

Czerniak stanowi główną przyczynę zgonów z powodu nowotworów złośliwych skóry. W 2017 roku w Polsce zarejestrowano ogółem 3785 nowych zachorowań na czerniaki skóry, w tym 1796 u mężczyzn i 1989 u kobiet. Standaryzowane współczynniki zachorowalności wynosiły w 2017 roku odpowiednio u mężczyzn i kobiet 5,89/100 000 i 5,99/100 000. W ostatnim pięćdziesięcioleciu obserwuje się rosnące trendy zachorowalności dla obu płci, a współczynniki wzrastają z wiekiem i osiągają największe wartości w grupie powyżej 60. roku życia [1-3]. W Polsce w 2017 roku zarejestrowano ogółem 1410 zgonów z powodu czerniaków skóry — 697 u mężczyzn i 713 u kobiet. Trend umieralności w latach 1963-2017 był rosnący zarówno u mężczyzn, jak i kobiet. Współczynniki umieralności z powodu czerniaków skóry, podobnie jak współczynniki zachorowalności u obu płci,

wzrastały z wiekiem i osiągały najwyższe wartości w najstarszych grupach wiekowych [1-3]. Ryzyko zgonu wyrażone wskaźnikiem śmiertelności (iloraz liczby zgonów do liczby zachorowań) było w 2017 roku nieco wyższe u mężczyzn (0,38) niż u kobiet (0,35), co świadczy o nieco lepszej wyleczalności czerniaków skóry u kobiet [2]. Wyniki innych badań populacyjnych również wykazują, że płeć żeńska jest korzystnym czynnikiem prognostycznym dla czerniaka w każdym stopniu zaawansowania [4]. W grupie chorych powyżej 70. roku życia w 2017 roku zarejestrowano w Polsce 1244 zachorowań i 804 zgony na czerniaka skóry, co stanowiło odpowiednio 33% zachorowań i 57% zgonów z powodu tego nowotworu [2].

Rokowanie zależy od stopnia zaawansowania choroby, a chorzy w stadium zaawansowanym charakteryzują się wyjściowo gorszym rokowaniem w stosunku do chorych z rozpoznaniem wczesnych postaci czerniaka [5]. Wybór odpowiedniej opcji terapeutycznej jest więc

w przypadku tych chorych kluczowy. Obecnie w leczeniu zaawansowanego czerniaka skóry zarejestrowano oraz udostępniono wiele opcji terapeutycznych, między innymi leczenie ukierunkowane molekularnie (inhibitory BRAF/MEK dla chorych z potwierdzoną mutacją *BRAF V600*) oraz immunoterapia (inhibitory immunologicznych punktów kontroli) [6–15]. Istnieje wiele międzynarodowych oraz polskich rekomendacji dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego wśród chorych na zaawansowanego czerniaka skóry [5, 16–20]. Biorąc pod uwagę pojawianie się aktualnych doniesień naukowych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo nowych produktów i kombinacji lekowych, decyzje terapeutyczne dotyczące wyboru rodzaju leczenia I linii stają się coraz bardziej skomplikowane [15, 21–26]. Dodatkowo, ze względu na brak danych z badań klinicznych bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów BRAF/MEK oraz immunoterapii, jak również odmienne populacje włączone do rejestracyjnych badań klinicznych dostępnych opcji terapeutycznych, nie ma obecnie dokładnie określonego schematu postępowania przy wyborze rodzaju I linii leczenia wśród chorych na zaawansowanego czerniaka [27]. Dane naukowe nie dostarczają również spójnej odpowiedzi na pytanie, jakie czynniki powinny być brane pod uwagę przy wyborze poszczególnych rodzajów opcji terapeutycznych (inhibitory BRAF/MEK czy immunoterapia). Spośród wymienianych w literaturze czynników, które mogą mieć wpływ na wybór terapii I linii leczenia chorych *BRAF+*, wymienia się między innymi czynniki zależne od przebiegu choroby: tempo progresji, stopień zaawansowania, wyjściowe stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*), liczbę przerzutów czy ich lokalizację oraz czynniki związane z charakterystyką chorych: wiek, stan sprawności, choroby współistniejące, inne równocześnie stosowane leczenie czy aktywność zawodową [20, 28, 29]. W celu identyfikacji czynników mających wpływ na wybór rodzaju terapii w I linii leczenia w praktyce klinicznej w Polsce oraz scharakteryzowania profilu chorych na zaawansowanego czerniaka kwalifikowanych do leczenia inhibitorami BRAF/MEK lub immunoterapią przeprowadzono badanie ankietowe w 10 ośrodkach w Polsce. Ośmiu lekarzy zbierających dane z ośrodków wymienionych w afiliacjach autorów zdecydowało się wspólnie stworzyć tę publikację. Lekarze z Elbląga i Bydgoszczy wyrazili zaś wolę pomocy w zebraniu materiału do analizy bez udziału w jej napisaniu. Informacje zebrane w trakcie projektu dotyczyły chorych na zaawansowanego czerniaka skóry z potwierdzoną mutacją *BRAF V600*.

#### Cel analizy

Celem pracy było zebranie danych na temat profilu chorych na zaawansowanego czerniaka skóry z obecną mutacją w genie *BRAF V600*, rozpoczynających leczenie

I linii, oraz analiza czynników, które wpływają na wybór terapii ukierunkowanej molekularnie lub immunoterapii anty-PD-1.

## Materiał i metody

Materiał do retrospektywnej analizy stanowiły dane kliniczne 290 chorych, którzy rozpoczęli leczenie z powodu zaawansowanego czerniaka skóry z obecną mutacją w genie *BRAF V600* w okresie od 1 stycznia 2018 roku do 31 maja 2019 roku.

W analizie uwzględniono chorych z 10 ośrodków onkologicznych w Polsce, w których prowadzący lekarze w formie ankietowego badania zebrali i opisali dane medyczne poszczególnych chorych (Bielsko-Biała, Bydgoszcz, Elbląg, Gdańsk, Gliwice, Kielce, Kraków, Opole, Poznań, Wrocław). Leczenie obejmowało zastosowanie skojarzenia inhibitorów BRAF + MEK (wemurafenib + kobimetynib, dabrafenib + trametynib) lub immunoterapii anty-PD-1 (niwolumab, pembrolizumab). W grupie kwalifikowanej do immunoterapii znalazło się łącznie 157 osób (54,1%), w przypadku inhibitorów BRAF i MEK (BRAFi + MEKi) odpowiednio 133 osoby (45,9%). Kwalifikacja do poszczególnych metod opierała się na polskich wytycznych, przy uwzględnieniu wymogów obowiązujących programów lekowych Narodowego Funduszu Zdrowia.

Chorych poddano statystycznej analizie pod względem cech demograficznych (wiek, płeć), stanu sprawności w skali ECOG (skala sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group*), stopnia zaawansowania nowotworu (TNM, *tumor, node, metastasis*), rodzaju mutacji *BRAF*, stężenia LDH w momencie włączenia do leczenia, masywności zmian, liczby oraz lokalizacji przerzutów, dynamiki choroby, schorzeń współistniejących, problemów z przełykaniem oraz stosowania leczenia towarzyszącego: sterydów, opioidów, statyn, benzodiazepin, leków przeciwdepresyjnych, przeciwpadaczkowych, cyklosporyny, takrolimusu oraz antybiotyków.

#### Analizy statystyczne

Ze względu na zagregowany charakter zgromadzonych danych w analizie zastosowano statystykę opisową oraz testy statystyczne dla tabel częstości (test Chi-kwadrat bądź, w przypadku braku spełnienia jego założeń, test Fishera). Dodatkowo przeprowadzono eksplorację danych z wykorzystaniem metody analizy korespondencji [30].

Liczba chorych dla każdej cechy i każdego rodzaju leczenia I linii (wemurafenib + kobimetynib, dabrafenib + trametynib, niwolumab, pembrolizumab) została zebrana w formie tabeli krzyżowej, a następnie poddana analizie korespondencji, której wynikiem jest intuicyjna wizualizacja zależności występujących pomiędzy poszczególnymi danymi tabeli krzyżowej.

Tabela 1. Charakterystyka chorych

Zmienna	Ogółem n = 290	BRAFi + MEKi n = 133	Immunoterapia n = 157	Test	p
<b>Płeć</b>					
Kobieta	140 (48,3%)	73 (54,9%)	67 (42,7%)	Chi-kwadrat	0,051
Mężczyzna	150 (51,7%)	60 (45,1%)	90 (57,3%)		
<b>Wiek</b>					
< 40 lat	30 (10,3%)	18 (13,5%)	12 (7,6%)	Fisher	0,020
40–54 lat	73 (25,2%)	42 (31,6%)	31 (19,7%)		
55–69 lat	117 (40,3%)	50 (37,6%)	67 (42,7%)		
70–79 lat	54 (18,6%)	18 (13,5%)	36 (22,9%)		
≥ 80 lat	16 (5,5%)	5 (3,8%)	11 (7,0%)		
<b>Stan sprawności w momencie kwalifikacji do leczenia</b>					
ECOG 0	144 (49,7%)	46 (34,6%)	98 (62,4%)	Fisher	< 0,001
ECOG 1	137 (47,2%)	79 (59,4%)	58 (36,9%)		
ECOG 2	9 (3,1%)	8 (6,0%)	1 (0,6%)		
<b>Problemy z przelicykaniem</b>					
Występowanie problemów z przelicykaniem	8 (2,8%)	2 (1,5%)	6 (3,8%)	Fisher	0,473
Brak problemów z przelicykaniem	273 (94,1%)	122 (91,7%)	151 (96,2%)		
Brak danych	9 (3,1%)	9 (6,8%)	0 (0,0%)		

BRAFi + MEKi — inhibitory BRAF i MEK; skala ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group Scale

Poziom istotności ustalono na poziomie 0,05, a wartości p przedstawiono jako kolejne poziomy istotności:  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  oraz  $p < 0,001$ . Wszystkie obliczenia przeprowadzono z wykorzystaniem programu statystycznego R (wersja 3.5, R Software Foundation).

## Wyniki

### Charakterystyka chorych

Wśród 133 (45,9%) chorych zakwalifikowanych do terapii ukierunkowanej molekularnie, 60 osób (20,7%) otrzymało dabrafenib z trametynibem, 73 osoby (25,2%) wemurafenib z kobimetynibem. W przypadku 157 chorych (54,1%) poddanych immunoterapii, grupa przyjmująca niwolumab liczyła 107 osób (36,9%), a pembrolizumb — 50 osób (17,2%).

