



Onkologia

W PRAKTYCE KLINICZNEJ
— EDUKACJA

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

2022, tom 8, numer 3



Paweł M. Potocki, Piotr J. Wysocki

Ewolucja w leczeniu raka gruczołu krokowego. Część 1

Agnieszka Jagiełło-Gruszfeld, Aleksandra Konieczna, Roman Dubiański, Zbigniew Nowecki

Inhibitory kinaz 4/6 zależnych od cyklin — podobieństwa i różnice

Dominika Leś, Krzysztof Składowski

Immunoterapia w drugiej linii leczenia chorych na nawrotowego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi

Rafał Dziadziuszko, Magdalena Knetki-Wróblewska, Krzysztof Konopa, Adam Płużański, Anna Wrona, Maciej Krzakowski

Niedrobnokomórkowy rak płuca — immunochemioterapia

Roman Dubiański

Wpływ leczenia rybocyklidem w skojarzeniu z fulwestrantem na czas przeżycia całkowitego chorych z rozpoznaniem zaawansowanego raka piersi — aktualizacja wyników badania MONALEESA-3

Barbara Radecka

Komentarz do pracy Wpływ leczenia rybocyklidem w skojarzeniu z fulwestrantem na czas przeżycia całkowitego chorych z rozpoznaniem zaawansowanego raka piersi — aktualizacja wyników badania MONALEESA-3

Alice Indini, Fausto Roila, Rossana Gueli, Francesco Grossi, Mario Mandalà

Leczenie ukierunkowane molekularnie chorych na zaawansowanego czerniaka skóry

Piotr Rutkowski, Katarzyna Kozak

Komentarz do pracy Leczenie ukierunkowane molekularnie chorych na zaawansowanego czerniaka skóry

ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ — EDUKACJA

Dwumiesięcznik Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu

Redaktor Naczelny

prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski

Zastępcy Redaktora Naczelnego

prof. dr hab. n. med. Andrzej Kawecki
dr hab. med. n. Tomasz Kubiakowski, prof. UWM
prof. dr hab. n. med. Piotr Potemski
prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski
prof. dr hab. n. med. Piotr Wysocki

Rada Naukowa

dr Edita Baltruskeviciene (Vilnius, Lithuania)
prof. Tomasz M. Beer (Portland, USA)
prof. Bartosz Chmielowski (Los Angeles, USA)
dr hab. n. med. Anna M. Czarnecka, prof. NIO-PIB
dr n. med. Rafał Czyżykowski
dr hab. n. med. Joanna Didkowska
prof. dr hab. n. med. Renata Duchnowska
dr Rick Haas (Leiden, The Netherlands)
dr hab. n. med. Beata Jagielska
dr n. med. Jerzy Jarosz
prof. dr hab. n. med. Jacek Jassem
prof. dr hab. n. med. Arkadiusz Jeziorski
dr hab. n. med. Ewa Kalinka, prof. ICZMP
prof. dr hab. n. med. Radziszaw Kordek
lek. Łukasz Kwinta

dr hab. n. med. Maria Litwiniuk, prof. UMP
dr n. med. Aleksandra Łacko
dr hab. n. med. Iwona Ługowska, prof. NIO-PIB
prof. Ruggero De Maria (Rome, Italy)
prof. Mario Mandala (Bergamo, Italy)
dr hab. n. med. Radosław Mądry
dr n. med. Janusz Meder
prof. dr hab. n. med. Sergiusz Nawrocki
dr hab. n. med. Anna Niwińska, prof. NIO-PIB
prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Olszewski
dr n. med. Adam Płuzański
prof. dr hab. n. med. Maria Podolak-Dawidziak
dr hab. n. med. Barbara Radecka
prof. dr hab. n. med. Tadeusz Robak
prof. dr hab. n. med. Kazimierz Roszkowski
prof. dr hab. n. med. Janusz Siedlecki
prof. dr hab. n. med. Ewa Sierko
dr Silvia Stacchiotti (Milan, Italy)
dr Ryszard Szydło (London, UK)
prof. dr hab. n. med. Jerzy Walecki
prof. dr hab. n. med. Jan Walewski
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Warzocha
prof. dr hab. n. med. Marek Wojtukiewicz
dr Agnieszka Wozniak (Leuven, Belgium)
prof. Christoph Zielinski (Vienna, Austria)

Redaktor Prowadzący

Aleksandra Cielecka

Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami Redakcji

Onkologia w Praktyce Klinicznej — Edukacja (ISSN 2450-1646, e-ISSN 2450-6567) jest czasopismem wydawanym 6 razy w roku przez:

VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk
Tel.: (58) 320 94 94, faks: (58) 320 94 60
e-mail: redakcja@viamedica.pl,
<http://www.viamedica.pl>



21-0533.003.001

Adres Redakcji

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
— Państwowy Instytut Badawczy
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
Tel.: (22) 546 21 69
e-mail: sekretariat4@pib-nio.pl

Pr numerata

Cena prenumeraty elektronicznej wynosi 75 zł dla odbiorców indywidualnych, natomiast dla instytucji wynosi 150 zł.

Wpłaty, z czytelnym adresem, należy przysyłać na konto:

VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k., Bank BGŻ BNP Paribas SA
24 1600 1303 0004 1007 1035 9150

Zamówienia drogą elektroniczną: www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu

Reklamy: należy kontaktować się z wydawnictwem Via Medica; dsk@viamedica.pl

Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam.

Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce. Żaden fragment tego czasopisma zarówno tekstu, jak i grafiki nie może być wykorzystywany w jakiegokolwiek formie. W szczególności zabronione jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny, a także utrwalanie w jakiegokolwiek postaci, przechowywanie w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie, czy to w formie elektronicznej, mechanicznej czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrań, skanów bądź w jakikolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe prawo autorskie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ścigane pod sankcją karną.

Nota prawna: https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/about/legalNote

Zasady edycji i informacje dla autorów: wszelkie informacje dotyczące zakresu tematycznego pisma, zasad deponowania prac, przebiegu procesu recenzji i publikacji tekstów zamieszczono na stronie internetowej https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu



ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ — EDUKACJA

Dwumiesięcznik Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu

2022, tom 8, nr 3

PRACE PRZEGLĄDOWE

Ewolucja w leczeniu raka gruczołu krokowego. Część 1

Paweł M. Potocki, Piotr J. Wysocki 165

Inhibitory kinaz 4/6 zależnych od cyklin — podobieństwa i różnice

Agnieszka Jagiełło-Grusfeld, Aleksandra Konieczna, Roman Dubiański, Zbigniew Nowecki 178

Immunoterapia w drugiej linii leczenia chorych na nawrotowego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi

Dominika Leś, Krzysztof Składowski 188

Niedrobnokomórkowy rak płuca — immunochemioterapia

Rafał Dziadziuszko, Magdalena Knetki-Wróblewska, Krzysztof Konopa, Adam Płuzański, Anna Wrona, Maciej Krzakowski 193

Wpływ leczenia rybocyklibem w skojarzeniu z fulwestranem na czas przeżycia całkowitego chorych z rozpoznaniem zaawansowanego raka piersi — aktualizacja wyników badania MONALEESA-3

Roman Dubiański 205

Komentarz do pracy Wpływ leczenia rybocyklibem w skojarzeniu z fulwestranem na czas przeżycia całkowitego chorych z rozpoznaniem zaawansowanego raka piersi — aktualizacja wyników badania MONALEESA-3

Barbara Radecka 212

Leczenie ukierunkowane molekularnie chorych na zaawansowanego czerniaka skóry

Alice Indini, Fausto Roila, Rossana Gueli, Francesco Grossi, Mario Mandalà 214

Komentarz do pracy Leczenie ukierunkowane molekularnie chorych na zaawansowanego czerniaka skóry

Piotr Rutkowski, Katarzyna Kozak 227

Nagroda imienia Profesora Krzysztofa Krzemienieckiego za najlepszy opis przypadku

Regulamin konkursu

Niniejszy regulamin określa zasady i tryb przeprowadzania VII Edycji Konkursu im. Prof. Krzysztofa Krzemienieckiego na najciekawszą pracę kazuistyczną (opis przypadku) opublikowaną w czasopiśmie „Oncology in Clinical Practice” (OCP).

1. Celem konkursu jest zachęcenie lekarzy klinicystów do publikowania opisów przypadków, z którymi spotkali się w trakcie swojej praktyki.
2. Do konkursu zostaną zakwalifikowane prace, które zostały zdeponowane między 1 czerwca 2022 a 31 maja 2023 roku.
3. Prace powinny zostać przygotowane zgodnie z wytycznymi czasopisma oraz zdeponowane poprzez system obsługi manuskryptów znajdujący się na stronie czasopisma: https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice.
4. Wszystkie zdeponowane manuskrypty przejdą proces recenzji, a autorzy zostaną powiadomieni o ich akceptacji do publikacji w OCP. Zaakceptowane manuskrypty zostaną ocenione przez komisję konkursową pod względem ich znaczenia praktycznego, oryginalności, zastosowania oraz rozwiązania zaistniałego problemu.
5. Pierwszy autor zwycięskiej pracy otrzyma nagrodę pieniężną w wysokości 1000 EURO (brutto).
6. Wyniki konkursu zostaną ogłoszone podczas XXV Kongresu Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej oraz na stronie internetowej czasopisma.
7. Zwycięzca zostanie poinformowany drogą elektroniczną.
8. Komisja konkursowa może wykluczyć z konkursu manuskrypty w przypadku wykrycia konfliktu interesów lub poprosi autorów o stosowne wyjaśnienia.
9. Sponsor nie będzie brał udziału w ocenie i wyborze zwycięskiej pracy.
10. Wypłata kwoty nagrody będzie realizowana poprzez zawarcie z twórcą umowy przeniesienia majątkowych praw autorskich do dzieła.
11. Niniejszy regulamin jest jedynym i wyłącznym dokumentem określającym zasady i warunki prowadzenia konkursu. We wszystkich sprawach nieuregulowanych regulaminem decyzje podejmuje organizator konkursu.

