

## ONKOLOGIA

Katarzyna Wysocka

# Ewolucja inhibitorów BRAF i MEK w leczeniu zaawansowanego czerniaka

Czerniak w czwartym stopniu zaawansowania wiąże się z bardzo złym rokowaniem, a klasyczne leczenie nie wpływa zasadniczo na czas przeżycia. Nadzieję na poprawę wyników terapii u tych chorych, u których wykryto mutację BRAF, dają leki ukierunkowane molekularnie. O możliwościach wynikających z zastosowania inhibitorów BRAF i MEK w leczeniu zaawansowanej postaci czerniaka mówił lek. Paweł Rogala z Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie podczas Akademii Czerniaka 2021.

Czerniak to nowotwór złośliwy wywodzący się z melanocytów. Na całym świecie, również w Polsce, rośnie liczba nowych przypadków czerniaka. To jeden z najbardziej śmiertelnych nowotworów skóry, ale odpowiada za 80 proc. zgonów z ich powodu. U chorych na czerniaka w czwartym stopniu zaawansowania standardowe metody leczenia – chirurgia, chemio- i radioterapia – często nie przynoszą oczekiwanych rezultatów. W ostatnich latach pojawiły się jednak nowe możliwości leczenia: terapia celowana i immunoterapia, które dają nadzieję na poprawę wyników w grupie chorych na czerniaka z mutacją BRAF.

## Zaburzenia molekularne – mutacja BRAF

Transformacji prawidłowych melanocytów w komórki czerniaka towarzyszy wiele zaburzeń na poziomie molekularnym. U ok. 50 proc. chorych na czerniaka wykrywana jest obecność mutacji BRAF – składowej szlaku sygnałowego kinazy MAPK, który kontroluje rozwój komórek nowotworowych. Mutacja ta sprawia, że choroba już na etapie rozsiewu ma bardziej agresywny przebieg. Charakterystyczny jest również jej obraz kliniczny.

– Standardowo badanie w kierunku mutacji BRAF wykonujemy u chorych na zaawansowanego czerniaka. Warto się również zastanowić nad wykonaniem go u chorych na grube czerniaki, takie jak pT4b czy pT4a, nawet bez przerzutów do węzłów chłonnych. Ta podgrupa pacjentów ma bowiem ok. 20–25-procentowe ryzyko wznowy choroby – wyjaśniał lek. Paweł Rogala. Dodał, że badanie mutacji BRAF z krwi obwodowej warto wykonać także u chorych, którzy uzyskali ujemny wynik testu COBAS, ponieważ starsze metody nie były tak czułe jak testy stosowane obecnie i nie były w stanie wykryć ok. 5 proc. wariantów mutacji BRAF. Testując takie osoby ponownie, można dać im szansę na leczenie.

## Monoterapia inhibitorami BRAF

Mutacja w genie BRAF dotyczy określonej lokalizacji – kodonu V600. Komórki



lek. Paweł Rogala:

Lekarz jest w stanie dopasować pacjentowi odpowiednią kombinację, a program lekowy jest elastyczny i pozwala na zmianę jednego połączenia na inne, gdy któreś z nich uznamy za nieakceptowalne ze względu na toksyczność

czerniaka, które posiadają tę mutację, produkują nieprawidłowe białko, co z kolei prowadzi do nadaktywności szlaku kinazy MAP (droga przekazywania informacji w komórce), dając sygnał do podziału komórek i ich niekontrolowanego wzrostu. Inhibitory BRAF celują właśnie w to białko. Początkowo próbowano blokować je za pomocą sorafenibu, jednak bez większych efektów. Obecnie w leczeniu chorych na czerniaka z potwierdzoną mutacją BRAF wykorzystuje się bardziej selektywne in-

hibitory BRAF – wemurafenib, dabrafenib oraz enkorafenib.

– Pierwsze badanie kliniczne, BRIM-3, pokazało wyższość wemurafenibu nad daktaryzyną i pozwoliło na jego rejestrację. Kolejne badanie, BREAK-3, pozwoliło na rejestrację dabrafenibu u chorych na czerniaki z mutacją BRAF V600E. Te badania stanowiły przełom w leczeniu czerniaków. Obserwowano spektakularną odpowiedź na leczenie, która pojawiała się bardzo szybko. Dzięki temu mieliśmy możliwość zaproponowania pacjentom realnej pomocy – mówił lek. Paweł Rogala.