Zaobserwowano statystycznie istotny związek pomiędzy rodzajem leczenia a wiekiem chorych ( $p < 0,05$ ). W całej grupie przeważały osoby w wieku powyżej 55 lat (187 osób; 64,5%). Stanowiły one 54,9% (73 osób) chorych leczonych BRAFi + MEKi i 72,6% (114 osób) grupy obejmującej immunoterapię.

Wśród osób poniżej 55. roku życia znalazło się więcej chorych poddanych terapii ukierunkowanej molekular-

nie ( $n = 60$ ; 45,1% vs.  $n = 43$ ; 27,4% immunoterapia), przy czym najwyższy odsetek chorych otrzymał kombinację wemurafenib + kobimetynib ( $n = 42$ ; 57,5%).

Proporcja płci w całej grupie była wyrównana ( $n = 140$ ; 48,3% kobiet i  $n = 150$ ; 51,7% mężczyzn) i niezależna od rodzaju leczenia.

Lepszy stan sprawności obserwowano wśród chorych poddawanych immunoterapii ( $p < 0,001$ ). W momencie kwalifikacji większość osób była w stanie ogólnym ECOG 0 ( $n = 98$ ; 62,4%). Rzadziej występowała ocena ECOG 1 ( $n = 58$ , 36,9%).

Chorzy leczeni w ramach terapii BRAFi + MEKi otrzymywali najczęściej ocenę sprawności równą co najmniej ECOG 1 ( $n = 125$ ; 94%). Dodatkowo u 6% chorych w podanej grupie wystąpiła ocena ECOG 2 ( $n = 8$ ).

Najgorszy stan sprawności chorych odnotowano ponownie dla kombinacji wemurafenibu i kobimetynibu 69,9% ECOG 1 ( $n = 51$ ) i 6,8% ECOG 2 ( $n = 5$ ).

U 8 chorych (2,8%) wystąpiły problemy z przelicykaniem, z czego 6 osób zostało zakwalifikowanych do immunoterapii. Różnica ta nie była istotna statystycznie. Spośród 157 chorych leczonych immunoterapią, 45 posiadało dokładnie określony rodzaj mutacji *BRAF* (28,7%), natomiast w grupie BRAFi + MEKi odsetek ten wyniósł 66,2% ( $n = 88$ ;  $p < 0,001$ ). Dane dotyczące charakterystyki chorych zebrano w tabeli 1.

Charakterystyka czynników związanych z chorobą nowotworową

Proporcja chorych otrzymujących immunoterapię, u których rozpoznano nowotwór w stadium zaawansowania M1a, była niemal dwukrotnie wyższa ( $n = 41$ ; 26,1%) niż w grupie leczonych BRAFi + MEKi ( $n = 18$ ; 13,5%). W stopniu IIIC oraz M1b w obu grupach występowała porównywalna liczba chorych. W przypadku stadium M1c ponad połowa chorych otrzymała terapię BRAFi + MEKi ( $n = 68$ ; 51,1%). Wśród osób zakwalifikowanych do immunoterapii odsetek był mniejszy, wyniósł 38,9% ( $n = 61$ ).

Chorzy leczeni BRAFi + MEKi zdecydowanie różnili się pod względem stężenia LDH od chorych otrzymujących immunoterapię ( $p < 0,001$ ).

Odsetek osób o stężeniu LDH nieprzekraczającym normy był ponad dwukrotnie wyższy wśród chorych stosujących leczenie immunologiczne (63,1%;  $n = 99$  vs. 24,8%;  $n = 33$ ).

W przypadku chorych ze stężeniem LDH mieszczącym się w zakresie dwukrotnej górnej granicy normy przeważali leczeni terapią ukierunkowaną molekularnie (44,4% vs. 26,8%). Odsetek osób o aktywności LDH większej lub równej dwukrotności górnej granicy normy wyniósł 30,1% ( $n = 40$ ) dla grupy BRAFi + MEKi i 10,2% chorych ( $n = 16$ ) dla grupy immunoterapii.

Kryterium lepszego i gorszego rokowania (masywność zmian)

Wśród chorych lepiej rokujących z zajęciem maksymalnie dwóch narządów, przeważali chorzy leczeni immunoterapią (69,4% vs. 46,4% BRAFi + MEKi).

Przerzuty do ponad 2 narządów były zdecydowanie częściej obserwowane u chorych leczonych BRAFi + MEKi ( $n = 69$ ; 51,9% vs.  $n = 45$ ; 28,7% dla immunoterapii,  $p < 0,001$ ). Różnica występowała także pomiędzy poszczególnymi rodzajami terapii ukierunkowanej molekularnie. Wyższy odsetek chorych z zajęciem co najmniej 3 narządów, występował w grupie leczonej wemurafenibem i kobimetynibem niż dabrafenibem z trametynibem (57,5% vs. 45,0%).

Najczęstszą lokalizacją przerzutów w całej grupie było zajęcie odległych węzłów chłonnych ( $n = 199$ ; 68,6%), płuc ( $n = 126$ ; 43,4%) oraz tkanki podskórnej ( $n = 122$ ; 42,1%).

W przypadku wystąpienia przerzutów do wątroby ( $n = 91$ ; 31,4%) i ośrodkowego układu nerwowego (OUN) ( $n = 55$ ; 19%) lokalizacja rozsiewu była związana z wyborem stosowanego leczenia. W pierwszym przypadku 57 osób z przerzutami do wątroby znalazło się w grupie leczonej za pomocą terapii BRAFi + MEKi (42,9%), natomiast w grupie poddanej immunoterapii dotyczyło to odpowiednio 34 chorych (21,7%;  $p < 0,001$ ).

Podobne proporcje zachowane były w przypadku występowania przerzutów do OUN. W grupie leczonej BRAFi + MEKi znalazło się 26,3% ( $n = 35$ ) chorych, wśród poddanych immunoterapii odsetek wyniósł 12,7% ( $n = 20$ ;  $p < 0,01$ ).

Dynamikę przebiegu choroby analizowano, szeregując cechy, które lekarze uznali za najistotniejsze w podjęciu decyzji terapeutycznej: stężenie LDH, liczba i lokalizację przerzutów, status BRAF, wiek, stan ogólny, objawy kliniczne chorych, obecność cech dysfunkcji narządowej, zaburzenia biochemiczne [spadek stężenia albumin, wzrost stężenia białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) wzrost stężenia aminotransferaz]. W całej grupie szybką dynamikę choroby obserwowano u około jednej trzeciej chorych ( $n = 97$ ; 33,4%). Wystąpiły jednak wyraźne różnice w poszczególnych grupach terapii ( $p < 0,001$ ). Wśród chorych włączanych do leczenia BRAFi + MEKi ponad połowa ( $n = 74$ ; 55,6%) charakteryzowała się chorobą nowotworową o szybkiej dynamice, odsetek takich chorych w grupie poddanej immunoterapii wyniósł jedynie 14,6% ( $n = 23$ ).

Charakterystyka czynników związanych z chorobą nowotworową została opisana w tabeli 2.

#### Choroby współistniejące

Chorzy kwalifikowani do leczenia najczęściej obciążeni byli dodatkowymi schorzeniami kardiologicznymi ( $n = 86$ ; 29,7%) oraz endokrynologicznymi ( $n = 37$ ; 12,8%). Statystycznie istotną różnicę pomiędzy chorymi w grupie leczonej BRAFi + MEKi a poddanymi immunoterapii ( $p < 0,05$ ) zaobserwowano jednak tylko w przypadku niewydolności wątroby. Na schorzenia wątroby cierpiało czterech chorych (3,0%) poddanych terapii ukierunkowanej molekularnie, nie zaobserwowano takich przypadków w drugiej grupie. Nie wykazano różnicy między częstością występowania obciążeń kardiologicznych, niewydolności nerek, choroby wrzodowej, chorób autoimmunologicznych, schorzeń okulistycznych, endokrynologicznych oraz innych nowotworów.

#### Leczenie towarzyszące

Najczęściej w leczeniu towarzyszącym stosowano statyny ( $n = 65$ ; 22,4%), opioidy ( $n = 59$ ; 20,3%) oraz glikokortykosteroidy ( $n = 40$ ; 13,8% ogółu przypadków). Nie opisano przypadków użycia cyklosporyny i takrolimu. Różnice pomiędzy rodzajem terapii (BRAFi + MEKi a immunoterapia) zaobserwowano w przypadku częstości stosowania steroidów, opioidów, leków przeciwpadaczkowych oraz antybiotyków.

Steroidy były wykorzystywane częściej ( $n = 30$ ; 22,6%) u chorych poddanych terapii BRAFi + MEKi, niż u chorych przyjmujących immunoterapię ( $n = 10$ ; 6,4%;  $p < 0,001$ ). Podobną zależność obserwowano