Organizator konkursu:

VM Media sp. z o.o. VM Group sp. k. z siedzibą w Gdańsku (80-180), przy ulicy Świętokrzyskiej 73, wpisana do rejestru przedsiębiorców prowadzonego przez Sąd Rejonowy Gdańsk-Północ, VII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego pod numerem 0000266430, REGON 192972553 oraz NIP 583-28-39-187.

Patronat  NOVARTIS

Paweł M. Potocki, Piotr J. Wysocki

Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Jagielloński — *Collegium Medicum* w Krakowie

Ewolucja w leczeniu raka gruczołu krokowego. Część 1

Evolution of prostate cancer therapy. Part 1

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Potocki PM, Wysocki PJ. Evolution of prostate cancer therapy. Part 1. *Oncol Clin Pract.* 2022; 18. DOI: 10.5603/OCP.2021.0001.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Lek. Paweł Potocki
 Klinika Onkologii
 Szpital Uniwersytecki w Krakowie
 ul. Jakubowskiego 2, 30-688 Kraków
 tel.: +48 12 424 72 75
 e-mail: pawel.potocki@uj.edu.pl

STRESZCZENIE

Rak gruczołu krokowego jest najczęstszym nowotworem występującym u mężczyzn. W leczeniu chorych od dawna wykorzystuje się strategię opartą na deprivacji androgenowej. Wyzwaniem pozostaje terapia w przypadku choroby odpornej na kastrację. W ciągu ostatniego dwudziestolecia opcje leczenia systemowego chorych na ten nowotwór intensywnie ewoluowały. Nowe cząsteczki, o niespotykanej wcześniej aktywności, znacząco poprawiły przeżycie chorych z zaawansowaną postacią choroby.

W niniejszym opracowaniu przedstawiono kluczowe aspekty ewolucji leczenia systemowego raka gruczołu krokowego w ciągu ostatnich dekad. W pierwszej części autorzy skupili się na terapiach skutecznych w fazie oporności na kastrację. W drugiej części zostaną opisane dane dotyczące wcześniejszych linii leczenia oraz zasady doboru optymalnej sekwencji terapii.

Słowa kluczowe: rak gruczołu krokowego, odporny na kastrację, mCRPC, abirateron, apalutamid, enzalutamid

ABSTRACT

Prostate cancer is the most common cancer in men. Strategies relying on androgen deprivation have long been utilized in its treatment. However, the therapy of castration-resistant disease still remains challenging. Therapeutic options have rapidly evolved during the last decade. New molecules with unprecedented activity, provided significant survival benefit in advanced disease.

This review presents the key aspects of prostate cancer systemic therapy evolution over the last decades. The first part focuses on therapies active in castration-resistant disease. Part two reviews data on earlier therapy lines and principles relevant to devising optimal treatment sequence.

Key words: prostate cancer, castration resistant, mCRPC, abiraterone, apalutamide, enzalutamide

Onkol Prakt Klin Edu 2022; 8, 3: 165–177

Copyright © 2022 Via Medica

ISSN 2450–1646

e-ISSN 2450–6567

Wprowadzenie

W 1853 roku brytyjski chirurg John Adams opisał w piśmie „Lancet” przypadek marsko zmienionego gruczołu krokowego z towarzyszącą limfadenopatią w zakresie miednicy i okolicy lędźwiowej. Ta praca przytaczana jest jako pierwszy w historii opis raka gruczołu krokowego [1]. Chociaż Adams uważał, że opisana przez niego choroba jest bardzo rzadka, obecnie rak gruczołu krokowego to najczęstszy nowotwór złośliwy u mężczyzn. W 2018 roku odnotowano 1,28 miliona

nowych zachorowań, a 0,38 miliona mężczyzn zmarło z powodu tej choroby [2].

Związek między kastracją a drugorzędowymi cechami płciowymi znany był od starożytności. Naukowy opis wpływu kastracji na objętość gruczołu krokowego u zwierząt jako pierwszy opublikował w 1893 roku James William White [3]. W 1935 roku, w kilkumiesięcznych odstępach, trzech badacze: Ernst Laqueur, Adolf Butenandt i Lavoslav Ružička, niezależnie opisali strukturę chemiczną testosteronu, zapoczątkowując prace nad jego rolą w fizjologii ssaków. W 1939 roku Butenandt

i Rużycka otrzymali za to odkrycie Nagrodę Nobla. Z kolei w 1941 roku Charles Huggins i Clarence Hodges opisali wspólnie korzystny wpływ chirurgicznej kastracji oraz terapii estrogenami na przebieg przerzutowej postaci raka gruczołu krokowego [4]. Huggins kontynuował badania w tej dziedzinie przez kolejne lata, otwierając drogę do współczesnego leczenia systemowego tego nowotworu, za co w 1966 roku również otrzymał Nagrodę Nobla. W 1969 roku Mainwaring i wsp. [5] odkryli receptor androgenowy (AR, *androgen receptor*) [5], co w krótkim czasie doprowadziło do opisanego jego pierwszego inhibitora — cyproteronu. W 1971 roku Andrew Schally opisał budowę i funkcję hormonu gonadotropowego (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*) i jego znaczenie dla regulacji aktywności hormonów płciowych [6]. W latach 1973–1976, odkryto długodziałające analogi tego hormonu, które już w latach 1984–1987 zostały zarejestrowane jako leki. W następnej dekadzie pojawili się kolejni antagoniści AR o korzystniejszym indeksie terapeutycznym.

Patogeneza raka gruczołu krokowego jest nierozdzielnie związana z AR. Opanowanie patologicznej stymulacji hormonalnej, jak również mechanizmów oporności komórek rakowych na metody deprywacji androgenowej stanowi klucz do skutecznej terapii chorych na ten nowotwór. Opcje terapeutyczne ewoluowały więc od kastracji chirurgicznej przez farmakologiczną, ku farmaceutykom zaprojektowanym z myślą o przeciwdziałaniu molekularnym mechanizmom warunkującym rozwój oporności na kastrację.

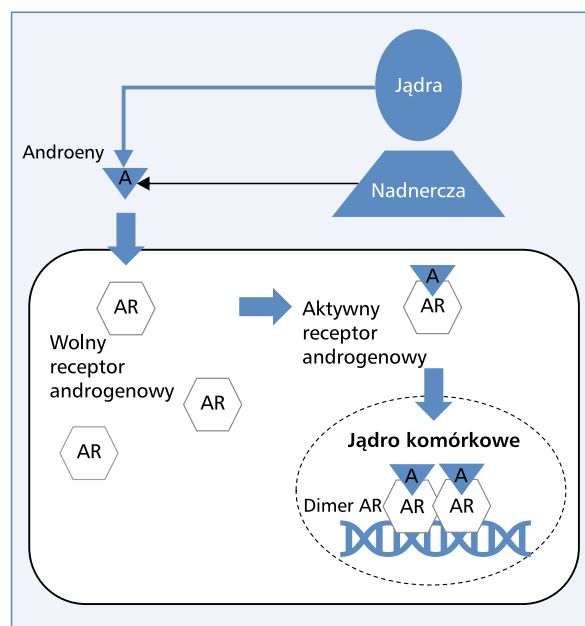
W niniejszym, dwuczęściowym opracowaniu podsumowano przebieg tej ewolucji. Autorzy przedstawiają wyniki przełomowych badań i wskazują najważniejsze, ich zdaniem, kierunki dalszego rozwoju leczenia systemowego chorych na raka gruczołu krokowego. W części pierwszej zostaną omówione mechanizmy działania kluczowych klas leków oraz dane dotyczące ich skuteczności w przerzutowym, opornym na leczenie kastracyjne stadium raka. W części drugiej będą opisane opcje leczenia systemowego chorych na przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na kastrację oraz chorych z nieprzerzutowym opornym na kastrację nowotworem. Równoległe zostaną przedyskutowane metody optymalizacji sekwencyjnej farmakoterapii. Z pewnością pomoże to poznać dostępne opcje terapeutyczne i kierunek, w jakim ewoluują, a także ułatwi lekarzom podejmowanie decyzji w praktyce klinicznej.

Androgeny a rak gruczołu krokowego

Komórki raka gruczołu krokowego u nieleczonych chorych, analogicznie do zdrowych komórek zrazików i przewodów gruczołu krokowego, niemal zawsze wykazują ekspresję AR. Jest to białko cytoplazmatyczne, kodowane na chromosomie X i złożone z kilku domen: między

innymi wiążącej ligand oraz wiążącej DNA. Nieaktywny AR jest związany z białkami szoku cieplnego (HSP, *heat shock protein*) 40, 70 i 90, które stabilizują receptor i zapobiegają jego proteolizie. Lipofilne androgeny stosunkowo łatwo dyfundują przez błonę komórkową, gdzie wiążą się z AR. Powoduje to dwukrotną zmianę konformacji receptora oraz odłączenie HSP. Następnie zachodzi translokacja AR do jądra komórkowego, w której uczestniczy mikrotubularny cytoszkielet. Przemieszczone do jądra komórkowego receptory androgenowe ulegają homodimeryzacji katalizowanej przez jądrowe koaktywatory, co prowadzi do uzyskania przez taki dimer aktywności czynnika transkrypcyjnego, pobudzającej promotory licznych genów. Aktywność AR warunkuje uruchomienie wielu mechanizmów kluczowych w karcynogenezie raka gruczołu krokowego oraz niektórych innych nowotworów. Zwiększa napęd proliferacyjny, stymuluje czynność wydzielniczą oraz pobudza neoangiogenezę (ryc. 1).