## Terapia łączona inhibitorami BRAF i MEK

Największym wyzwaniem monoterapii inhibitorami BRAF jest fakt, że czas odpowiedzi na leczenie jest krótki i stosunkowo szybko pojawia się oporność. Dlatego kolejnym krokiem okazało się zastosowanie kombinacji leków – inhibitory BRAF zaczęto łączyć z inhibitorami MEK. Białko produkowane przez gen MEK również należy do elementów szlaku kinazy MAP i przekazuje sygnał od zmutowanego białka BRAF do komórki. Połączenie inhibitorów BRAF i MEK pozwala zablokować kolejne ogniwo szlaku MAPK, innymi słowy – jeszcze mocniej zablokować aktywację mechanizmu pobudzania komórki przez zmutowane białko BRAF. By je stosować u pacjenta, konieczne jest jednak potwierdzenie mutacji w genie BRAF, ponieważ inhibitory BRAF i inhibitory MEK nie działają u chorych z prawidłowym białkiem BRAF i nie powinny być stosowane w terapii takich pacjentów.

## Porównanie skuteczności inhibitorów BRAF i MEK

Pierwsze dwie kombinacje inhibitorów BRAF i MEK – dabrafenib z trametynybem oraz wemurafenib z kobimetynybem – pojawiły się w latach 2014–2015. Kolejną opcją, dostępną od 2018 r., jest połączenie enkorafenibu z binimetynybem. Wszystkie te kombinacje są obecnie dostępne w programie lekowym. Paweł Rogala wyjaśnia, że na ich rejestrację pozwoliły pozytywne wyniki badań klinicznych.

– Badanie COMBI-d pokazało wyższość skojarzenia dabrafenibu z trametynybem nad samym dabrafenibem, z kolei badanie COMBI-v udowodniło wyższość połączenia dabrafenibu z trametynybem nad wemurafenibem. Wyniki stosowania kombinacji leków okazały się lepsze, zarówno jeśli chodzi o czas bez progresji choroby po zakończonym leczeniu, jak i odległy czas przeżycia – mówił ekspert. Wyższość kombinacji wemurafenibu z kobimetynybem nad samym wemurafenibem pokazało z kolei badanie Co-BRIM.

W programie lekowym dostępne jest również połączenie enkorafenibu i binimetynybu, które oceniano m.in. w badaniu COLUMBUS, porównując jego skuteczność z wemurafenibem. Badanie to również potwierdziło wyższość terapii skojarzonej nad monoterapią – mediana czasu wolnego od progresji choroby w przypadku kombinacji enkorafenibu z binimetynybem wyniosła 14,9 miesiąca, a w przypadku wemurafenibu 7,3 miesiąca.

Porównując skuteczność trzech kombinacji, można zauważyć, że połączenie enkorafenibu z binimetynybem daje nieco lepsze efekty w porównaniu z dwoma pozostałymi. Przeżycia całkowite w przypadku stosowania enkorafenibu z binimetynybem wynoszą prawie 34 miesiące, w przypadku dabrafenibu z trametynybem ok. 26 miesięcy, a wemurafenibu z kobimetynybem ok. 24 miesięcy.

## Profil działań niepożądanych

Z punktu widzenia lekarza, jak również – a może przede wszystkim – z punktu widzenia pacjenta bardzo istotna jest toksyczność terapii oraz częstość występowania powikłań. Jest ona dość wysoka, jednak lek. Paweł Rogala wyjaśnia, że każda z kombinacji ma swoją charakterystyczną toksyczność. Trzeci stopień toksyczności najczęściej dotyczy pacjentów otrzymujących kombinację wemurafenibu z kobimetynybem, u których stosunkowo często pojawiają się wysypki, fototoksyczność i inne powikłania skórne, takie jak reakcje zapalne czy osutki, a także biegunka. W przypadku dabrafenibu z trametynybem najczęstszymi powikłaniami są gorączka i dreszcze. Z kolei w przypadku