Tabela 2. Charakterystyka czynników związanych z chorobą nowotworową

Zmienna	Ogółem n = 290	BRAF1 + MEKi n = 133	Immunoterapia n = 157	Test	p
<b>Rozpoznanie TNM</b>					
IIIC	18 (6,2%)	9 (6,8%)	9 (5,7%)	Chi-kwadrat	0,043
M1a	59 (20,3%)	18 (13,5%)	41 (26,1%)		
M1b	84 (29,0%)	38 (28,6%)	46 (29,3%)		
M1c	129 (44,5%)	68 (51,1%)	61 (38,9%)		
<b>Mutacje BRAF</b>					
V600E	80 (27,6%)	55 (41,4%)	25 (15,9%)	Fisher	< 0,001
V600K	50 (17,2%)	31 (23,3%)	19 (12,1%)		
Inna	3 (1,0%)	2 (1,5%)	1 (0,6%)		
Brak określonego rodzaju mutacji	157 (54,1%)	45 (33,8%)	112 (71,3%)		
<b>Aktywność LDH</b>					
< ULN	132 (45,5%)	33 (24,8%)	99 (63,1%)	Chi-kwadrat	< 0,001
≥ ULN < 2 × ULN	101 (34,8%)	59 (44,4%)	42 (26,8%)		
≥ 2 × ULN	56 (19,3%)	40 (30,1%)	16 (10,2%)		
Brak danych	1 (0,3%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)		
<b>Liczba przerzutów</b>					
Brak przerzutów	3 (1,0%)	2 (1,5%)	1 (0,6%)	Fisher	< 0,001
< 3 zajęte narządy	171 (59,0%)	62 (46,6%)	109 (69,4%)		
≥ 3 zajęte narządy	114 (39,3%)	69 (51,9%)	45 (28,7%)		
Brak danych	2 (0,7%)	0 (0,0%)	2 (1,3%)		
<b>Masywność zmian</b>					
Zmiany masywne	90 (31,0%)	61 (45,9%)	29 (18,5%)	Chi-kwadrat	< 0,001
Brak zmian masywnych	199 (68,6%)	72 (54,1%)	127 (80,9%)		
Brak danych	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1 (0,6%)		
<b>Lokalizacja przerzutów</b>					
Wątroba	91 (31,4%)	57 (42,9%)	34 (21,7%)	Chi-kwadrat	0,087
Węzły chłonne	199 (68,6%)	95 (71,4%)	104 (66,2%)		
OUN	55 (19,0%)	35 (26,3%)	20 (12,7%)		
Płuca	126 (43,4%)	62 (46,6%)	64 (40,8%)		
Kości	54 (18,6%)	31 (23,3%)	23 (14,6%)		
Tkanka podskórna	122 (42,1%)	59 (44,4%)	63 (40,1%)		
Przerzuty <i>in transit</i>	33 (11,4%)	16 (12,0%)	17 (10,8%)		
Inne lokalizacje	46 (15,9%)	19 (14,3%)	27 (17,2%)		
<b>Dynamika choroby</b>					
Szybka dynamika choroby	97 (33,4%)	74 (55,6%)	23 (14,6%)	Chi-kwadrat	< 0,001
Wolna dynamika choroby	187 (64,5%)	58 (43,6%)	129 (82,2%)		
Brak danych	6 (2,1%)	1 (0,8%)	5 (3,2%)		
<b>Choroby współistniejące</b>					
Inne nowotwory	17 (5,9%)	7 (5,3%)	10 (6,4%)	Fisher	0,287
Schorzenia okulistyczne	21 (7,2%)	9 (6,8%)	12 (7,6%)		
Obciążenia kardiologiczne	86 (29,7%)	36 (27,1%)	50 (31,8%)		
Niewydolność wątroby	4 (1,4%)	4 (3,0%)	0 (0,0%)		
Niewydolność nerek	5 (1,7%)	3 (2,3%)	2 (1,3%)		

→



Tabela 2 cd. Charakterystyka czynników związanych z chorobą nowotworową

Zmienna	Ogółem n = 290	BRAFi + MEKi n = 133	Immunoterapia n = 157	Test	p
Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy	15 (5,2%)	10 (7,5%)	5 (3,2%)		
Choroby autoimmunologiczne	8 (2,8%)	5 (3,8%)	3 (1,9%)	Fisher	0,287
Schorzenia endokrynologiczne	37 (12,8%)	20 (15,0%)	17 (10,8%)		
Nawracające infekcje, wymagające zastosowania antybiotykoterapii	4 (1,4%)	2 (1,5%)	2 (1,3%)		
<b>Leczenie towarzyszące</b>					
Steroidy	40 (13,8%)	30 (22,6%)	10 (6,4%)		
Opioidy	59 (20,3%)	37 (27,8%)	22 (14,0%)		
Statyny	65 (22,4%)	30 (22,6%)	35 (22,3%)		
Benzodiazepiny	18 (6,2%)	10 (7,5%)	8 (5,1%)		
Leki przeciwdepresyjne	23 (7,9%)	9 (6,8%)	14 (8,9%)	Chi-kwadrat	0,002
Leki przeciwpadaczkowe	19 (6,6%)	15 (11,3%)	4 (2,5%)		
Cyklosporyna	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)		
Takrolimus	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)		
Antybiotyki	15 (5,2%)	13 (9,8%)	2 (1,3%)		

BRAFi + MEKi — inhibitory BRAF i MEK; LDH (*lactate dehydrogenase*) — dehydrogenaza mleczanowa; TNM — *tumor, node, metastasis*; ULN (*upper limit of normal*) — górna granica normy; OUN — ośrodkowy układ nerwowy

w przypadku opioidów, które stosowano odpowiednio u 37 chorych w grupie leczonej BRAFi + MEKi (27,8%) i 22 chorych w grupie poddanej immunoterapii (14,0%;  $p < 0,01$ ). W grupie przyjmującej terapię ukierunkowaną molekularnie przeważała liczba chorych stosujących leki przeciwpadaczkowe ( $n = 15$ ; 11,3% vs.  $n = 4$ ; 2,5%;  $p < 0,01$ ) oraz antybiotyki ( $n = 13$ ; 9,8% vs.  $n = 2$ ; 1,3%;  $p < 0,01$ ).

## Dyskusja

Wpływ wieku na wybór I linii leczenia chorych na zaawansowanego czerniaka

Wiek jest istotnym czynnikiem ryzyka powstania czerniaka, ale także czynnikiem prognostycznym dla jego przebiegu [31]. Wynika to z charakterystycznych dla procesów starzenia postępujących zmian fizjologicznych oraz gromadzenia się mutacji somatycznych, co prowadzi do upośledzenia funkcjonowania organizmu [32]. Jednym z najważniejszych elementów procesu starzenia się organizmu jest postępujące wraz z wiekiem upośledzenie odpowiedzi immunologicznej, zarówno humoralnej, jak i komórkowej. Odpowiedzią układu immunologicznego na zachodzące z wiekiem zmiany wywołane przez infekcje, brak aktywności fizycznej prowadzący do powstania chorób metabolicznych, stres oraz proces starzenia, jest stan zapalny, czyli stałe pobudzenie układu immunologicznego powodujące jego nadwyżerzenie i w konse-

kwencji pogłębiającą się z wiekiem niewydolność [33]. Podeszły wiek wiąże się także z wielochorobowością, polipragmazją, często trudną sytuacją socjoekonomiczną i uzależnieniem od opieki. Poważnym problemem jest w tej populacji toksyczność leczenia lub obawa przed jej wystąpieniem.

Wyniki badań pokazują jednak, że wiek nie jest czynnikiem obniżającym skuteczność leczenia czerniaka. Wiek nie wpływa na wybór sposobu i realizację leczenia chirurgicznego, oddziałuje jedynie na decyzje o leczeniu uzupełniającym [34]. W leczeniu chorych w stadium zaawansowanym zarówno immunoterapia, jak i leczenie molekularnie są dobrą opcją terapeutyczną niezależnie od wieku. Wartość immunoterapii u starszych osób potwierdziła opublikowana w 2016 roku metaanaliza 9 badań klinicznych obejmująca 5265 chorych leczonych z powodu czerniaka (5 badań), niedrobnokórkowego raka płuca (2) raka prostaty (1) i raka nerki (1) [35]. Wykazano w niej, że korzyść z immunoterapii jest podobna w kategoriach młodszych i starszych chorych [punktem odcięcia był wiek 65–70 lat, dla młodszych HR (*hazard ratio*) 0,75; 95% CI (*confidence interval*) 0,68–0,82, dla starszych HR 0,73; 95% CI 0,62–0,87]. Skuteczność immunoterapii niezależnie od wieku potwierdzają też wyniki retrospektywnego badania u chorych na zaawansowanego czerniaka [36]. Populacja chorych w podeszłym wieku stanowi jednak wyzwanie w kontekście możliwych powikłań immunoterapii. Wymagają oni baczniejszego monitorowania, mają większe niż młodszy chorzy ryzyko dekompensacji narządowej, a w przypadku konieczności

leczenia steroidami także zwiększone ryzyko jatrogennych powikłań lub zaostrzenia współistniejących schorzeń. Mimo tych trudności, należy podkreślić, że częstość powikłań immunologicznych u chorych powyżej 70. roku życia jest podobna jak w ogólnej populacji [37]. Co więcej, chorzy w podeszłym wieku mogą być bezpiecznie leczeni immunoterapią i osiągnąć przy tym podobne efekty co młodszy chorzy [38].

Badania oceniające wyniki leczenia chorych na czerniaka z mutacją BRAF terapiami molekularnie ukierunkowanymi również nie wskazują na związek wieku ze skutecznością leczenia [39, 40]. Nie dziwią więc rezultaty badania oceniającego wpływ różnych czynników klinicznych na wybór leczenia I linii chorych z mutacją BRAF przeprowadzonego przez 12 europejskich ekspertów zajmujących się leczeniem czerniaka, które pokazały, że wiek nie miał wpływu na ten wybór [41].

W niniejszym badaniu przedstawiono dane 290 chorych na zaawansowanego czerniaka skóry z mutacją BRAF. Proporcja płci wśród chorych była wyrównana, 48,3% stanowiły kobiety. Struktura względem płci w badanej grupie odzwierciedla epidemiologię czerniaka w polskiej populacji. Co czwarty chory w badanej grupie był w wieku powyżej 70 lat (24,1%). Trzeba podkreślić, że dane z Krajowego Rejestru Nowotworów wskazują na wyższy odsetek chorych w podeszłym wieku w populacji z rozpoznaniem czerniaka skóry (w 2017 roku chorzy powyżej 70. roku życia stanowili w polskiej populacji 33%) należy jednak mieć na uwadze, że przedmiotem analizy byli tylko chorzy w IV stopniu zaawansowania i tylko ci, u których podjęto leczenie [2]. W badaniu zwraca uwagę też fakt, że w populacji chorych powyżej 70. roku życia ponad 2 razy więcej leczonych było immunoterapią niż terapią BRAFi + MEKi (odpowiednio 67% i 33%). Jednocześnie wśród leczonych BRAFi + MEKi było więcej osób poniżej 55. roku życia.

Potencjalne porównanie wyników badań klinicznych z praktyką kliniczną

W ostatniej dekadzie mediana czasu przeżycia chorych na zaawansowanego czerniaka otrzymujących leczenie systemowe w ramach badań klinicznych wzrosła kilkakrotnie z wyjściowych 6 miesięcy. Taką poprawę uzyskano dzięki modyfikacji wcześniej stosowanych schematów leczenia, zastosowaniu nowych leków, a także dzięki lepszemu zrozumieniu biologii czerniaka, co doprowadziło do rozwoju leków ukierunkowanych molekularnie. Oprócz takich wskaźników, jak mediana przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*), przeżycie wolne od choroby czy odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR, *objective response rate*), ważnymi czynnikami decydującymi o wprowadzeniu nowego standardu klinicznego w onkologii są jednak także toksyczność leczenia i jakość życia leczonych chorych. Wszystkie

te parametry są rutynowo oceniane we współczesnych, badaniach klinicznych III fazy z randomizacją. Leczenie chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową w codziennej praktyce klinicznej często odbiega od rygorystycznych norm przewidzianych dla chorych w badaniach klinicznych i dlatego pozostaje wyzwaniem dla onkologów klinicznych. W leczeniu chorych na nowotwory istotne jest zatem nie tylko zmniejszenie śmiertelności, zapobieganie progresji, łagodzenie objawów choroby, zapobieganie i redukcja powikłań, ale także poprawa ogólnego stanu zdrowia i zapewnienie maksymalnie długo sprawności psychofizycznej czy aktywności zawodowej i społecznej. Cele te mogą być odmienne w praktyce klinicznej dla poszczególnych chorych w stosunku do badań klinicznych. Wszystkie te wartości mogą się znacząco różnić w zależności od krajowych lub nawet lokalnych uwarunkowań.