Produkcja androgenów jest w organizmie mężczyzny regulowana przez aktywność osi podwzgórzowo-przysadkowo-gonadalnej. Pulsacyjne zmiany stężenia GnRH w krążeniu podwzgórzowo-przysadkowym powodują wydzielanie hormonu folikulotropowego (FSH, *follicle-stimulating hormone*) i luteinizującego (LH, *luteinizing hormone*), który stymuluje komórki Leydiga w jądrach do produkcji testosteronu. Folikulotropina zwiększa zaś produkcję osoczowego białka wiążącego androgeny. Powstające w nadnerczach androstenedion i dehydroepiandrosteron (DHEA), które stanowią 10% krążących androgenów, mają słabsze powinowactwo do AR niż testosteron. Ich produkcja nie zależy jednak od aktyw-



Rycina 1. Sygnalizacja związana z receptorem androgenowym, w komórce raka gruczołu krokowego wrażliwego na leczenie kastracyjne. A — androgeny; AR — receptor androgenowy

ności hormonalnej osi stymulującej gonady, a odbywa się konstytutywnie, niejako przy okazji syntezy glukokortykosteroidów. Androgenem o najsilniejszym powinowactwie do AR jest dihydrotestosteron (DHT), który powstaje w tkankach: z testosteronu pod wpływem 5 α -reduktazy (5AR) lub z DHEA pod wpływem 17-hydroksylazy/17,20-liazy (CYP17A1). Istnieją dwa podtypy 5AR: pierwszy jest mniej aktywny, za to powszechnie obecny w różnych tkankach wrażliwych na działanie androgenów, drugi jest bardziej aktywny, a obecny niemal wyłącznie w prostaty, co czyni ten narząd szczególnie wrażliwym na działanie androgenów [7, 8].

Podstawową metodą leczenia chorych na raka gruczołu krokowego jest osiągalna na kilka sposobów deprywacja androgenowa. Wyłączenie produkcji hormonów w jądrach można osiągnąć przez obustronną orchidektomię lub zahamowanie produkcji LH przez przysadkę. Długodziałające analogi GnRH (leuprorelina, goserelina, tryptorelina) zakłócają naturalny rytm wahań stężenia GnRH. W początkowej fazie powodują uwolnienie FSH i LH z przysadki, co w konsekwencji wywołuje wzrost stężenia testosteronu (zjawisko *flare-up*), jednak ostatecznie oś podwzgórze–przysadka–jądra zostaje długotrwale zablokowana. Z kolei antagoniści GnRH (abareliks, degareliks oraz doustny relugoliks) od razu hamują wydzielanie hormonów gonadotropowych i nie dochodzi do efektu *flare-up*. Innymi strategiami hormonoterapii są substancje kompetycyjnie blokujące AR (bikalutamid, flutamid, nilutamid), antagonizujące jego aktywność (estrogeny), hamujące konwersję androgenów do DHT (finasteryd, dutasteryd, epristeryd) (tab. 1).

Oporność na leczenie kastracyjne

Opisane powyżej klasyczne terapie antyandrogenowe były i są z powodzeniem wykorzystywane w leczeniu chorych na zaawansowanego raka gruczołu krokowego. Należy jednak pamiętać, że w przypadku raka gruczołu krokowego, podobnie jak w przypadku każdego innego zaawansowanego nowotworu, gdy chory jest poddawany długotrwałej hormonoterapii, zawsze ostatecznie dochodzi do utraty wrażliwości na wcześniej aktywne leczenie hormonalne. Historycznie taki stan nazywano hormonoopornością, jednak obecnie wiadomo, że na tym etapie choroby AR jest nadal aktywny i silnie promuje progresję procesu nowotworowego. Upowszechniło się więc bardziej precyzyjne pojęcie — rak gruczołu krokowego oporny na leczenie kastracyjne (CRPC, *castration-resistant prostate cancer*). Definicja oporności na kastrację obejmuje wystąpienie progresji swoistego antygenu sterczowego (PSA, *prostate specific antigen*) i/lub obrazowej podczas trwania skutecznej kastracji potwierdzonej oznaczeniem stężenia testosteronu < 50 ng/dl (1,7 nmol/l). Większość chorych w momencie

Tabela 1. Strategie wpływające na sygnalizację zależną od receptora androgenowego (AR)

Blokowanie syntezy androgenów w jądrach	Leuprorelina Goserelina Tryptorelina Abareliks Degareliks Relugolix Orchidektomia
Blokowanie produkcji androgenów w nadnerczach	Glukokortykosteroidy Adrenalectomia
Blokowanie enzymów odpowiedzialnych za biosyntezę androgenów (nadnerczową, parakrynną, autokrynną)	Octan abirateronu Ketokonazol Aminoglutetymid
Blokowanie konwersji androgenów	Finasteryd Dutasteryd Epristeryd
Odwracanie efektu androgenów	Estrogeny
Hamowanie wiązania androgenów do receptora	Bikalutamid Flutamid Nilutamid Octan cyproteronu Spironolakton
Wielopunktowe blokowanie aktywności AR	Enzalutamid Darolutamid Apalutamid
Blokowanie translokacji AR	Docetaksel Kabazytaksel

wystąpienia oporności cierpi na raka w stadium przerzutowym, lecz stwierdzenie oporności na kastrację jest możliwe na podstawie samego wzrostu stężenia PSA, bez cech progresji obrazowej. By spełnić przyjętą przez większość towarzyszów definicję CRPC bez przerzutów, wzrost stężenia PSA musi spełnić łącznie 3 warunki: 1) należy udokumentować 3 kolejne wzrosty stężeń PSA w odstępach przynajmniej tygodniowych; 2) dwa z nich muszą być o przynajmniej o 50% wyższe niż nadir; 3) nominalna wartość stężenia PSA musi wynosić ponad 2 ng/ml.

Poznanie zjawisk molekularnych warunkujących oporność na leczenie kastracyjne jest niezbędne do zrozumienia mechanizmów działania leków aktywnych na etapie CRPC. Po pierwsze, jak zaznaczono, nadnercza nieustannie produkują niewielkie ilości androgenów u chorych poddanych kastracji. Po drugie, w komórkach nowotworowych lub w mikrośrodowisku guza może dojść do ektopowej produkcji androgenów. Co więcej, sam AR może ulegać amplifikacji, nadekspresji lub aktywacji przez leki antyandrogenne pierwszej generacji. Mogą się również pojawiać warianty AR o zwiększonym powinowactwie do ligandu lub w ogóle o konstytutywnej, niezależnej od ligandu aktywności, powstające na podłożu mutacji lub alternatywnego składowania (splicingu) DNA

AR. Aktywność AR może też wzrastać w wyniku fosforylacji receptora przez kinazy związane z niezależnymi od AR szlakami transdukcji sygnału od receptorów błonowych lub też w wyniku zwiększonej ekspresji jądrowych koaktywatorów [9] (ryc. 2).

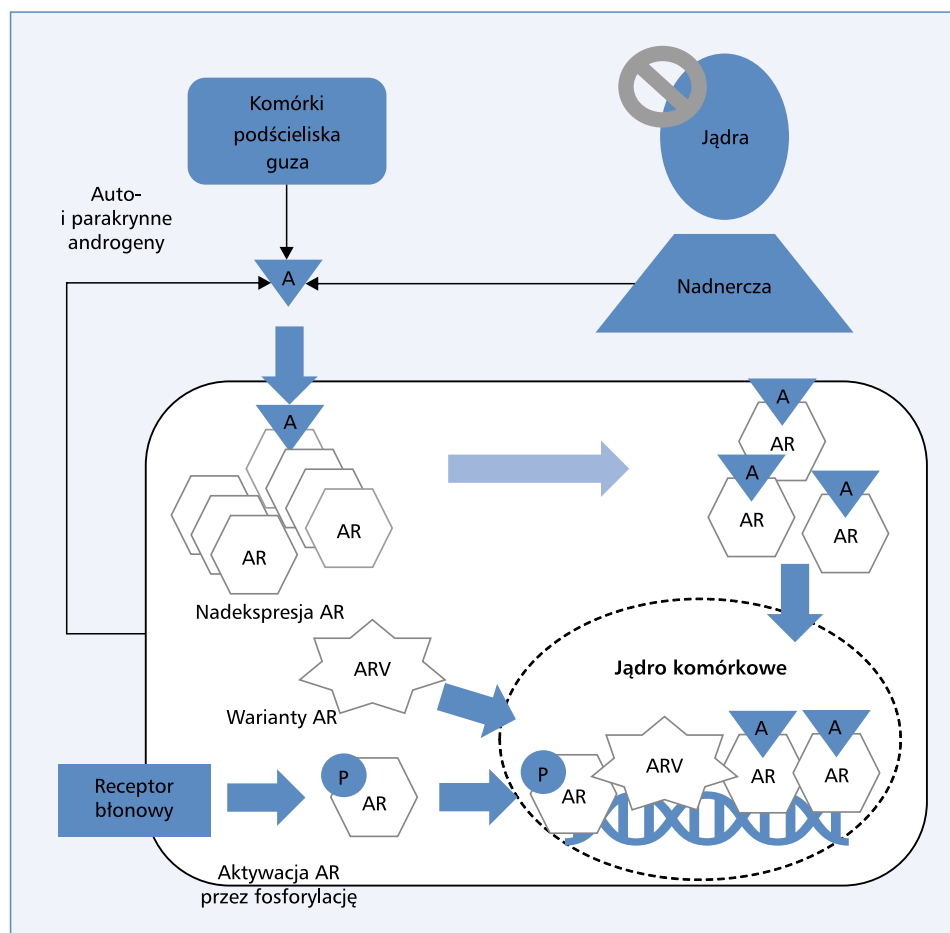
Do terapii skutecznych w przełamywaniu oporności na kastrację zaliczają się: leki cytotoksyczne z grupy taksoidów; leki antyandrogenowe nowej generacji, uniemożliwiające funkcjonowanie typowych mechanizmów oporności (apalutamid, darolutamid, enzalutamid, octan abirateronu); radiofarmaceutyk — rad-223; od niedawna inhibitory polimerazy poli(ADP-rybozy) — PARP oraz immunoterapeutyki, spośród których skuteczność potwierdzono obecnie jedynie względem swoistej, aktywnej immunoterapii opartej na komórkach dendrytycznych.

Chemioterapia

Do końca XX wieku nie dysponowano lekami pozwalającymi na poprawę rokowania chorych na CRPC. W latach 90. ubiegłego wieku pojawiły się strategie

wydłużające czas przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) — stosowanie estramustyny, mitoksantronu lub hamowanie nadnerczowej produkcji androgenów za pomocą glikokortykosteroidów.