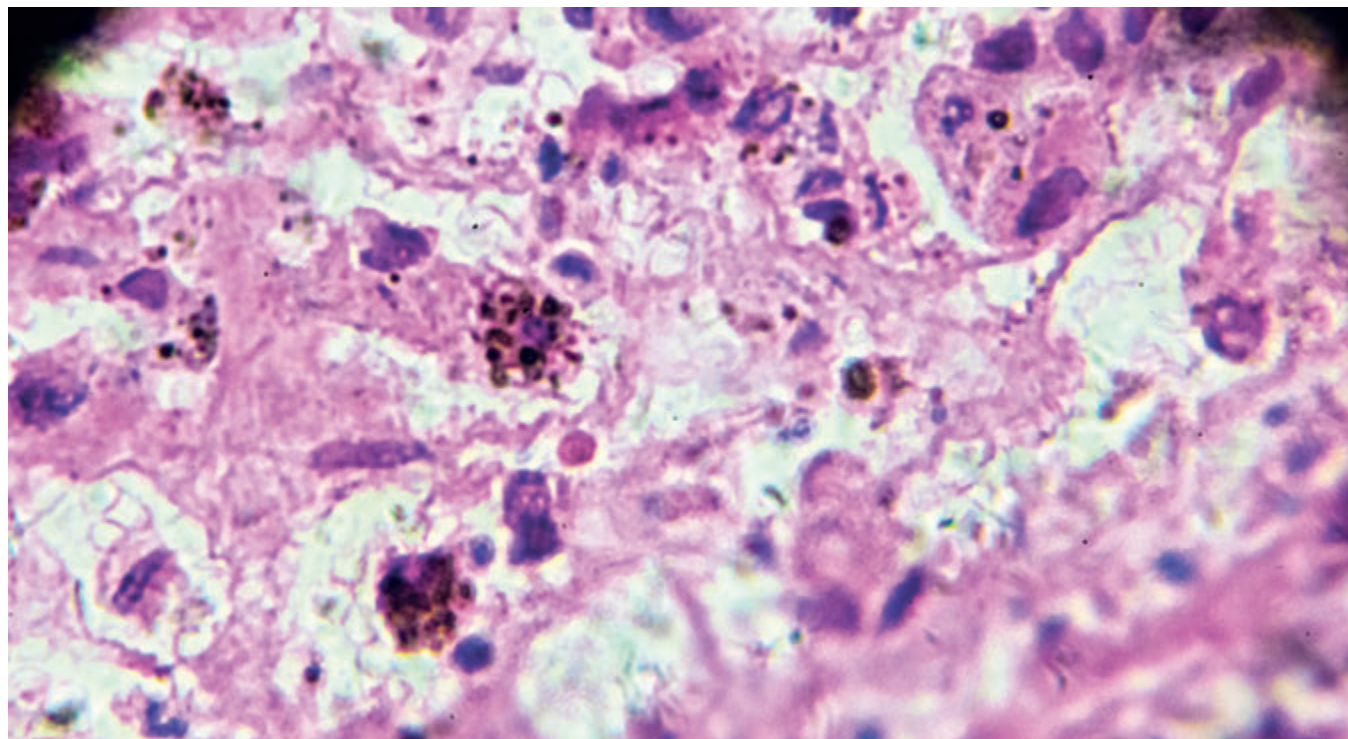
Przeżycia całkowite w przypadku stosowania enkorafenibu z binimetynibem wynoszą prawie 34 miesiące, dabrafenibu z trametynibem ok. 26 miesięcy, a wemurafenibu z kobimetynibem ok. 24 miesięcy.

enkorafenibu z binimetynibem nie dominuje żadne z powikłań – pacjenci skarżą się zwykle na bóle stawów oraz objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności i luźniejsze stolce. U niewielkiej części pacjentów obserwuje się również powikłania kardiologiczne, m.in. nadciśnienie tętnicze, które w praktyce najczęściej pojawia się u chorych leczonych połączeniem dabrafenibu z trametynibem.

Z powodu działań niepożądanych wielu pacjentów zgłasza się ponownie do lekarza już w pierwszych tygodniach leczenia. – *Lekarz jest w stanie dopasować pacjentowi odpowiednią kombinację leków, a program lekowy jest elastyczny i pozwala na zmianę jednego połączenia na inne w momencie, gdy któreś z nich uznamy za nieakceptowalne dla pacjenta ze względu na toksyczność. Można więc zmienić dotychczas stosowaną kombinację leków na inną, modyfikować dawkowanie, a nawet okresowo odstawić leki i wrócić do nich po określonym czasie* – tłumaczył lek. Paweł Rogala.

### Leczenie skojarzone inhibitorami BRAF i MEK oraz immunoterapią

Drugą opcją leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem jest immunoterapia.



Fot. istockphoto

Pierwszym lekiem zarejestrowanym w tym wskazaniu był ipilimumab, który blokuje receptor CTLA-4 na limfocytach T. Wywoływał jednak poważne efekty niepożądane, m.in. zapalenie płuc. Mniej toksyczne okazały się inne leki z tej kategorii, tzw. inhibitory punktów kontrolnych, blokujące receptor PD-1 lub ligand tego receptora, PDL-1: niwolumab i pembrolizumab.

Badanie IMspire150 wykazało, że zastosowanie potrójnej kombinacji: inhibitora punktu kontrolnego (atezolizumabu) i dwóch leków

celowanych (inhibitor BRAF wemurafenib i inhibitor MEK kobimetynib), poprawiło wyniki w porównaniu ze stosowaniem samych inhibitorów BRAF i MEK, w szczególności czasu przeżycia wolny od progresji choroby. Badanie to nie zmieniło jednak praktyki klinicznej, zwłaszcza że dwa pozostałe badania dotyczące tego zagadnienia dały negatywny wynik. Podobnie zakończyło się również badanie IMspire170, w którym oceniano kombinację atezolizumabu z kobimetynibem vs pembrolizumabem u chorych bez mutacji BRAF.