Do prospektywnych badań III fazy z udziałem nowych leków włączane są z reguły wyselekcjonowane grupy chorych, w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych współistniejących chorób i z dobrą wydolnością narządową. Z kolei w codziennej praktyce klinicznej dużą część stanowią chorzy w podeszłym wieku, gorszym stanie ogólnym i z licznymi dodatkowymi obciążeniami. Dodatkowo chorzy leczeni w badaniach klinicznych mają zakaz stosowania terapii niekonwencjonalnych oraz suplementacji dietetycznych. Istotne jest zatem, czy wyniki przedstawiane w badaniach klinicznych można odnieść do osiągniętych w codziennej praktyce klinicznej, gdzie chorzy przyjmują niejednokrotnie leki z powodów internistycznych, kardiologicznych, endokrynologicznych i innych oraz stosują suplementację dietetyczną na szeroką skalę, a także niejednokrotnie wykorzystują niekonwencjonalne metody leczenia. Przyjmując powyższe założenia, można było się spodziewać gorszych wyników w zakresie podstawowych parametrów oceny skuteczności leczenia ze względu na badaną populację, obarczoną wieloma innymi schorzeniami internistycznymi, które niejednokrotnie dyskwalifikowałyby leczonych tu chorych z udziału w badaniach klinicznych (rejestacyjnych dla poszczególnych leków). W codziennej praktyce klinicznej dobór chorych nie zawiera tak rygorystycznych formalnych ograniczeń. Z jednej strony można więc z dużym prawdopodobieństwem przyjąć, że cechy kliniczne leczonych tu chorych były odmienne niż w prospektywnych badaniach klinicznych, skąd pochodzą dane dotyczące wyników leczenia. Z drugiej — owe kilkanaście miesięcy leczenia to wystarczający okres, by mogło dojść do niezarejestrowanych zdarzeń medycznych, losowych lub chociażby zmiany w jakości życia leczonych chorych potencjalnie wpływające na uzyskane wyniki leczenia. Mimo że dobrym zwyczajem codziennej praktyki klinicznej jest utrzymywanie kontaktu z leczonymi chorymi, nie ma jasno określonych schematów i zaleceń w tym zakresie — jak w bada-



niach klinicznych. Z uwagi na charakter badania nie wzięto także pod uwagę zaleceń lekarskich, z których zdecydowanie częściej korzystają chorzy w wieku typowym dla chorób przewlekłych, takich jak nadciśnienie tętnicze i cukrzyca. To właśnie ta grupa mogła otrzymać wcześniej zalecenia lekarskie unikania używek, ukierunkowania stylu życia na bardziej prozdrowotny, przyjmowania suplementów diety. Takich czynników nie uwzględniają badania w codziennej praktyce klinicznej, a przecież dotyczą one większości leczonych chorych. Obecna koncepcja jakości życia związanej ze zdrowiem potwierdza, że badani przedstawiają swoją rzeczywistą sytuację w odniesieniu do osobistych oczekiwań. Te ostatnie mogą się zmieniać w czasie leczenia i reagować na zewnętrzne wpływy, takie jak czas trwania i objawy choroby, wsparcie od rodziny, wiara w zastosowane leczenie i wreszcie skuteczność tego leczenia. Podobnie jak w przypadku każdej sytuacji obejmującej wiele punktów widzenia, ocena chorych i prowadzących ich lekarzy dotycząca tej samej obiektywnej sytuacji różni się znacznie, a w codziennej praktyce klinicznej nie ma funkcji centralnego monitora medycznego.

Ponadto, udowodniono, że niektóre objawy chorobowe same w sobie wpływają na jakość życia leczonych chorych i ich motywację do leczenia. Dodatkowo objawy te mogą być pogłębiane przez prowadzone leczenie. Do takich charakterystycznych zespołów należy niedokrwistość, która jest zespołem wielu objawów, obejmującym zarówno problemy fizyczne, jak i emocjonalne, które można ocenić pod kątem ich wpływu na jakość życia. Niskie stężenie hemoglobiny wiąże się z większym zmęczeniem, gorszą ogólną jakością życia i zmniejszoną zdolnością do pracy. Istnieje wiele innych czynników mogących wpływać na losy chorych leczonych w codziennej praktyce klinicznej, takich jak: nudności i wymioty, zaparcia lub biegunki. Należy jednak uznać, że wymienione objawy mogą mieć związek zarówno z samą chorobą podstawową, jak i prowadzonym leczeniem i przynajmniej w teorii powinny w równym stopniu cechować chorych leczonych w badaniach klinicznych i w codziennej praktyce klinicznej. Praktyka postępowania w przypadku tych objawów w każdym ośrodku może być inna i odbiegająca od kryteriów badań klinicznych.

Identyfikacja podgrup z różnymi wynikami przeżycia na podstawie cech klinicznych i/lub genomicznych oraz ocena przeżycia w zidentyfikowanych podgrupach prognostycznych to zatem wyzwanie nie tyle dla populacji chorych leczonych w badaniach klinicznych, ale dla lokalnych populacji leczonych w codziennej praktyce klinicznej. Być może istnieją zestawy cech klinicznych, genetycznych, laboratoryjnych, jak chociażby stężenie LDH oraz stanu klinicznego chorych, ocenianych w skali ECOG, obciążenia chorobami towarzyszącymi, przyjmowane leki z innych powodów, które w połączeniu z sygnaturą genów mogą być kluczowymi determinan-

tami przeżycia u chorych z przerzutowym czerniakiem w polskiej populacji lub jej podgrupach.

W przypadku niniejszego badania nie zakładano oceny skuteczności poszczególnych terapii w zależności od wyboru opcji terapeutycznej. Autorzy nie mogą odpowiedzieć na podstawie zebranych danych, czy efektywność terapii jest porównywalna z badaniami rejestracyjnymi poszczególnych leków. Może to być tematem kolejnej publikacji.

Wpływ stopnia zaawansowania czerniaka na wybór I linii terapii

Stopień zaawansowania czerniaka ma niewątpliwie znaczenie rokownicze podczas terapii celowanej oraz immunoterapii przeciwciałami anty-PD-1. Stopień zaawansowania czerniaka jest określany za pomocą kwalifikacji TNM (poprzez uwzględnienie lokalizacji przerzutów oraz aktywności LDH). Dodatkowo w analizach podgrup z najważniejszych badań klinicznych w ocenie zaawansowania nowotworu często wykorzystywana jest liczba zajętych narządów.

Do czynników wpływających na rokowanie oraz skuteczność włączonej terapii, zarówno w przypadku immunoterapii, jak i terapii celowanej należą brak lub obecność zmian przerzutowych w OUN. Istotność obecności zmian przerzutowych w OUN znalazła swoje odzwierciedlenie w 8 edycji kwalifikacji TNM, w której chorzy z przerzutami w mózgowiu zostali wyodrębnieni ze stopnia M1c (obejmującego dotychczas przerzuty inne niż w płucach, węzłach chłonnych oraz skórze/tkance podskórnej) do stopnia M1d. Negatywny wpływ zmian przerzutowych w OUN na rokowanie często był także powodem wykluczania chorych z aktywną chorobą w OUN z głównych, rejestracyjnych badań klinicznych leków z grupy terapii celowanej czy immunoterapii. Wiedza na temat skuteczności wspomnianych leków wśród chorych z grupy M1d jest najczęściej czerpana z badań przeznaczonych tylko dla takich chorych. Kolejny narząd, którego zajęcie jest czynnikiem niekorzystnym rokowania, to wątroba [42, 43].

Wpływ stężenia LDH na wybór I linii terapii chorych na zaawansowanego czerniaka

Kolejnym istotnym parametrem rokowniczym zarówno podczas immunoterapii, jak i terapii celowanej jest aktywność LDH. Jej wartość stanowi parametr konieczny podczas kwalifikacji stopnia zaawansowania przerzutowego czerniaka według TNM.

Zależność skuteczności terapii przeciwciałami anty-PD-1 od wyjściowej aktywności LDH została wykazana podczas analiz podgrup w badaniach ChekMate067 oraz ChekMate066. W badaniu ChekMate067 chorzy byli poddawani randomizacji do jednej z trzech grup: przy-

mujących niwolumab w monoterapii, ipilimumab w monoterapii oraz oba leki w połączeniu. W analizie podgrup po okresie obserwacji wynoszącym 60 miesięcy we wszystkich trzech grupach wystąpiły różnice w OS, medianie czasu wolnego od progresji (PFS, *progression free survival*) oraz ORR w zależności od wyjściowej aktywności LDH. W grupie otrzymującej niwolumab w monoterapii w podgrupie z LDH mieszczącym się poniżej górnej granicy normy OS nie została osiągnięta, a PFS wyniosła 12,4 miesiąca, natomiast w podgrupie z LDH powyżej górnej granicy normy mediana OS wyniosła 16 miesięcy, a mediana PFS 2,8 miesiąca. Analogiczne różnice zaobserwowano również w podgrupach otrzymujących skojarzenie niwolumabu z ipilimumabem oraz ipilimumab w monoterapii. W zależności od stężenia LDH obserwowano także różnice w ORR. W grupie otrzymującej niwolumab wśród chorych mających aktywność LDH mieszczącą się normie ORR wyniósł 51,6%, a w podgrupie z LDH powyżej górnej granicy normy — 30,4%. W wydzielonej dodatkowo podgrupie z aktywnością LDH powyżej dwukrotnie przekroczonej górnej granicy normy ORR wyniósł 21,6%. Biorąc pod uwagę aktywność LDH oraz jednocześnie liczbę zajętych narządów utworzono podgrupy z LDH mieszczącym się normie oraz z zajęciem mniej niż 3 narządów oraz z LDH powyżej górnej granicy normy i jednocześnie zajęciem przynajmniej 3 narządów. Wśród chorych otrzymujących niwolumab w monoterapii w pierwszej podgrupie mediana OS nie została osiągnięta, a w drugiej wyniosła 13,3 miesiąca, natomiast mediany PFS wyniosły odpowiednio 19,6 miesiąca oraz 2,8 miesiąca. Różnice zauważono także przy porównaniu odsetka ORR całej populacji otrzymującej niwolumab (43,7%) do podgrupy ze stopniem zaawansowania M1c (38,6%) [44].