Pierwszym lekiem, który znamienne poprawił rokowanie chorych na przerzutowego CRPC (mCRPC, *metastatic CRPC*), okazał się docetaksel — syntetyczna pochodna paklitakselu, otrzymana z tkanek cisu europejskiego. Docetaksel opisano po raz pierwszy w latach 80. XX wieku. Jego mechanizm działania, podobnie jak w przypadku innych taksoidów, polega na stabilizowaniu mikrotubul przez wiązanie do podjednostki β -tubuliny [10]. Wynikające stąd zaburzenie funkcji wrzeciona kariokinetycznego jest uznawane za główny mechanizm działania taksoidów. Dostępne są również dane wskazujące na dodatkowe mechanizmy: hamowanie onkogennych kinaz z rodziny *bcl* oraz zaburzenie translokacji aktywowanego AR do jądra komórkowego, w której uczestniczy mikrotubularny cytoszkielet [11]. W latach 2000–2002, 1006 mężczyzn z mCRPC włączono do badania TAX-327 [12, 13]. Chorych losowo przydzielono w stosunku 1:1:1 do terapii: mitoksantronem



Rycina 2. Mechanizmy oporności na leczenie kastracyjne w komórce raka gruczołu krokowego. A — androgeny; AR — receptor androgenowy; ARV — warianty AR

(12 mg/m² q3w), docetakselem (75 mg/m² q3w) lub docetakselem (30 mg/m² q1w). Wszyscy chorzy otrzymywali ponadto supresyjną dawkę prednizonu (5 mg bid). W ramieniu z wysoką dawką docetakselu w porównaniu z ramieniem kontrolnym wykazano znamiennej redukcję względnego ryzyka zgonu o 21% [HR (*hazard ratio*) 0,79; 95% CI (*confidence interval*): 0,67–0,93; p = 0,004] przy medianach ogólnego przeżycia (OS, *overall survival*) wynoszących odpowiednio 19,2 miesiąca i 16,3 miesiąca. Mała dawka docetakselu stosowanego co tydzień nie wiązała się ze znamiennej poprawą rokowania (mediana OS 17,8 mies.). Zarówno PFS, obiektywne odpowiedzi, jak i parametry jakości życia były korzystniejsze u chorych otrzymujących dużą dawkę docetakselu. Zastosowanie docetakselu wiązało się z większym ryzykiem neutropenii (32% vs. 22%), jednak nie gorączki neutropenicznej ani innych cytopenii. Docetaksel powodował również więcej objawów ze strony przewodu pokarmowego, układu nerwowego, skóry i jej przydatków, przy mniejszym niż w przypadku mitoksantronu ryzyku hepatotoksyczności. Analizy podgrup wykazały, że największą korzyść z terapii odnosili chorzy bezobjawowi lub z niskim nasileniem objawów [FACT-P (*The Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*) < 109], bez bólu, w dobrym stanie sprawności [KPS (*Karnofsky Performance Scale*) ≥ 90%], bez przerzutów w narządach trzewnych oraz z wysokim stężeniem PSA (≥ 115 ng/ml). Można stąd wyciągnąć wniosek, że leczenie oparte na docetakselu najlepiej włączać we wczesnych stadiach mCRPC.

Kabazytaksel, opisany po raz pierwszy w 1999 roku, jest taksoidem o strukturze chemicznej i mechanizmie działania analogicznych do docetakselu. Został zaprojektowany, by omijać typowe mechanizmy oporności na klasyczne taksany, które pojawiają się w komórkach nowotworowych ekspozowanych na paklitaksel czy docetaksel. W szczególności, kabazytaksel nie wykazuje powinowactwa do glikoproteiny P — białka o aktywności przezbłonowego transportera — aktywnie usuwającego ksenobiotyki (w tym docetaksel) z wnętrza komórki nowotworowej [14]. W 2010 roku opublikowano wyniki badania III fazy o akronimie TROPIC [15], w którym oceniano skuteczność kabazytakselu w populacji chorych na mCRPC po niepowodzeniu leczenia docetakselem. W badaniu tym 755 chorych przydzielono w stosunku 1:1 do ramienia z kabazytakselem stosowanym w dawce 25 mg/m² lub z mitoksantronem w dawce 12 mg/m², przy czym w obu ramionach badania stosowano supresyjną dawkę prednizonu. Badanie osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy: wykazano znamiennej redukcję względnego ryzyka zgonu o 30% (HR = 0,70 95% CI: 0,59–0,83; p = 0,0001), a mediany OS wyniosły 15,1 miesiąca (kabazytaksel) vs. 12,7 miesiąca (mitoksantron). Leczenie w ramieniu eksperymentalnym było wyraźnie bardziej toksyczne w porównaniu z ramieniem kontrolnym. Działania niepożądane występowały u 94% i 88%,

a w stopniu co najmniej 3 według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* — u 82% i 58%, odpowiednio w ramionach z kabazytakselem i mitoksantronem.

Powszechnie uważano, że rozwój nowych antyandrogenów (omawianych w dalej części), osłabi pozycję kabazytakselu, w wieloetapowej strategii leczenia chorych na mCRPC. Okazuje się jednak, że lek ten zachowuje skuteczność w kolejnych liniach leczenia. We wrześniu 2019 roku de Wit i wsp. opublikowali [16] w „*The New England Journal of Medicine*” (NEJM) wyniki badania IV fazy [17] o akronimie CARD. Włączono do niego 255 chorych na mCRPC, u których doszło do niepowodzenia leczenia docetakselem oraz jednym z nowych antyandrogenów (octanem abirateronu lub enzalutamidem; progresja ≤ 12 mies. od rozpoczęcia terapii), stosowanych w dowolnej sekwencji. Chorych poddano randomizacji w stosunku 1:1 do ramienia z kabazytakselem (25 mg/m² q3w) w skojarzeniu z prednizonem lub do ramienia z niewykorzystywanym wcześniej lekiem hormonalnym nowej generacji (enzalutamidem w dawce 160 mg/d. lub octanem abirateronu w dawce 1000 mg/d.). Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas przeżycia wolnego od progresji obrazowej (rPFS, *radiographic PFS*). Wśród punktów drugorzędowych znalazły się między innymi: OS, czas do wystąpienia zdarzeń kostnych, parametry jakości życia.

W badaniu osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy. Mediana rPFS wyniosła 8 miesięcy dla kabazytakselu i 3,7 miesiąca dla leku hormonalnego nowej generacji (HR = 0,54; 95% CI: 0,40–0,73; p < 0,001). Korzyść z zastosowania kabazytakselu obserwowano we wszystkich zdefiniowanych w badaniu podgrupach, a w szczególności nie wykazano zależności aktywności tego leku od wcześniej stosowanego leku hormonalnego (enzalutamid vs. abirateron). Mediana OS wyniosła 13,6 miesiąca w ramieniu z kabazytakselem i 11 miesięcy w ramieniu kontrolnym, co przełożyło się na znamiennej redukcję względnego ryzyka zgonu o 36% (HR = 0,64; 95% CI, 0,46–0,89; p < 0,008). Po progresji 23,3% chorych z ramienia aktywnego otrzymało niewykorzystany wcześniej nowy antyandrogen w kolejnej linii leczenia. Kabazytaksel w kolejnej linii otrzymało z kolei 33,3% chorych z ramienia kontrolnego. Wśród chorych ze zmianami mierzalnymi w momencie randomizacji, odpowiedź obiektywną osiągnęło 37% w ramieniu z kabazytakselem i 12% w ramieniu z hormonoterapią (p = 0,004). Profil toksyczności był zgodny z danymi z wcześniejszych badań.

Inhibitory biosyntezy androgenów

Prace nad farmakologiczną supresją produkcji nadnerczowych androgenów trwały przynajmniej od lat 60. XX wieku, kiedy odkryto aminoglutetymid — lek

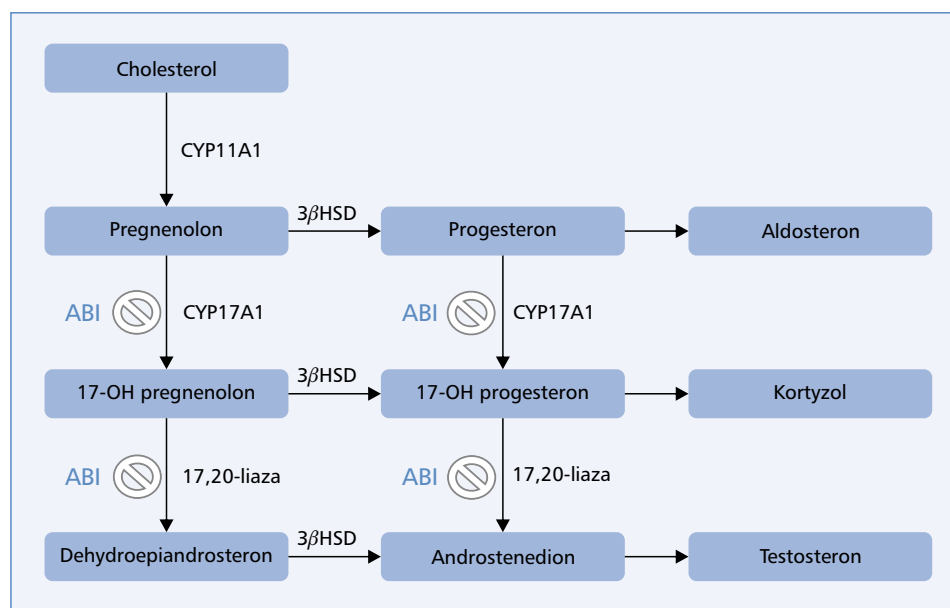
o plejotropowym działaniu, blokujący między innymi CYP11A1 — enzym kluczowy dla przekształcania cholesterolu w prekursorzy hormonów steroidowych (ryc. 3). Aminoglutetymid skutecznie blokuje produkcję wszystkich hormonów steroidowych, również gluko- i mineralokortykosteroidów, co w połączeniu z aktywnością w zakresie innych szlaków metabolicznych odpowiada za jego relatywnie wysoką toksyczność. W latach 2003–2007, wykazano aktywność ketokonazolu (pochodna imidazolu o działaniu przeciwgrzybiczym) w leczeniu chorych na CRPC. Lek ten blokuje CYP11A1 oraz CYP17A — enzymy blokujące konwersję gestagenów do androgenów. Suboptymalna aktywność hormonalna oraz niekorzystny profil bezpieczeństwa ketokonazolu uniemożliwiły szerokie zastosowanie tego leku w praktyce klinicznej.