– *Badanie IMspire150 formalnie jest badaniem pozytywnym. Połączenie atezolizumabu z wemurafenibem i kobimetynibem jest statystycznie istotnie skuteczniejsze od samego wemurafenibu i kobimetynibu w zakresie wydłużania czasu wolnego od progresji choroby. Punktem odniesienia jest jednak terapia łączona niwolumabem i ipilimumabem. Pacjenci, którzy otrzymują takie leczenie, długofalowo mogą odnieść największą korzyść* – podsumował ekspert.

## Akademia Czerniaka 2021



### Prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski

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

30 października 2021 r. odbyło się w formie hybrydowej kolejne spotkanie z cyklu Akademia Czerniaka skierowane do wszystkich lekarzy zaangażowanych w leczenie chorych na nowotwory skóry: chirurgów onkologicznych, onkologów, dermatologów, radioterapeutów i patologów, oraz lekarzy innych specjalności zainteresowanych tą tematyką. Poruszano współczesne zagadnienia od diagnostyki, leczenia chirurgicznego, systemowego leczenia okołoperacyjnego po postępy w leczeniu systemowym zaawansowanych czerniaków oraz postępowanie w przypadku powikłań terapii. Odbyła się również interaktywna prezentacja przypadków klinicznych. Dodatkowo omawiano nowe informacje dotyczące terapii nowotworów niemelanocytowych skóry, takich jak rak podstawnokomórkowy (BCC – zastosowanie inhibitorów hedgehog i cemiplimabu po progresji), rak kolczystokomórkowy (SCC – wyniki leczenia cemiplimabem) oraz rak z komórek Merkla (zastosowanie awelumabu), dostępnych obecnie w ramach programów lekowych.

Szkolenie zakończył krótki kurs dermoskopii najczęstszych nowotworów skóry. Najważniejsze zagadnienia, które wprowadzono do praktyki klinicznej i wytycznych diagnostyczno-terapeutycznych u chorych na czerniaki, dotyczą ograniczenia wskazań do uzupełniającej limfadenektomii (CLND) po dodatniej biopsji węzła wartowniczego, która wykonywana jest obecnie jedynie w wybranych sytuacjach klinicznych, u chorych z bardzo dużym ryzykiem przerzutów w węzłach chłonnych pozawartowniczych (duży rozmiar przerzutu do węzła wartowniczego, zajęcie przerzutami > 2 węzłów wartowniczych czy nacieki pozatorebkowy węzła wartowniczego). Standardem u chorych po wycięciu przerzutów w stopniu III i IV zaawansowania jest uzupełniająca leczenie systemowe w ramach programu lekowego od stycznia 2021 r. z zastosowaniem niwolumabu, pembrolizumabu lub dabrafenibu z trametynibem. Radioterapia uzupełniająca ma znaczenie jako leczenie ratunkowe i nie powinna być rutynowo stosowana. Nie ma również wskazań do napromieniania całego mózgowia (WBRT) w ramach leczenia uzupełniającego po terapii miejscowej przerzutów czerniaka do ośrodkowego układu nerwowego, gdyż nie poprawia to wyników.

Postęp w leczeniu uogólnionego czerniaka wiąże się z immunoterapią nieswoistą za pomocą przeciwciał

monoklonalnych anti-CTLA4 (ipilimumab) lub anti-PD-1 (niwolumab, pembrolizumab) hamujących ogólnoustrojowe mechanizmy immunosupresji oraz leczeniem ukierunkowanym molekularnie za pomocą inhibitorów kinaz serynowo-treoninowych (dabrafenib z trametynibem, wemurafenib z kobimetynibem lub enkorafenib z binimetynibem). Leczenie systemowe powinno być prowadzone w ośrodkach dysponujących pełnym zakresem możliwości terapeutycznych. Skojarzona immunoterapia, a nie monoterapia anti-PD-1, może być preferowaną opcją u chorych będących w bardzo dobrym stanie sprawności z gorszymi czynnikami rokowniczymi (w tym z mutacją BRAF, dużą aktywnością LDH i bezobjawowymi przerzutami do mózgu). Niwolumab z ipilimumabem jest objęty refundacją w Polsce od września 2020 r. Od września 2020 r. dostępna jest również w ramach programu lekowego do leczenia chorych na zaawansowanego czerniaka z obecnością mutacji BRAF nowa kombinacja lekowa: enkorafenib z binimetynibem. Przy jej zastosowaniu mediana przeżyć wydłużyła się do ponad 33 miesięcy, przy medianie czasu wolnego od progresji choroby wynoszącej 14,9 miesiąca. Ostatnio przedstawione wyniki badania COLUMBUS wskazują, że odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych przy zastosowaniu enkorafenibu z binimetynibem wynosi 34,7 proc.