Różnice w medianach OS i PFS podczas leczenia niwolumabem wykazano także wśród chorych leczonych w badaniu Ca209-066. W ramieniu otrzymującym niwolumab w monoterapii i ze stężeniem LDH poniżej górnej granicy normy mediana OS wyniosła 53,4 miesiąca, a mediana PFS 12,2 miesiąca, natomiast dla porównania wśród chorych z aktywnością LDH powyżej górnej granicy odpowiednio 12,8 miesiąca i 2,1 miesiąca [44].

Podobną zależność pomiędzy skutecznością leczenia a stopniem zaawansowania choroby określonym w postaci klasyfikacji TNM czy aktywnością LDH zaobserwowano także podczas terapii BRAFi + MEKi.

W badaniu rejestracyjnym III fazy *A Study Comparing Vemurafenib Versus Vemurafenib Plus Cobimetinib in Participants With Metastatic Melanoma* (coBRIM) oceniającym skuteczność wemurafenibu w skojarzeniu z kobimetynibem w porównaniu do wemurafenibu z placebo dokonano analizy podgrup. Po okresie 18,5 miesiąca obserwacji mediany PFS dla chorych poddanych terapii skojarzonej wyniosły 9,5 miesiąca w stopniu zaawansowania M1c oraz 13,4 miesiąca w pozostałych

stopniach zaawansowania (IIIC, M1a, M1b). Podobne różnice zaobserwowano, analizując chorych z wyjściowym LDH mieszczącym się w granicach normy w porównaniu z podgrupą z podwyższoną aktywnością LDH. W wspomnianych podgrupach mediana PFS wyniosła odpowiednio 13,4 miesiąca i 8,2 miesiąca. Analogiczne różnice wykazano podczas analizy OS. Mediana OS dla podgrupy w stopniu zaawansowania M1c wyniosła 18,9 miesiąca, a w pozostałych podgrupach nie została osiągnięta. W podgrupie z podwyższoną aktywnością LDH wyniosła 14,8 miesiąca, a w podgrupie z LDH w normie nie została osiągnięta [45, 46].

Podobne wyniki zaobserwowano podczas analizy podgrup badania II fazy BRF113220, oceniającego skuteczność dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem. Największą korzyść z leczenia skojarzonego uzyskali chorzy z wyjściową aktywnością LDH niższą lub równą górnej granicy normy oraz z zajęciem mniej niż 3 narządami. Odsetek PFS po 4 i 5 latach wyniósł u nich 25%, a dla porównania nie uzyskano PFS wynoszącego 5 lat u żadnego chorego z wyjściową aktywnością LDH przekraczającą górną granicę normy [47].

W kolejnej dużej analizie obejmującej 1365 chorych z 4 badań klinicznych oceniających skuteczność leczenia wemurafenibem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego wemurafenibem z kobimetynibem (BRIM 2, BRIM 3, BRIM 7 i coBRIM) również wykazano aktywność LDH w granicach normy jako czynnik rokowniczo pozytywny, zarówno dla OS, jak i PFS. Dodatkowo wykazano znaczenie prognostyczne stanu sprawności mierzonego według ECOG (0 vs. 1) oraz sumy średnic zmian targetowych dla OS ( $\leq 45$  vs.  $> 45$  mm) oraz PFS ( $\leq 44$  vs.  $> 44$  mm). Dla PFS czynnikiem niepomyślnym rokowniczo okazała się także obecność zmian przerzutowych w wątrobie.

Wpływ przerzutów w OUN na wybór I linii terapii chorych na zaawansowanego czerniaka

Wystąpienie przerzutów do OUN w przebiegu czerniaka jest negatywnym czynnikiem prognostycznym. Szacuje się, że ma to miejsce u około 50% chorych w zaawansowanym stadium. Historycznie, chorzy ci przeżywali nie dłużej niż 4–6 miesięcy [48]. W dobie nowych możliwości terapeutycznych w postaci terapii celowanych (BRAFi + MEKi) oraz immunoterapii (anty-CTLA oraz anty-PD1), czas przeżycia uległ znacznemu wydłużeniu. Obecnie odsetek rocznych OS wynosi prawie 88% w porównaniu z 25% przed erą leczenia systemowego [49].

W badaniu II fazy *Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain* (BREAK-MB) wykazano aktywność BRAFi — dabrafenibu w leczeniu czerniaka z przerzutami do OUN. Do dwóch grup: A — bez wcześniejszego leczenia

miejscowego i B — po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgicznym lub radioterapii) przydzielono 172 chorych. Odpowiedź wewnątrzmożgowa została uzyskana odpowiednio u 39% osób w grupie A i 31% osób w grupie B. W obydwu kohortach średni PFS (mPFS, *median PFS*) wynosił 16 tygodni, a średnie OS (mOS, *median OS*) nieco ponad 8 miesięcy [50]. W kolejnym badaniu II fazy oceniającym skuteczność innego BRAFi — wemurafenibu u chorych z przerzutami do OUN, pierwotnym punktem końcowym była najlepsza odpowiedź na leczenie w mózgowiu u osób wcześniej nieleczonych. Odpowiedź w mózgowiu została uzyskana u 18% chorych niezależnie czy było przeprowadzone wcześniej leczenie miejscowe. Średni czas przeżycia całkowitego wyniósł około 9 miesięcy [51]. W obydwu powyższych badaniach uzyskano kontrolę choroby w mózgowiu u 70–80% chorych [50, 51].

Zastosowanie kombinacji dabrafenibu oraz MEKi — trametynibu znacznie poprawiło wyniki leczenia. Do badania II fazy *Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases* (COMBI-MB) poddano randomizacji 125 osób z przerzutami do OUN. Odpowiedź w mózgowiu uzyskano u 56–59% chorych, niezależnie od tego, czy wcześniej przeprowadzono leczenie miejscowe oraz czy zmiany te były objawowe. Średni czas wolny od progresji wynosił 5,6 miesiąca, a mOS 10,8 miesiąca. Toksyczność terapii niezależnie od stopnia nasilenia obserwowano u 98% chorych, natomiast w stopniu G3 i G4 u 48% [52]. Wyniki powyższych badań potwierdzają skuteczność terapii celowanej anty-BRAF/MEK. Pozwala ona na uzyskanie szybkiej odpowiedzi u większości leczonych, poprawę mOS oraz poprawę jakości życia, co ma ogromne znaczenie dla dotkniętych chorobą objawową.

W badaniu II fazy z zastosowaniem przeciwciała monoklonalnego anty-CTLA4 — ipilimumabu znacząco wyższy odsetek odpowiedzi uzyskali chorzy z bezobjawowymi przerzutami do OUN, którzy nie stosowali kortykosteroidów, w porównaniu z osobami objawowymi przyjmującymi stałą dawkę (16% vs. 5%). Średni czas przeżycia całkowitego wyniósł odpowiednio 7 i 3,7 miesiąca [53]. Skuteczność kombinacji ipilimumabu i niwolumabu (przeciwciała monoklonalne anty-PD-1) była oceniana w dwóch badaniach prospektywnych. W badaniu II fazy CheckMate204, 56% chorych uzyskało obiektywną odpowiedź wewnątrzmożgową, w tym 25% całkowitą remisję. Najlepszy efekt terapii był obserwowany w grupie chorych bezobjawowych z ograniczoną liczbą zmian metastatycznych. Sześciomiesięczny PFS dotyczył ponad 60% badanych. W badaniu tym niewielką grupę (n = 18) stanowili chorzy z przerzutami objawowymi, jednak odpowiedź na leczenie była znacznie niższa (22%), a mPFS nie przekraczał 6 miesięcy [54]. W australijskim badaniu ABC chorzy zostali przydzieleni do trzech kohort: A — chorzy bezobjawowi, bez lecze-

nia miejscowego, otrzymali ipilimumab + niwolumab; B — chorzy bezobjawowi, bez leczenia miejscowego, otrzymali niwolumab; C — chorzy objawowi lub po leczeniu miejscowym z powodu progresji, chorzy z przerzutami do opon mózgowo-rdzeniowych, otrzymywali niwolumab. Odpowiedź wewnątrzmożgowa została uzyskana odpowiednio u 44%, 20% i 6% w grupach A, B i C. Przeżycie sześciomiesięczne wynosiło odpowiednio 76%, 59% i 44% w każdej z grup [55].

Wybór terapii jest uzależniony od wielu czynników. Przede wszystkim należy uwzględnić status mutacji w genie *BRAF*, stan ogólny chorego oraz prowadzone wcześniej leczenie. W świetle obecnych zaleceń, u chorych bezobjawowych w dobrym stanie ogólnym, kombinacja ipilimumab + niwolumab powinna być rozważana jako leczenie z wyboru. Natomiast u chorych z obecnością mutacji w genie *BRAF*, po niepowodzeniu immunoterapii lub u wymagających steroidoterapii, powinna zostać rozważona terapia anty-BRAF/MEK [54, 56].

Wpływ przerzutów w wątrobie na wybór I linii terapii chorych na zaawansowanego czerniaka

Podobnie jak przerzuty do OUN, zmiany metastatyczne w wątrobie są niezależnym niekorzystnym czynnikiem prognostycznym. Jak zaobserwowano, nie ma to związku ani z obecnością zmian meta w OUN, ani z ogniskiem pierwotnym w gałce ocznej. Takie wnioski zostały postawione po analizie podgrup w badaniach KEYNOTE 001, KEYNOTE 002 i KEYNOTE 006 [57–59]. Obecność przerzutów do wątroby była związana ze skróceniem PFS oraz zredukowaną ORR na leczenie. W grupie, w której wykonano biopsję zmian przerzutowych wątroby, stwierdzono zmniejszoną gęstość limfocytów CD8+ w obrębie marginesów inwazyjnych, co koreluje ze słabszą odpowiedzią na terapię anty-PD-1. Ponadto zaobserwowano, że u chorych z przerzutami do wątroby, zmiany metastatyczne w innych lokalizacjach (np. skóra) także charakteryzują się zmniejszonym, a nawet brakiem nacieku limfocytów CD8+. Może to wskazywać na systemowe oddziaływanie przerzutów do wątroby [58]. Ich obecność determinuje odmienny profil krążących cytokin oraz ekspresję genów guza. Przede wszystkim zwraca uwagę podwyższone stężenie eotaxin-2, IP-10 (*interferon-gamma inducible protein-10*) oraz IL-8 (*interleukine*). Mikrośrodowisko komórek wątroby indukuje tolerancję komórek T poprzez ich interakcję z komórkami śródbłonka zatok wątroby (LSEC, *liver sinusoidal endothelial cells*) [57–59, 61]. Porównaniu wyników leczenia chorych z zastosowaniem terapii celowanej (BRAFi ± MEKi) i immunoterapii (ipilimumab + niwolumab) [61] wykazało znacznie niższy odsetek odpowiedzi w grupie z obecnymi przerzutami do wątroby otrzymującej immunoterapię (44% vs. 75%) oraz skrócenie mPFS i mOS w porównaniu

z chorymi bez przerzutów do wątroby. Chorzy ci charakteryzowali się także gorszą odpowiedzią w węzłach chłonnych oraz nadnerczach. Natomiast w kohorcie otrzymującej terapię celowaną nie zaobserwowano różnic w odsetku odpowiedzi na leczenie, mPFS i mOS bez względu na obecność przerzutów do wątroby.