Krokiem milowym w dziedzinie hamowania biosyntezy androgenów było pojawienie się leków przeciwandrogenowych II generacji. Pierwszym z nich był octan abirateronu. Lek ten opisano po raz pierwszy w 1995 roku. Choć wciąż nie jest w pełni selektywny, działając głównie przez hamowanie CYP17A, blokuje produkcję prekursorów dla androgenów, z wtórną indukcją nadprodukcji mineralokortykosteroidów. Abirateron jest również inhibitorem 5AR oraz wykazuje efekt blokujący syntezę glukokortykosteroidów zależny najpewniej od blokowania CYP11B. Tym samym, w trakcie stosowania abirateronu, konieczna jest suplementacja glikokortykosteroidów w celu prewencji ostrej niewydolności nadnerczy (ryc. 3).

W badaniu COU-AA-301, rekrutującym w latach 2008–2009, 1195 chorych na mCRPC po niepowodzeniu leczenia docetakselem poddano randomizacji w stosunku 2:1 do terapii prednizonem (5 mg bid) w skojarzeniu

z abirateronem (1000 mg qd) lub placebo, czyli abirateron+prednizon lub placebo+prednizon. W sierpniu 2012 roku, w czasopiśmie „The Lancet”, Karim Fizazi i wsp. [18] opublikowali ostateczne wyniki badania COU-AA-301, wykazując znamienne poprawę rokowania chorych otrzymujących abirateron. Zastosowanie abirateronu zmniejszyło względne ryzyko zgonu w porównaniu z placebo o 26% (HR 0,74; 95% CI: 0,64–0,86; $p = 0,0001$) przy medianach OS wynoszących odpowiednio 15,8 miesiąca *versus* 11,2 miesiąca. W zakresie pozostałych punktów końcowych również obserwowano przewagę abirateronu. Profil toksyczności był korzystny, a większość działań niepożądanych, w tym prowadzących do modyfikacji lub zakończenia terapii, występowała z podobną częstością w obu ramionach. W ramieniu aktywnym częściej obserwowano: retencję płynów, obrzęki, hipokaliemię i infekcje układu moczowego. Ryzyko hepatotoksyczności nie różniło się istotnie między ramionami.

W 2013 roku Charles Ryan i wsp. opublikowali w NEJM wyniki COU-AA-302 [19, 20], w którym badano skuteczność abirateronu w populacji bezobjawowych lub skąpoobjawowych chorych na mCRPC bez wcześniejszego leczenia docetakselem. W latach 2009 i 2010 1088 chorych przydzielano losowo do ramienia z abirateronem w skojarzeniu z prednizonem lub do prednizonu w skojarzeniu z placebo. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi były rPFS i OS. Mediany OS różniły się istotnie na korzyść abirateronu: 34,7 miesiąca *versus* 30,3 miesiąca, co przełożyło się na 19-procentową redukcję względnego ryzyka zgonu (HR = 0,81; 95% CI: 0,70–0,93; $p = 0,0033$). W przypadku rPFS [21] również obserwowano znamienne większą medianę w ramieniu z abirateronem — 16,5 miesiąca *vs.* 8,2 miesiąca



Rycina 3. Uproszczony schemat biosyntezy hormonów steroidowych. Mechanizm działania abirateronu

(HR = 0,53; 95% CI: 0,45–0,61; p = 0,0001). W ramieniu aktywnym badania obserwowano więcej epizodów sercowo-naczyniowych, hepatotoksyczności i nadciśnienia.

Od 2012 roku, w analogicznych jak dla octanu abirateronu wskazaniach, zaczęto wdrażać enzalutamid (opisany w kolejnym rozdziale). Chociaż na ogół oba preparaty stanowią wobec siebie konkurencję, nie brakowało badaczy dostrzegających potencjał w ich skojarzonym zastosowaniu, ze względu na różny mechanizm działania.

Na kongresie *American Society of Clinical Oncology* (ASCO 2018), Gerhardt Attard i wsp. [22] zaprezentowali wyniki badania PLATO, oceniającego skuteczność abirateronu w przełamaniu oporności na terapię enzalutamidem, w populacji chorych na mCRPC niepoddanych wcześniej chemioterapii docetakselem. Na pierwszym etapie badania wszyscy chorzy otrzymywali terapię enzalutamidem. Chorzy z pierwotną opornością na ten lek, manifestującą się wzrostem stężenia PSA przed 21. tygodniem terapii, byli wyłączani z badania. Pozostali chorzy, w momencie progresji PSA, przechodzili do etapu II i byli poddani randomizacji w stosunku 1:1 do abirateronu w skojarzeniu z enzalutamidem lub placebo. Terapię kontynuowano do progresji radiologicznej lub nieakceptowalnej toksyczności. Pierwszorzędnym punktem końcowym był PFS. Spośród 509 włączonych chorych, 251 przeszło do drugiego etapu (pozostali nie doświadczyli progresji bądź nie spełnili kryteriów włączenia). Mediany PFS nie różniły się istotnie pomiędzy ramionami i wynosiły 5,7 miesiąca dla skojarzenia vs. 5,6 miesiąca dla monoterapii abirateronem. Nie zaobserwowano istotnych różnic między innymi punktami końcowymi [w tym odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR, *objective response rate*)]. Terapia skojarzona była obciążona większym ryzykiem działań niepożądanych (w szczególności nadciśnienia i hepatotoksyczności).

Na kongresie ASCO 2019, Morris i wsp. [23] zaprezentowali wyniki badania III fazy badania Alliance A031201 oceniającego wartość skojarzenia abirateronu z enzalutamidem, w pierwszej linii leczenia chorych na mCRPC. Dopuszczalna była wcześniejsza terapia na etapie wrażliwości na kastrację, w tym wczesne użycie docetakselu. Chorzy włączeni do badania zostali poddani randomizacji w stosunku 1:1, do skojarzenia enzalutamidu z abirateronem (+prednizon) lub do monoterapii enzalutamidem. W obu grupach utrzymywano deprywację androgenową. Pierwszorzędnym punktem końcowym był OS, a drugorzędowymi rPFS oraz odpowiedź biochemiczna. Od stycznia 2014 roku do sierpnia 2016 roku do badania włączono 1311 mężczyzn. Nie zaobserwowano istotnych różnic w OS: mediana dla ramienia aktywnego wynosiła 32,7 miesiąca, a dla kontrolnego 33,6 miesiąca, przy czym terapia skojarzona była bardziej toksyczna.

Inhibitory receptora androgenowego nowej generacji

Enzalutamid, który odkryto w 2009 roku, w porównaniu do inhibitorów AR I generacji nie wykazuje częściowej aktywności agonistycznej i mocniej wiąże receptor, zmniejszając jego powinowactwo nie tylko do ligandów. Hamuje również translokację receptora do jądra komórkowego oraz wiązanie AR z kofaktorami dimeryzacji oraz z DNA. Wadą enzalutamidu jest zdolność do przenikania w obręb ośrodkowego układu nerwowego i antagonizowanie tam receptorów dla kwasu γ -aminomasłowego (GABA), co może prowadzić do objawów neurologicznych, a w szczególności drgawek.

W 2012 roku Scher i wsp. [24] opublikowali w *NEJM* wyniki badania III fazy o akronimie AFFIRM, w którym oceniano skuteczność enzalutamidu w leczeniu chorych na mCRPC z progresją obrazową i/lub biochemiczną po terapii docetakselem. W latach 2009 i 2010, 1199 chorych poddano randomizacji, w stosunku 2:1, do terapii enzalutamidem w dawce 160 mg/dobę lub placebo. Badanie przerwano przedwcześnie z powodu osiągnięcia, w analizie etapowej, pierwszorzędnego (OS) oraz drugorzędowych punktów końcowych. Mediany OS wynosiły odpowiednio 18,4 miesiąca (enzalutamid) oraz 13,6 miesiąca (placebo), co przełożyło się na 37-procentową redukcję względnego ryzyka zgonu (HR = 0,63; 95% CI: 0,53–0,75; p = 0,001). W ramieniu eksperymentalnym w porównaniu z kontrolnym mediany rPFS wynosiły odpowiednio 8,3 miesiąca vs. 2,9 miesiąca (HR = 0,25; p < 0,001); a odsetki obiektywnych odpowiedzi obrazowych 29% vs. 4%. Ogólne występowanie działań niepożądanych nie różniło się istotnie między ramionami, a toksyczności 3. i 4. stopnia były częstsze w ramieniu komparatora. Epizody drgawek obserwowano tylko w ramieniu aktywnym, jednak dotyczyły tylko 5 chorych (0,6%).

W 2014 roku Beer i wsp. [25] opublikowali w *NEJM* wyniki badania III fazy o akronimie PREVAIL, oceniającego skuteczność enzalutamidu w leczeniu chorych na mCRPC, którzy nie byli wcześniej leczeni docetakselem. W latach 2010–2012, 1717 chorych poddano randomizacji do ramion z enzalutamidem w dawce 160 mg/dobę lub placebo. Pierwszorzędnymi punktami końcowymi były PFS i OS. Badanie przerwano przedwcześnie z powodu udowodnienia badanej hipotezy w analizie etapowej, w której wykazano 81-procentową redukcję ryzyka progresji lub zgonu i 29-procentową redukcję ryzyka zgonu w ramieniu otrzymującym enzalutamid. W zaprezentowanej w 2017 roku uaktualnionej analizie [26] mediany PFS wynosiły w ramionach z enzalutamidem lub placebo odpowiednio 20 miesięcy i 5,4 miesiąca (HR = 0,32; 95% CI: 0,28–0,36; p < 0,0001), a mediany OS — 35,3 miesiąca i 31,3 miesiąca (HR = 0,77 95% CI: 0,67–0,88; p = 0,0002). W zakresie pozostałych punktów końcowych również wykazano przewagę interwencji. Profil toksyczności był porównywalny z badaniem AFFIRM, a stosowanie

enzalutamidu częściej wiązało się ze zmęczeniem, bólami kostnymi i biegunką, objawami wypadowymi, nadciśnieniem i upadkami. W każdym z ramion badania u jednego chorego obserwowano epizody drgawek.