Wybór optymalnej opcji terapeutycznej w pierwszej linii leczenia jest bardzo złożonym problemem i wciąż brakuje konsensusu pozwalającego na stworzenie jednolitego algorytmu. W badaniu Delphi [62] panel 12 ekspertów próbował ustalić, jaka sekwencja u chorych z rozsiałym czerniakiem BRAF+ jest najbardziej optymalna. Zwrócono uwagę, że najważniejszymi czynnikami przy wyborze terapii są: zakres choroby (83% zgody), tempo rozwoju choroby (83%), choroby współistniejące (75%), obecność przerzutów do OUN (82%), status mutacji *V600 BRAF* (67%), stężenie LDH (58%). Nie ustalono jednak jak dotąd definicji „szybkiej progresji” czy też dużej „wielkości masy guza” (*tumor burden*), dlatego ich interpretacja może się różnić pomiędzy klinicystami.

Wpływ równolegle stosowanych leków na wybór I linii terapii chorych na zaawansowanego czerniaka

Pośród leków stosowanych przez chorych, najlepiej udokumentowany jest negatywny wpływ kortykosteroidów na skuteczność immunoterapii. Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których prowadzono leczenie anty-PD-1 i otrzymujący prednizon  $\geq 10$  mg lub ekwiwalent w celu łagodzenia objawów (duszność, zmęczenie, przerzuty do mózgu), mieli gorsze wyniki zarówno w zakresie ORR (6% vs. 19%,  $p = 0,02$ ), PFS (mediana 1,9 mies. vs. 2,6 mies., HR 1,7,  $p = 0,001$ ), jak i OS (mediana 5,4 mies. vs. 12,1 mies., HR 2,1,  $p = 0,001$ ) [63]. Stosowanie kortykosterydów było w tym badaniu niezależnym negatywnym czynnikiem wpływającym na powyższe parametry (ORR, PFS, OS) w analizie wieloczynnikowej. Z uwagi na swoje działanie immunosupresyjne poprzez obniżenie stężenia IL-2 i zaburzenie związanej z nią funkcji komórek T, kortykosteroidy w istotny sposób naruszają równowagę immunologiczną organizmu oraz osłabiają skuteczność immunoterapii [64]. Informacje te znalazły odzwierciedlenie w obowiązującym programie lekowym, gdzie warunkiem rozpoczęcia i kontynuowania immunoterapii jest stosowanie dawki mniejszej lub równoważnej 10 mg prednizonu. W niniejszym badaniu kortykosteroidy były stosowane trzykrotnie częściej u chorych leczonych BRAFi + MEKi niż immunoterapią ( $n = 30, 22,6\%$  vs.  $n = 10, 6,4\%$ ,  $p < 0,001$ ). Z jednej strony może to wynikać z zapisów programu lekowego i związanych z nim obostrzeń, z drugiej — chorzy leczeni BRAFi + MEKi mieli prawie dwukrotnie częściej przerzuty do mózgu ( $n = 57, 42,9\%$  vs.  $n = 34,$

21,7%,  $p < 0,001$ ), które często wymagają stosowania kortykosteroidów jako leków przeciwozrostkowych.

W ostatnich latach pojawia się coraz więcej doniesień o wpływie antybiotyków na efekty leczenia immunoterapią w wyniku zaburzenia składu mikroflory jelitowej [65–70]. W badaniu Elkrief i wsp. [68] wykazano, że chorzy na czerniaka ( $n = 74$ ), u których stosowano antybiotykoterapię 30 dni przed rozpoczęciem immunoterapii ( $n = 10, 13,5\%$ ) mieli krótsze przeżycie (7,5 mies. vs. 18,3 mies., HR 0,27, 95% CI 0,08–0,93,  $p = 0,04$ ). Ponadto, w tej grupie u żadnego z chorych nie zaobserwowano całkowitej ani częściowej odpowiedzi — najlepszym efektem leczenia była stabilizacja choroby, natomiast w grupie chorych niezażywających antybiotyków u 34% stwierdzono częściową odpowiedź ( $p < 0,01$ ). W dużym badaniu retrospektywnym przeprowadzonym w grupie 121 chorych na raka nerkowokomórkowego i 239 chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, spośród których odpowiednio 13% ( $n = 121$ ) i 20% ( $n = 48$ ) stosowało antybiotyki beta-laktamowe lub chinolony z powodu zapalenia płuc lub infekcji dróg moczowych, również potwierdzono niezależny wpływ antybiotykoterapii na OS i PFS [67]. Stosowanie antybiotyków skutkuje dysbiozą jelitową i zaburzeniem składu bakterii komensalnych. W stolcu chorych na czerniaka z całkowitą lub częściową odpowiedzią na immunoterapię według *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST 1.1) stwierdzono obecność *Faecalibacterium spp.*, *Bifidobacterium longum* i *adolescentis*, *Collinsella aerofaciens* oraz *Parabacteroides merdae* [71, 72]. Po skolonizowaniu jelita myszy germ-free powyższymi drobnoustrojami zaobserwowano lepszą kontrolę choroby, wzmocnienie odpowiedzi komórek T oraz większą skuteczność terapii anty-PD-1 [72]. Obecnie trwa kilkadziesiąt prospektywnych badań klinicznych oceniających skuteczność probiotyków u chorych w trakcie leczenia onkologicznego (*clinicaltrials.gov*, „probiotics” i „cancer”). W niniejszym badaniu stwierdzono istotną statystycznie różnicę w stosowaniu antybiotyków wśród chorych otrzymujących BRAFi + MEKi i immunoterapię ( $n = 13, 9,8\%$  vs.  $n = 2, 1,3\%$ ,  $p < 0,01$ ). Pomimo braku bezpośrednich rekomendacji, być może część lekarzy jest świadoma mniejszej skuteczności immunoterapii po leczeniu antybiotykami i bierze ten aspekt pod uwagę przy wyborze strategii leczenia.

Ponadto w grupie leczonej BRAFi + MEKi częściej stosowano leki przeciwpadaczkowe ( $n = 15, 11,3\%$  vs.  $n = 4, 2,5\%$ ,  $p < 0,01$ ) i opioidy ( $n = 37, 27,8\%$  vs.  $n = 10, 14\%$ ,  $p < 0,01$ ), co najpewniej wynika ze wspomnianego wcześniej większego odsetka przerzutów do mózgu w tej grupie oraz większego zaawansowania choroby (większa liczba chorych w stopniu M1c i z zajętejmi ponad 3 narządami). W odniesieniu do chorych stosujących polipragmagę z powodu chorób internistycznych

istotna jest informacja, że przeciwciała anti-PD-1 nie są metabolizowane przez cytochrom P450. Nie należy się więc obawiać istotnych interakcji lekowych [36], w przeciwieństwie do terapii celowanej.

Wpływ chorób współistniejących na wybór I linii terapii chorych na zaawansowanego czerniaka

Chorzy kwalifikowani do leczenia w prezentowanym badaniu najczęściej mieli rozpoznane choroby kardiologiczne ( $n = 86, 29,7\%$ ) oraz endokrynologiczne ( $n = 37, 12,8\%$ ). Nie zaobserwowano różnic w zakresie współchorobowości za wyjątkiem niewydolności wątroby, która była częstsza u chorych kwalifikowanych do terapii BRAFi + MEKi niż do immunoterapii ( $n = 4, 3\%$  vs.  $n = 0, p < 0,05$ ). Da się to wyjaśnić szybkim efektem działania terapii celowanej, co może być lepszą strategią przy zagrażającej kryzie narządowej.

Obciążenia kardiologiczne nie stanowiły kryterium różnicującego chorych kwalifikowanych do leczenia inhibitorami punktów kontrolnych i terapii celowanej ( $n = 50, 32\%$  vs.  $n = 36, 27\%$ ). Inhibitory BRAF/MEK są związane z wydłużeniem odstępu QT, kardiomiopatią z obniżeniem frakcji wyrzutowej oraz nadciśnieniem tętniczym [73]. W badaniach klinicznych najczęstszym powikłaniem kardiologicznym tej grupy leków było nadciśnienie tętnicze, które w stopniach 3.–4. według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE wersja 4.0) wystąpiło u 5,7–15,4% chorych leczonych BRAFi + MEKi. Pozostałe powikłania kardiologiczne są dużo rzadsze i występują z częstością do 1,2% dla wydłużenia odstępu QT oraz 1–3,7% dla spadku frakcji wyrzutowej (dane dla stopni 3.–4. wg CTCAE) [73]. W retrospektywnej analizie ponad 20 000 chorych zarejestrowanych w bazie Bristol-Myers Squibb leczonych ipilimumabem ± niwolumabem, zapalenie mięśnia sercowego odnotowano u 18 osób, co stanowiło 0,09% ogółu leczonych, jednak jedynie 0,06% chorych z tym powikłaniem było leczonych niwolumabem [74]. Ponadto u leczonych inhibitorami PD-1 zaobserwowano niewydolność serca i kardiomiopatię, jednak tego typu powikłania są dużo częstsze w trakcie leczenia anti-CTLA4 i u chorych obciążonych kardiologicznie [75]. Pacjenci leczeni zarówno BRAFi + MEKi, jak i immunoterapią powinni mieć cyklicznie monitorowane EKG.

Częstość schorzeń okulistycznych również była podobna u chorych kwalifikowanych do immunoterapii i terapii celowanej ( $n = 12, 7,6\%$  vs.  $n = 9, 6,8\%$ ). W związku z obserwowanymi powikłaniami pod postacią zaburzeń widzenia, chorioretinopatią i odwarstwieniem siatkówki, które najczęściej są obserwowane w trakcie leczenia wemurafenibem z kobimetynibem (odpowiednio 11%, 13%, 9% — stopnie 1.–4. według CTCAE), każdy chory kwalifikowany do leczenia BRAFi + MEKi wymaga konsultacji okulistycznej [74]. Chorzy, u których rozpoczęto terapię celowaną, nieco częściej mieli rozpo-

znane choroby immunologiczne ( $n = 5, 3,9\%$  vs.  $n = 3, 1,9\%$ ) i endokrynologiczne ( $n = 20, 15\%$  vs.  $n = 17, 10,8\%$ ), które mogą stanowić przeciwwskazanie dla immunoterapii, jednak wartości te nie osiągnęły istotności statystycznej w niniejszym badaniu.