Przewagę enzalutamidu nad antyandrogenami I generacji wykazało badanie II fazy z randomizacją o akronimie STRIVE, którego wyniki opublikowano w 2016 roku. W badaniu tym 396 chorych z nowo rozpoznany CRPC (w tym 35% chorych bez przerzutów), poddano randomizacji do ramienia eksperymentalnego z enzalutamidem w dawce 160 mg/dobę lub kontrolnego z bikalutamidem. W zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego (PFS biochemiczny lub obrazowy) wykazano znamienne, bo 76-procentową redukcję względnego ryzyka, przy medianach PFS wynoszących 19,4 miesiąca (enzalutamid) vs. 5,7 miesiąca (bikalutamid) (HR = 0,24; 95% CI: 0,18–0,32; p = 0,001). W odniesieniu do rPFS również wykazano znamiennej redukcję ryzyka progresji lub zgonu — HR = 0,32 (95% CI: 0,21–0,50; p = 0,001), przy medianie wynoszącej 5,7 miesiąca (bikalutamid) i nieosiągniętej w ramieniu z enzalutamidem.

Odkryty w 2012 roku apalutamid jest kolejnym antyandrogenem nowej generacji wykazującym podobne do enzalutamidu chemiczne i farmakologiczne właściwości. Lek ten charakteryzuje się jednak dłuższym czasem półtrwania, większym powinowactwem do receptora androgenowego oraz słabszą przenikalnością do centralnego układu nerwowego. Bezpieczeństwo i aktywność apalutamidu oceniono w badaniu I/II fazy (ARN- 509-001) rekrutującym chorych na nmCRPC oraz mCRPC (dodatkowe 2 kohorty: pacjenci nieprzelezeni chemioterapią i octanem abirateronu oraz pacjenci przelezeni octanem abirateronu). Opublikowane w 2016 roku wyniki dotyczyły kohorty z nmCRPC i wskazywały na silną aktywność apalutamidu u pacjentów z nmCRPC wysokiego ryzyka, wykazując trwałę odpowiedź PSA i kontrolę choroby [27].

Darolutamid to najnowszy zarejestrowany antyandrogen II generacji o analogicznych do apalutamidu i enzalutamidu mechanizmach działania. Jednak w przeciwieństwie do nich, darolutamid wykazuje aktywność antagonistyczną w stosunku do niektórych wariantów AR powstających w wyniku mutacji genu *AR*, przez co utrudnia rozwój oporności. Ponadto, darolutamid, w porównaniu z apalutamidem i enzalutamidem, charakteryzuje się najsilniejszym wiązaniem AR oraz najniższą penetracją do ośrodkowego układu nerwowego. Bezpieczeństwo i aktywność darolutamidu oceniono w badaniu I/II fazy o akronimie ARADES obejmującym chorych na mCRPC we wszystkich liniach leczenia. Opublikowane w 2017 roku wyniki badania potwierdziły porównywalną do enzalutamidu i apalutamidu aktywność tego leku [28].

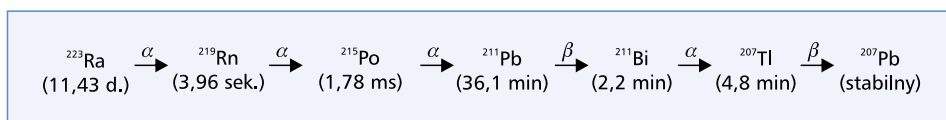
Nie prowadzono dalszych badań nad apalutamidem i darolutamidem w leczeniu mCRPC. Badania oceniające skuteczność tych leków na wcześniejszym etapie choroby zostaną przedstawione w drugiej części niniejszego opracowania.

Radiofarmaceutyki

W latach 80. XX wieku w leczeniu przeciwnowotworowym zaczęto stosować systemowo stosowane radiofarmaceutyki. Stront-89, samar-153, ren-186 i ren-188 emitują głównie promieniowanie β o tkankowym zasięgu około 3 mm. Trzy ostatnie izotopy są również źródłem kwantów gamma, o energii o rząd wielkości mniejszej, ale za to o wielokrotnie większym zasięgu. Wszystkie okazały się skuteczne w terapii przerzutów do kośćca z różnych nowotworów, jednak korzyść z ich zastosowania ogranicza się do redukcji objawów (przede wszystkim zmniejszenia nasilenia bólu), bez wpływu na rokowanie. W przypadku wszystkich wymienionych radiofarmaceutyków toksycznością limitującą dawkę jest mielosupresja.

Stosunkowo szybko zdefiniowano pożądane cechy izotopu, mającego dostarczać terapeutyczną dawkę promieniowania w obszarze ognisk nowotworowej przebudowy kostnej. Powinien być selektywnie wychwytywany przez kości w celu uniknięcia toksyczności systemowej oraz cechować optymalnym czasem półtrwania: wystarczająco długim by zapewnić praktyczny okres przydatności izotopu, a jednocześnie wystarczająco krótkim, by zminimalizować problemy związane z retencją dawki w organizmie i ochroną radiologiczną. Dodatkowo, rozpad promieniotwórczy optymalnego radioizotopu powinien się wiązać z emisją w przewodzie promieniowania α i β , którego niski zasięg w tkankach pozwala ograniczyć mielotoksyczność. Minimalizacja emisji promieniowania γ znacząco redukuje ryzyko systemowych toksyczności i eliminuje problemy związane z ochroną radiologiczną osób z otoczenia chorego. Promieniowanie α , z uwagi na łatwość transferu energii do molekuł w tkankach i wywoływanie przede wszystkim dwuniciowych pęknięć DNA, jest również dużo skuteczniejsze w indukowaniu śmierci komórki. Ocenia się, że letalne dla komórki jest już od 1 do 4 „trafień” w komórkowe DNA przez cząstkę α , podczas gdy w przypadku promieniowania β potrzeba prawie 1000 „trafień” [29].

Rad-223 został odkryty w 1905 roku przez związanego z Uniwersytetem Jagiellońskim chemika — Tadeusza Godlewskiego [30]. Przeciwnowotworowy potencjał tego izotopu dostrzeżono jednak dopiero pod koniec XX wieku. Wszystkie izotopy radu są kalcymimetykami — ich powłoka walencyjna naśladuje tę obecną w atomie wapnia. Oba pierwiastki cechuje więc podobna dystrybucja w tkankach organizmu. Po podaniu dożylnym rad odkłada się przede wszystkim w kośćcu, wykazując szczególnie wysokie powinowactwo do rejonów, w których trwa intensywna przebudowa mineralnej macierzy. Rozpad promieniotwórczy radu-223 wiąże się prawie wyłącznie z emisją promieniowania α , z niewielkim udziałem rozpadu β (ryc. 4). Mechanizm działania leku polega przede wszystkim na uszkodzaniu DNA komórek nowotworowych, jednak dostępne są dane, wskazujące,



Rycina 4. Łańcuch rozpadu Radu-223. Nad strzałkami rodzaje rozpadu, w nawiasach czasy półtrwania

że lek ten moduluje również obrót kostny poprzez toksyczny wpływ na osteoblasty i osteoklasty [31].

W 2013 roku Parker i wsp. [32, 33] opublikowali w *NEJM* wyniki badania III fazy o akronimie ALSYMP-CA, w którym oceniano skuteczność radu-223 w leczeniu chorych na mCRPC z przynajmniej dwoma objawowymi przerzutami do kośćca. Uczestnicy nie mogli mieć przerzutów trzewnych ani węzłowych większych niż 3 cm. W przypadku chorych bez przeciwwskazań do zastosowania docetakselu konieczna była wcześniejsza terapia tym lekiem. W latach 2008–2011, do badania włączono 921 chorych, których poddano randomizacji w stosunku 2:1 do 6 dawek radu-223 (50 kBq/kg mc. q4w) lub placebo. Po progresji chorzy w ramieniu z placebo mogli otrzymać terapię radioizotopem. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania był OS, a drugorzędnymi: czas do pierwszego objawowego zdarzenia kostnego (SRE, *skeletal-related events*), czas do progresji stężenia PSA i czas do progresji stężenia fosfatazy alkalicznej. Terapia radem wiązała się ze znamiennej redukcją względnego ryzyka zgonu o 30% w porównaniu z placebo, przy medianach OS wynoszących 14,9 miesiąca (rad-223) i 11,3 miesiąca (placebo) — HR = 0,70 (95% CI: 0,58–0,83; p = 0,001). Mediana czasu do wystąpienia SRE wynosiła 15,6 miesiąca (rad-223) oraz 9,8 miesiąca (placebo); HR = 0,66 (95% CI: 0,52–0,83; p = 0,001). Dodatkowo wykazano znamiennej korzyść z zastosowania radu-223 w odniesieniu do ryzyka progresji PSA (HR = 0,64 95% CI: 0,54–0,77; p = 0,001) oraz progresji w zakresie fosfatazy alkalicznej (HR = 0,17; 95% CI: 0,13–0,22; p = 0,001). Po analizie podgrup, chorych odnoszących największą korzyść z zastosowania radioizotopu wydawały się identyfikować: co najmniej 6 przerzutów oraz wyjściowe stężenie fosfatazy alkalicznej co najmniej 200 U/l. Występowanie działań niepożądanych, w tym ciężkich i śmiertelnych, było nieznacznie rzadsze w ramieniu eksperymentalnym. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były cytopenie, ból kostny, zmęczenie, nudności i biegunka. W populacji objętej długoterminową obserwacją nie zauważono istotnych różnic w częstości występowania późnych powikłań. W 2013 roku rad-223 uzyskał rejestrację *Food and Drug Administration* (FDA) i *European Medicines Agency* (EMA), w leczeniu chorych na mCRPC opornych na docetaksel.