## Podsumowanie

Decyzja o włączeniu rodzaju I linii terapii w zaawansowanym czerniaku BRAF+ w przedstawionym badaniu podyktowana była wieloma czynnikami.

Terapia BRAFi + MEKi była wybierana w przypadku młodszych chorych, w gorszym stanie ogólnym, u których choroba nowotworowa charakteryzowała się szybką dynamiką postępu. Podczas terapii (BRAFi + MEKi) w leczeniu towarzyszącym stosowano częściej leki przeciwpadaczkowe, steroidy, antybiotyki. Dodatkowo obserwowano większą masę nowotworu i stężenie LDH o wartości powyżej granicy normy.

Chorzy poddawani immunoterapii w badaniu wykazywali cechy wyraźnie różne od poddawanych terapii ukierunkowanej molekularnie. Częściej były to starsze osoby ( $\geq 70$  lat), zwykle w lepszym stanie ogólnym, z mniej niż 3 narządami zajętej przez zmiany nowotworowe. Stężenie LDH częściej w przeprowadzonym badaniu było poniżej górnej granicy normy. Profil chorych leczonych immunoterapią był zbliżony niezależnie od stosowania niwolumabu czy pembrolizumabu.

Zaobserwowano różnice w przypadku porównania chorych leczonych określoną kombinacją BRAFi + MEKi. W grupie stosującej wemurafenib + kobimetynib były największe odsetki osób młodych ( $< 55$  r.), w gorszym stanie ogólnym (ECOG 1 i ECOG 2), z wysokim stężeniem LDH i z zajęciem ponad 2 narządów.

Znając realia terapii w Polsce oraz historię ich wprowadzenia oraz zmianę w czasie dostępności leczenia w ramach programów terapeutycznych stworzonych na potrzeby Narodowego Funduszu Zdrowia, można wyciągnąć pewne wnioski.

Istnieje przypuszczenie, że lekarze onkolodzy, posiadając największe doświadczenie w terapii wemurafenibem, a później w skojarzeniu wemurafenibu z kobimetynibem, sięgali częściej po ten zestaw lekowy, który znali najlepiej z własnej praktyki. Wemurafenib został wprowadzony w Polsce do programów terapeutycznych w 2013 roku. Lekarze z centrów onkologii w Polsce chętniej sięgali po wemurafenib, który dawał dużo lepsze wyniki terapeutyczne niż dotychczas stosowane terapie systemowe cytostatykami. Krótszy czas dostępności w aptekach szpitalnych dabrafenibu w polskich warunkach mógł wywołać brak pewności co do odmiennego profilu toksyczności (m.in. częstszych gorączek) niż w przypadku wemurafenibu. Mogło to spowodować częstsze stosowanie leku o bardziej znanym profilu tok-

syczności u chorych w wyższym stopniu zaawansowania oraz w gorszym stanie klinicznym.

Umiejętność radzenia sobie z działaniami niepożądanymi, głównie skórnymi, może być też czynnikiem sprzyjającym częstszej kwalifikacji do terapii lekami lepiej znanymi i z przewidywalnym profilem działań niepożądanych.

Informacje płynące z licznych badań nad różnymi nowotworami o niekorzystnym działaniu antybiotykoterapii oraz steroidoterapii w leczonych immunoterapią mogła mieć również wpływ na decyzję terapeutyczną w przypadku chorych na zaawansowanego czerniaka *BRAF+* w I linii leczenia.

Decyzje dotyczące wdrożenia danego leczenia są wypadkową dostępności poszczególnych terapii, doświadczenia w ich prowadzeniu oraz posiadanej wiedzy dostarczanej zarówno przez wyniki badań klinicznych, jak i własne obserwacje kliniczne.

## Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

## Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U, Didkowska J. Nowotwory w Polsce w 2012 roku. Nowotwory. Journal of Oncology. 2013; 63(3): 197–216, doi: [10.5603/njo.2013.0001](https://doi.org/10.5603/njo.2013.0001).
2. <http://onkologia.org.pl/raporty> (10.07.2020).
3. Jassem J, Krzakowski M. Złośliwe nowotwory skóry. Via Medica, Gdańsk 2014.
4. Joosse A, de Veries E. Gender Differences in Melanoma Survival: Female Patients Have a Decreased Risk of Metastasis. The Society for Investigative Dermatology. 2011.
5. Rutkowski P, Wysocki P, Nowecki Z, et al. Cutaneous melanomas. Oncol Clin Pract. 2017; 13: 241–258, doi: [10.5603/OCP2017.0038](https://doi.org/10.5603/OCP2017.0038).
6. Charakterystyka produktu leczniczego Cotellic (kobimetynib).
7. Charakterystyka produktu leczniczego Zelboraf (vemurafenib).
8. Charakterystyka produktu leczniczego Tafinlar (dabrafenib).
9. Charakterystyka produktu leczniczego Mekinist (trametynib).
10. Charakterystyka produktu leczniczego Braftovi (enkorafenib).
11. Charakterystyka produktu leczniczego Mektovi (binimetynib).
12. Charakterystyka produktu leczniczego Opdivo (nivolumab).
13. Charakterystyka produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab).
14. Charakterystyka produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab).
15. Charakterystyka produktu leczniczego Imlygic (talimogen laherparepvek).
16. Michielin O, van Akkooi A, Ascierto PA, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018; 30(12): 1884–1901, doi: [10.1093/annonc/mdz411](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz411).
17. Coit DG, Thompson JA, Albertini MR. Cutaneous Melanoma, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2019; 17(4): 367–402, doi: [10.6004/jnccn.2019.0018](https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.0018).
18. Gershenwald J, Scolyer R. Melanoma Staging: American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th Edition and Beyond. Annals of Surgical Oncology. 2018; 25(8): 2105–2110, doi: [10.1245/s10434-018-6513-7](https://doi.org/10.1245/s10434-018-6513-7).
19. Gershenwald J, Scolyer R, Hess K, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2017; 67(6): 472–492, doi: [10.3322/caac.21409](https://doi.org/10.3322/caac.21409).
20. Garbe C, Amaral T, Peris K, et al. European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO), and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2019. Eur J Cancer. 2020; 126: 159–177, doi: [10.1016/j.ejca.2019.11.015](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.11.015), indexed in Pubmed: [31866016](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31866016/).
21. McArthur GA, Dréno B, Larkin J, et al. 5-year survival update of cobimetinib plus vemurafenib BRAF V600 mutation-positive advanced melanoma: final analysis of the coBRIM study. Dane prezentowane podczas 16th Congress of Society for Melanoma Research; 20-23 listopada 2019; Salt Lake City, UT.
22. Ascierto PA, Dummer R, Gogas HJ, et al. Update on tolerability and overall survival in COLUMBUS: landmark analysis of a randomised phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib vs vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600emutant melanoma. Eur J Cancer. 2020; 126: 33e44–44, doi: [10.1016/j.ejca.2019.11.016](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.11.016).
23. 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/).
24. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. New England Journal of Medicine. 2019; 381(16): 1535–1546, doi: [10.1056/nejmoa1910836](https://doi.org/10.1056/nejmoa1910836).
25. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. Ann Oncol. 2019; 30(4): 582–588, doi: [10.1093/annonc/mdz011](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz011), indexed in Pubmed: [30715153](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30715153/).
26. 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. The Lancet Oncology. 2019; 20(9): 1239–1251, doi: [10.1016/s1470-2045\(19\)30388-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30388-2).
27. Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Chiarion Sileni V, et al. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 2: CD011123, doi: [10.1002/14651858.CD011123.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011123.pub2), indexed in Pubmed: [29405038](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29405038/).
28. Ascierto PA, Bastholt L, Ferrucci PF, et al. The impact of patient characteristics and disease-specific factors on first-line treatment decisions for BRAF-mutated melanoma: results from a European expert panel study. Melanoma Res. 2018; 28(4): 333–340, doi: [10.1097/CMR.0000000000000455](https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000455), indexed in Pubmed: [29750751](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29750751/).
29. Luke JJ, Ghate SR, Kish J, et al. Targeted agents or immunotherapy as first-line therapy for BRAF-mutated metastatic melanoma: a real-world study. Future Oncol. 2019; 15(25): 2933–2942, doi: [10.2217/fo-2018-0964](https://doi.org/10.2217/fo-2018-0964), indexed in Pubmed: [30799646](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30799646/).
30. Husson F F, Lê S, Pagès J. Exploratory multivariate analysis by example using R. Second edition. CRC Press, Boca Raton 2017.
31. Weiss SA, Han J, Darvishian F. Impact of aging on host immune response and survival in melanoma. J Transl Med. 2016; 14.
32. Milholland B, Auton A, Suh Y, et al. Age-related somatic mutations in the cancer genome. Oncotarget. 2015; 6(28): 24627–24635, doi: [10.18632/oncotarget.5685](https://doi.org/10.18632/oncotarget.5685), indexed in Pubmed: [26384365](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26384365/).
33. Jabłońska MK. Immunostarzenie - wpływ procesu starzenia na komponenty układu immunologicznego. Gerontologia Polska. 2013(4): 143–147.
34. Fleming N, Tian J, Miera EVS, et al. Impact of age on treatment of primary melanoma patients. Journal of Clinical Oncology. 2013; 31(15\_suppl): 9054–9054, doi: [10.1200/jco.2013.31.15\\_suppl.9054](https://doi.org/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.9054).
35. Nishijima T, Muss H, Shachar S, et al. Comparison of efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) between younger and older patients: A systematic review and meta-analysis. Cancer Treatment Reviews. 2016; 45: 30–37, doi: [10.1016/j.ctrv.2016.02.006](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.02.006).
36. Hong H, Wang Q, Li J, et al. Aging, cancer and immunity. J Cancer. 2019; 10(13): 3021–3027, doi: [10.7150/jca.30723](https://doi.org/10.7150/jca.30723).
37. Sileni VC, Pigozzo J, Ascierto PA, et al. Efficacy and safety on ipilimumab in elderly patient with pretreated advanced melanoma treated at Italian centres through the expanded access programme. J Exp Clin Cancer Res. 2014; 33(1): 30, doi: [10.1186/1756-9966-33-30](https://doi.org/10.1186/1756-9966-33-30).
38. Betof A, Nipp R, Giobbie-Hurder A, et al. Impact of age on outcomes with immunotherapy for patients with melanoma. The Oncologist. 2017; 22(8): 963–971, doi: [10.1634/theoncologist.2016-0450](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0450).
39. Hauschild A, Larkin J, Ribas A, et al. Modeled prognostic subgroups for survival and treatment outcomes in BRAF V600-mutated metastatic melanoma. JAMA Oncology. 2018; 4(10): 1382, doi: [10.1001/jamaoncol.2018.2668](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.2668).
40. Luke JJ, Ghate SR, Kish J, et al. Targeted agents or immunotherapy as first-line therapy for BRAF-mutated metastatic melanoma: a real-world study. Future Oncol. 2019; 15(25): 2933–2942, doi: [10.2217/fo-2018-0964](https://doi.org/10.2217/fo-2018-0964), indexed in Pubmed: [30799646](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30799646/).
41. Ascierto PA, Bastholt L, Ferrucci PF, et al. The impact of patient characteristics and disease-specific factors on first-line treatment