Obecnie prowadzone są liczne badania III fazy oceniające skojarzenia radu-223 z nowymi antyandrogenami, immunoterapią i innymi lekami. Nie ukazały się jeszcze ostateczne wyniki żadnego z nich, ale ciekawą

obserwację opublikował zespół prowadzący badanie ERA223. Rekrutowano do niego chorych na mCRCP, z przynajmniej dwoma objawowymi przerzutami do kośćca. Uczestnicy nie mogli mieć przerzutów trzewnych ani otrzymywać wcześniej docetakselu, radu ani abirateronu. Wszyscy chorzy włączeni do badania otrzymali abirateron w skojarzeniu z prednizonem oraz zostali poddani randomizacji w stosunku 1:1 do ramienia z radem-223 lub placebo. W badaniu ERA223 nie osiągnięto pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim było wydłużenie czasu do wystąpienia SRE. Mediana czasu do SRE była mniejsza w ramieniu z radem-223 (22,3 mies.) w porównaniu z ramieniem z placebo (26,0 mies.) — HR 1,122 (95% CI: 0,917–1,374; p = 0,2636). Drugorzędowe punkty końcowe również wskazywały na niekorzystny efekt skojarzenia radu z abirateronem. Na podstawie analiz retrospektywnych wysunięto hipotezę, że niekorzystny efekt terapeutyczny wiąże się z rzadszym stosowaniem modulatorów obrotu kostnego w ramieniu z radem-223 w porównaniu z placebo. Do czasu dalszego wyjaśnienia tej obserwacji, EMA i FDA wydały jednak komunikaty ostrzegające przed jednoczesnym stosowaniem abirateronu i radu-223.

Immunoterapia

W połowie pierwszej dekady XXI wieku, amerykańska firma Dendreon zaprezentowała szczepionkę dendrytyczną — sipuleucel-T. Lek ten składa się z autologicznych jednojądrzastych komórek krwi obwodowej (w tym komórek dendrytycznych) inkubowanych z rekombinowanym antygenem powstałym z połączenia genu kwaśnej fosfatazy gruczołu krokowego z genem czynnika wzrostu granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*). W 2006 roku Small i wsp. [34] opublikowali w *JCO* wyniki badania III fazy D9901, w którym porównywano sipuleucel-T (podania co 2 tygodnie) z placebo. Rekrutowano chorych na bezobjawowego mCRPC, z wyjściowym stopniem złośliwości nowotworu Gleason ≤ 6. Pierwszorzędnym punktem końcowym był czas do progresji (TTP, *time to progression*): radiologicznej lub klinicznej (ból lub SRE). Chorzy po progresji w ramieniu z placebo mogli otrzymać sipuleucel-T. Badanie nie osiągnęło pierwszorzędnego punktu końcowego: HR dla przeżycia bez progresji wynosił 1,45 (95% CI: 0,99–2,11; p = 0,052), przy medianach TTP 11,7 tygodnia (szczepionka) *versus*

10,0 tygodnia (placebo). Zaobserwowano natomiast znamienne większe ryzyko zgonu w ramieniu z placebo (HR = 1,70 95% CI: 1,13–2,56; $p = 0,01$), przy medianach OS wynoszących 25,9 miesiąca (sipuleucel-T) *versus* 21,4 miesiąca (placebo). Korzyść w zakresie OS utrzymywała się w analizie wieloczynnikowej, jednak badanie D9901 nie zostało zaprojektowane do wykazania różnicy w przeżyciu całkowitym [30]. W kolejnym badaniu III fazy — IMPACT, pierwszorzędnym punktem końcowym był OS. W latach 2003–2007 włączono do niego 512 chorych na mCRPC niezależnie od wyjściowego stopnia złośliwości czy poziomu nasilenia objawów. Chorych poddano randomizacji w stosunku 2:1 do ramienia ze szczepionką lub placebo. W 2010 roku, na łamach NEJM, Kantoff i wsp. [35] zaprezentowali wyniki wykazujące znamienne wyższe ryzyko zgonu w ramieniu z placebo (HR = 1,78; 95% CI: 0,61–0,98; $p = 0,03$) przy medianach OS wynoszących 25,8 miesiąca (szczepionka) *vs.* 21,7 miesiąca (placebo). Korzyść z immunoterapii została raz jeszcze potwierdzona w analizie wieloczynnikowej. Ponownie nie wykazano istotnych różnic w PFS, co jak obecnie wiadomo, jest typowe dla leków stymulujących swoistą komórkową odpowiedź przeciwnowotworową.

Chociaż od 2011 roku w ponad 60 wskazaniach zarejestrowano przeciwciała ukierunkowane na punkty kontroli układu immunologicznego (CTLA4 oraz PD-1 i PD-L1), w raku gruczołu krokowego nie znalazły one jeszcze zastosowania. Ipilimumab (przeciwciało anty-CTLA4) wykazał obiecującą aktywność w badaniach II fazy, jednak w badaniu III fazy nie wykazano poprawy rokowania chorych na mCRPC po zastosowaniu tego leku [36, 37]. Pembrolizumab, niwolumab (anty-PD-1) oraz atezolizumab (anty-PD-L1) wykazały różnego stopnia aktywność w badaniach I i II fazy i wszystkie te inhibitory punktów kontrolnych (ICI, *immune checkpoint inhibitors*) są obecnie intensywnie badane w tym wskazaniu. Wyniki dotychczasowych badań wskazują raczej na skojarzenia niż monoterapię. W żadnym z przeprowadzonych do tej pory badań III fazy nie udało się jednak wykazać znamiennej poprawy rokowania chorych po zastosowaniu inhibitorów punktów kontrolnych. Jako przyczynę tego stanu postuluje się przede wszystkim niską immunogenność nowotworu oraz immunosupresyjny wpływ jego podścieliska.

W listopadzie 2019 roku Antonarakis i wsp. [38] opublikowali w JCO wyniki wielokohortowego badania II fazy KEYNOTE-199. Rekrutowano do niego chorych na mCRPC poddawanych wcześniej 2–3 liniom leczenia systemowego zawierającego docetaksel oraz lek przeciwandrogenowy nowej generacji. W latach 2016–2017 roku do kohorty 1 włączono 133 chorych z chorobą mierzalną wykazującą ekspresję PD-L1; do kohorty 2 — 133 chorych z chorobą mierzalną, ale bez ekspresji PD-L1; a do kohorty 3 — 59 chorych z chorobą zlokalizowaną

przeważająco w kośćcu, niezależnie od ekspresji PD-L1. Wszyscy chorzy otrzymywali pembrolizumab (200 mg *i.v.* q3w do maksymalnie 35 cykli). Pierwszorzędnym punktem końcowym był ORR w kohortach 1 i 2 [wg RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1]. Odsetek odpowiedzi obiektywnych u chorych z chorobą mierzalną według RECIST 1.1 (kohorty 1 i 2) wyniósł 5%, a u dwóch chorych w kohorcie 1 stwierdzono całkowitą odpowiedź. Odsetek kontroli choroby we wszystkich kohortach wyniósł według RECIST 1.1 — 12%, przy czym najwyższy był w kohorcie 3 — 22%. Odsetek odpowiedzi biochemicznej (spadek PSA o więcej niż 50%) w całej badanej populacji wyniósł 6%. Odpowiedzi były trwałe: mediana czasu trwania odpowiedzi w całej populacji wynosiła 16,8 miesiąca (najwyższa w kohorcie 1 — nie osiągnięto mediany). Mediany rPFS wynosiły 2,1 miesiąca; 2,1 miesiąca i 3,7 miesiąca, a mediany OS: 9,5 miesiąca (95% CI 6,4–11,9 mies.); 7,9 miesiąca (95% CI 5,9–10,2 mies.) oraz 14,1 miesiąca (95% CI 10,8–17,6 mies.), odpowiednio w kohortach 1, 2, 3.

Kabozantynib to plejotropowy inhibitor wielokinazy o działaniu antyangiogennym, antyproliferacyjnym i antyresorbcyjnym. Wydaje się obiecującym partnerem dla immunoterapii, ponieważ hamując kinazy TAM, MET i AXL, poprawia prezentację antygenów i funkcje efektorowe limfocytów T *in vitro*. Wiadomo również, że blokowanie neoangiogenezy zależnej od czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego, ułatwia chemotaksję limfocytów i naciekanie przez nie mikrośrodowiska guza [39]. W maju 2020 roku, podczas wirtualnego kongresu ASCO, Agarwal i wsp. [40] zaprezentowali wyniki wieloośrodkowego badania I/II fazy COSMIC 021, w którym oceniano aktywność skojarzenia atezolizumabu (1200 mg *i.v.* q3w) z kabozantynibem (40 mg *p.o.* qd) w leczeniu chorych na zaawansowane nowotwory lite. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania był ORR. Do prezentowanej kohorty włączono 44 chorych na mCRPC w dobrym stanie sprawności (ECOG 0-1), u których w trakcie stosowania enzalutamidu lub abirateronu doszło do progresji choroby w tkankach miękkich. Chorzy wcześniej nie otrzymywali kabozantynibu, immunoterapii ani chemioterapii (z wyjątkiem docetakselu stosowanego na etapie wrażliwości na leczenie kastracyjne). Większość chorych miała przerzuty w narządach trzewnych lub pozaregionalnych węzłach chłonnych. Połowa chorych otrzymywała wcześniej zarówno abirateron, jak i enzalamid, a 27% chorych było wcześniej leczonych docetakselem. Odsetek odpowiedzi obiektywnych w badanej populacji wyniósł 32%, w tym 6,8% całkowitych regresji. Odsetek kontroli choroby wyniósł 80%. Mediana długości trwania odpowiedzi wynosiła 8,6 miesiąca. Profil toksyczności był przewidywalny: 59% chorych doświadczyło toksyczności 3 i 4 stopnia, 9% immunologicznych działań niepożądanych. Skojarzenie jest obecnie oceniane w badaniu III fazy.