- decisions for BRAF-mutated melanoma: results from a European expert panel study. *Melanoma Res.* 2018; 28(4): 333–340, doi: [10.1097/CMR.0000000000000455](https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000455), indexed in Pubmed: [29750751](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29750751/).
42. Bostanci O, Kartal K, Battal M. Liver metastases of unknown primary: malignant melanoma. *Case Reports Hepatol.* 2014; 2014: 131708, doi: [10.1155/2014/131708](https://doi.org/10.1155/2014/131708), indexed in Pubmed: [25374724](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25374724/).
  43. Silva IP, Long GV. Systemic therapy in advanced melanoma: integrating targeted therapy and immunotherapy into clinical practice. *Curr Opin Oncol.* 2017; 29(6): 484–492, doi: [10.1097/CCO.0000000000000405](https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000405), indexed in Pubmed: [28914644](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28914644/).
  44. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(9): 1248–1260, doi: [10.1016/S1470-2045\(16\)30122-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30122-X), indexed in Pubmed: [27480103](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27480103/).
  45. Long GV, Eroglu Z, Infante J, et al. Long-Term Outcomes in Patients With BRAF V600-Mutant Metastatic Melanoma Who Received Dabrafenib Combined With Trametinib. *J Clin Oncol.* 2018; 36(7): 667–673, doi: [10.1200/JCO.2017.74.1025](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.1025), indexed in Pubmed: [28991513](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28991513/).
  46. Ascierto P, McArthur G, Dréno B, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2016; 17(9): 1248–1260, doi: [10.1016/s1470-2045\(16\)30122-x](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(16)30122-x).
  47. Hauschild A, Larkin J, Ribas A, et al. Modeled Prognostic Subgroups for Survival and Treatment Outcomes in BRAF V600-Mutated Metastatic Melanoma: Pooled Analysis of 4 Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 2018; 4(10): 1382–1388, doi: [10.1001/jamaoncol.2018.2668](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.2668), indexed in Pubmed: [30073321](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30073321/).
  48. Glitza IC, Heimberger AB, Sulman EP. Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases. In: Hayat MC, Heimberger AB, Sulman EP ed. *Brain metastases from primary tumors.* Academic Press 2016: 267–292.
  49. Sloot S, Chen YA, Zhao X, et al. Improved survival of patients with melanoma brain metastases in the era of targeted BRAF and immune checkpoint therapies. *Cancer.* 2018; 124(2): 297–305, doi: [10.1002/cncr.30946](https://doi.org/10.1002/cncr.30946), indexed in Pubmed: [29023643](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29023643/).
  50. Long GV, Trefzer U, Davies MA, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(11): 1087–1095, doi: [10.1016/S1470-2045\(12\)70431-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70431-X), indexed in Pubmed: [23051966](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23051966/).
  51. McArthur GA, Maio M, Arance A, et al. Vemurafenib in metastatic melanoma patients with brain metastases: an open-label, single-arm, phase 2, multicentre study. *Ann Oncol.* 2017; 28(3): 634–641, doi: [10.1093/annonc/mdw641](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw641), indexed in Pubmed: [27993793](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27993793/).
  52. Davies MA, Saiag P, Robert C, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(7): 863–873, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30429-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30429-1), indexed in Pubmed: [28592387](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28592387/).
  53. Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(5): 459–465, doi: [10.1016/S1470-2045\(12\)70090-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70090-6), indexed in Pubmed: [22456429](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22456429/).
  54. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med.* 2018; 379(8): 722–730, doi: [10.1056/NEJMoa1805453](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805453), indexed in Pubmed: [30134131](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30134131/).
  55. 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).
  56. Rutkowski P, Kiprian D, Dudzisz-Śledź M, et al. Management of melanoma brain metastases. *Oncol Clin Pract.* 2019; 15; 1(51): 61, doi: [10.1891/9781617052958.0011](https://doi.org/10.1891/9781617052958.0011).
  57. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. KEYNOTE-001 Investigators. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015; 372(21): 2018–2028, doi: [10.1056/NEJMoa1501824](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501824), indexed in Pubmed: [25891174](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25891174/).
  58. 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/).
  59. Schachter J, Ribas A, Long G, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *The Lancet.* 2017; 390(10105): 1853–1862, doi: [10.1016/s0140-6736\(17\)31601-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31601-x).
  60. Tumeah PC, Hellmann MD, Hamid O, et al. Liver Metastasis and Treatment Outcome with Anti-PD-1 Monoclonal Antibody in Patients with Melanoma and NSCLC. *Cancer Immunol Res.* 2017; 5(5): 417–424, doi: [10.1158/2326-6066.CCR-16-0325](https://doi.org/10.1158/2326-6066.CCR-16-0325), indexed in Pubmed: [28411193](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28411193/).
  61. Silva I, Tasker A, Quek C, et al. Abstract 975: Liver metastases (mets) induce systemic immunosuppression and immunotherapy resistance in metastatic melanoma. *Tumor Biology.* 2019, doi: [10.1158/1538-7445.sabcs18-975](https://doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs18-975).
  62. Ascierto PA, Bastholt L, Ferrucci PF, et al. The impact of patient characteristics and disease-specific factors on first-line treatment decisions for BRAF-mutated melanoma: results from a European expert panel study. *Melanoma Res.* 2018; 28(4): 333–340, doi: [10.1097/CMR.0000000000000455](https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000455), indexed in Pubmed: [29750751](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29750751/).
  63. Arbour KC, Mezquita L, Long N, et al. Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2018; 36(28): 2872–2878, doi: [10.1200/JCO.2018.79.0006](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.79.0006), indexed in Pubmed: [30125216](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30125216/).
  64. Bianchi M, Meng C, Ivashkiv LB. Inhibition of IL-2-induced Jak-STAT signaling by glucocorticoids. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000; 97(17): 9573–9578, doi: [10.1073/pnas.160099797](https://doi.org/10.1073/pnas.160099797), indexed in Pubmed: [10920190](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10920190/).
  65. Schett A, Rothschild SI, Curioni-Fontecedro A, et al. Predictive impact of antibiotics in patients with advanced non small-cell lung cancer receiving immune checkpoint inhibitors : Antibiotics immune checkpoint inhibitors in advanced NSCLC. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2020; 85(1): 121–131, doi: [10.1007/s00280-019-03993-1](https://doi.org/10.1007/s00280-019-03993-1), indexed in Pubmed: [31745593](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31745593/).
  66. Iglesias-Santamaría A. Impact of antibiotic use and other concomitant medications on the efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced cancer. *Clin Transl Oncol.* 2020; 22(9): 1481–1490, doi: [10.1007/s12094-019-02282-w](https://doi.org/10.1007/s12094-019-02282-w), indexed in Pubmed: [31919759](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31919759/).
  67. Derosa L, Hellmann MD, Spaziano M, et al. Negative association of antibiotics on clinical activity of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced renal cell and non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2018; 29(6): 1437–1444, doi: [10.1093/annonc/mdy103](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy103), indexed in Pubmed: [29617710](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29617710/).
  68. Elkrief A, El Raichani L, Richard C, et al. Antibiotics are associated with decreased progression-free survival of advanced melanoma patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Oncoimmunology.* 2019; 8(4): e1568812, doi: [10.1080/2162402X.2019.1568812](https://doi.org/10.1080/2162402X.2019.1568812), indexed in Pubmed: [30906663](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30906663/).
  69. Tinsley N, Zhou C, Tan G, et al. Cumulative antibiotic use significantly decreases efficacy of checkpoint inhibitors in patients with advanced cancer. *Oncologist.* 2020; 25(1): 55–63, doi: [10.1634/theoncologist.2019-0160](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0160), indexed in Pubmed: [31292268](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31292268/).
  70. Huang XZ, Gao P, Song YX, et al. Antibiotic use and the efficacy of immune checkpoint inhibitors in cancer patients: a pooled analysis of 2740 cancer patients. *Oncoimmunology.* 2019; 8(12): e1665973, doi: [10.1080/2162402X.2019.1665973](https://doi.org/10.1080/2162402X.2019.1665973), indexed in Pubmed: [31741763](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31741763/).
  71. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science.* 2018; 359(6371): 97–103, doi: [10.1126/science.aan4236](https://doi.org/10.1126/science.aan4236), indexed in Pubmed: [29097493](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29097493/).
  72. Matson V, Fessler J, Bao R, et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science.* 2018; 359(6371): 104–108, doi: [10.1126/science.aao3290](https://doi.org/10.1126/science.aao3290), indexed in Pubmed: [29302014](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29302014/).
  73. Heinzerling L, Eigentler TK, Fluck M, et al. Tolerability of BRAF/MEK inhibitor combinations: adverse event evaluation and management. *ESMO Open.* 2019; 4(3): e000491, doi: [10.1136/esmoopen-2019-000491](https://doi.org/10.1136/esmoopen-2019-000491), indexed in Pubmed: [31231568](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31231568/).
  74. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med.* 2016; 375(18): 1749–1755, doi: [10.1056/NEJMoa1609214](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609214), indexed in Pubmed: [27806233](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27806233/).
  75. Heinzerling L, Ott PA, Hodi FS, et al. Cardiotoxicity associated with CTLA4 and PD1 blocking immunotherapy. *J Immunother Cancer.* 2016; 4: 50, doi: [10.1186/s40425-016-0152-y](https://doi.org/10.1186/s40425-016-0152-y), indexed in Pubmed: [27532025](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27532025/).