Inhibitory PARP

Mutacje inaktywujące w genach odpowiedzialnych za naprawę DNA w mechanizmie rekombinacji homologicznej (HRR, *homologous recombination repair*), były od dawna analizowane w kontekście ich wpływu na proces karcynogenezy. Badania te początkowo ograniczały się jednak tylko do raków charakterystycznych dla zespołów wielonowotworowych związanych z dziedziczną, germinálną mutacją genów *BRCA1* i *BRCA2* (przede wszystkim raki jajnika i piersi). Stosunkowo niedawno zidentyfikowano również inne nowotwory cechujące się dużą częstością występowania zaburzeń w genach HRR zarówno o charakterze germinálnym, jak i somatycznym. Z dziedziczną mutacją genów *BRCA1* i 2 wiąże się do 10% raków gruczołu krokowego, jednak wyniki najnowszych badań wskazują, że odsetek mutacji somatycznych we wszystkich genach HRR w rakach gruczołu krokowego jest znacznie większy — zaburzenia te zidentyfikowano nawet w 25% przerzutów. Mutacja *BRCA2* jest niezależnym, niekorzystnym czynnikiem rokowniczym u chorych na raka gruczołu krokowego, a znaczenie prognostyczne pozostałych defektów HRR nie zostało jeszcze do końca poznane [41].

Jednoczesne upośledzenie rekombinacji homologicznej oraz procesów naprawy jednoniciowych pęknięć DNA poprzez wycinanie zasady nukleinowej (BER, *base excision repair*) prowadzi do postępującej degradacji DNA i śmierci komórki. Stymulacja aktywności mechanizmów BER, jest jedną z funkcji PARP. Fizjologicznie PARP przyłącza się do miejsca jednoniciowego uszkodzenia DNA i pośredniczy w przyłączeniu w to miejsce kompleksu enzymów naprawczych. Następnie, podczas samego procesu naprawy, PARP musi odłączyć się od DNA. Inhibitory PARP (PARPi, *PARP inhibitors*), nie tylko upośledzają rekrutację wolnego kompleksu naprawczego, ale też stabilizują wiązanie PARP z DNA. Ponieważ stabilny kompleks PARP-DNA stanowi przeszkodę dla kompleksu polimerazy DNA, PARPi nie tylko uniemożliwiają naprawę uszkodzenia w mechanizmie BER, ale również replikację. W komórce z prawidłowo funkcjonującymi pozostałymi mechanizmami naprawczymi, taki rejon zostanie w całości wycięty, a powstałe w ten sposób dwuniciowe pęknięcie, będzie naprawione poprzez zsyntetyzowanie brakującego fragmentu na wzór tego samego rejonu chromatydy siostrzanej (rekombinacja homologiczna). W komórkach z defektem HRR PARPi powodują trwałe, letalne uszkodzenie genomu.

Podczas kongresu ESMO 2018 Abida i wsp. [42, 43] zaprezentowali wstępne wyniki jednoramiennego badania II fazy TRITON-2, w którym oceniano aktywność PARPi — rukaparybu w opornym na wiele linii leczenia przerzutowym raku gruczołu krokowego, z obecnością mutacji inaktywujących w genach *BRCA1*, *BRCA2* lub

ATM. Do badania rekrutowano chorych na mCRPC, którzy otrzymali wcześniej 1 linię chemioterapii opartej na docetakselu oraz I i II linii terapii antyandrogenami nowej generacji. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi był odsetek ORR — radiologicznych i PSA.

Wśród 25 chorych z mutacjami *BRCA* aż 11 (44%) osiągnęło częściową odpowiedź, a kolejnych 9 (36%) — stabilizację choroby. W liczącej 5 chorych grupie z mutacją *ATM* nie obserwowano odpowiedzi obiektywnych, ale 4 chorych (80%) osiągnęło stabilizację. Profil bezpieczeństwa był przewidywalny, a 15,3% chorych doświadczyło ciężkiej anemii. Częstość występowania innych, poważnych działań niepożądanych wynosiła mniej niż 5%. Na podstawie wyników badania TRITON-2 rukaparyb uzyskał rejestrację FDA.

W kwietniu 2020 roku Bono i wsp. [44] opublikowali w NEJM wyniki badania III fazy o akronimie PROFOUND. Do badania rekrutowano chorych na mCRPC po niepowodzeniu terapii hormonalnej opartej na abirateronie lub enzalutamidzie. Dopuszczalna była również wcześniejsza chemioterapia docetakselem. Kryterium włączenia była obecność w komórkach guza co najmniej jednej mutacji genów HRR: *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BRIP1*, *BARD1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L*. Defekt w genach HRR zidentyfikowany u 778 chorych (28% zbadanych), z czego 387 spełniło kryteria włączenia. Chorzy włączani byli do dwóch kohort: A — 245 chorych z mutacjami w zakresie *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*; B — 142 chorych z zaburzeniami innymi niż powyższe. Chorzy w obu kohortach byli poddani randomizacji w stosunku 2:1 do grupy przyjmującej olaparyb (300 mg bid) lub grupy poddanych terapii nowym antyandrogenem: abirateronem (1000 mg/d.) lub enzalutamidem (160 mg/d.). Pierwszorzędownym punktem końcowym był rPFS w kohorcie A. Do drugorzędowych punktów końcowych należały: OS, odsetki odpowiedzi obrazowych, odpowiedzi biochemicznych i cytometrycznych (definiowanych jako spadek liczby krążących komórek nowotworowych $\geq 5/7,5$ ml na $< 5/7,5$ ml).

Badanie osiągnęło pierwszorzędowny punkt końcowy. W kohorcie A mediana rPFS istotnie różniła się na korzyść olaparybu: 7,4 miesiąca *versus* 3,6 miesiąca (HR = 0,34; 95% CI, 0,25–0,47; $p < 0,001$), w całej badanej populacji różnica w medianach rPFS była mniejsza, lecz nadal istotna: 5,8 miesiąca *vs.* 3,5 miesiąca (HR = 0,49; 95% CI; 0,38–0,63; $p < 0,001$). Zastosowanie olaparybu wiązało się z istotnym wzrostem ORR w kohorcie A: 33% *vs.* 2% (OR 20,86; 95% CI, 4,18–379,18; $p < 0,001$) oraz w ogólnej populacji: 22% *vs.* 4% (OR 5,93; 95% CI; 2,01–25,4). W częściowej analizie (dla dojrzałości danych ok. 40%) mediany OS wynosiły w kohorcie A: 18,5 miesiąca *vs.* 15,1 miesiąca (HR = 0,64; 95% CI, 0,43–0,97; $p = 0,02$), a w całej populacji 17,5 miesiąca *vs.* 14,3 miesiąca (HR = 0,67; 95% CI; 0,49–0,93).

Znamienne różnice w zakresie OS obserwowano, mimo że około 80% chorych z ramienia kontrolnego otrzymało olaparyb po wystąpieniu progresji. Działania niepożądane występowały częściej w ramieniu otrzymującym PARPi: w stopniu nasilenia G1-4 u 95% i 88%, a w stopniu ≥ 3 51% vs. 38%, odpowiednio w ramieniu z PARPi i placebo. W ramieniu aktywnym najczęściej występowały anemia, nudności oraz zmęczenie/astenia, a w ramieniu komparatora zmęczenie/astenia. W każdym z ramion wystąpił pojedynczy zgon spowodowany działaniami niepożądanymi. Na podstawie wyników badania PROFOUND olaparyb zyskał rejestrację FDA i EMA w leczeniu chorych na mCRPC po niepowodzeniu nowoczesnej hormonoterapii. W USA lek jest stosowany u chorych z germinalnymi lub somatycznymi mutacjami w obrębie genów HRR, a w Europie tylko u chorych z germinalnymi lub somatycznymi mutacjami w genach *BRCA1* lub 2.

W przypadku pozostałych PARPi: niraparybu i talazoparybu odnotowano obiecującą aktywność w populacji dHRR — z defektem HRR (*deficientHRR*) w badaniach II fazy i są obecnie oceniane w badaniach z randomizacją [45].

Podsumowanie

Leczenie systemowe ewoluje w kierunku strategii coraz bardziej selektywnych wobec tkanki nowotworu i jednocześnie coraz bardziej spersonalizowanych. Lepsze zrozumienie mechanizmów odpowiedzialnych za karcynogenezę raka gruczołu krokowego poskutkowało niespotykanym wcześniej tempem pojawiania się nowych opcji terapeutycznych w ostatnich dwóch dekadach. Niezawodność blokowania sygnalizacji związanej z AR, oferowana przez nowe cząsteczki, spowodowała mierzone w latach przedłużenie okresu, w którym można oferować chorym aktywne terapie niewpływające niekorzystnie na jakość życia. Rozwój medycyny nuklearnej dostarczył czułych radioznaczników, jak również terapeutycznych izotopów wydłużających czas przeżycia całkowitego. Badania nad rolą HRR pozwoliły chorym na kolejne rodzaje nowotworów skorzystać z aktywności PARPi.

Wciąż nie brakuje jednak wyzwań. Stosowanie antyandrogenów nowej generacji jest związane z częstszym występowaniem raków całkowicie niezależnych od sygnalizacji androgenowej, wykazujących cechy drobnokomórkowe czy neuroendokrynne. Rośnie też liczba przypadków raka u stosunkowo młodych chorych, którzy potrzebują zdecydowanie bardziej agresywnych i długodziałających strategii terapeutycznych. Koszty nowych terapii nadwyrężają budżety systemów opieki zdrowotnej. Sama personalizacja leczenia sprzyja zaś atomizacji algorytmów terapeutycznych, utrudnia kwalifikację do badań klinicznych, wymuszając coraz węższą podspecjalizację

i większe nakłady czasu spędzonego na kształceniu ustawicznym. U progu trzeciej dekady XXI wieku zaistnieje potrzeba przezwyciężenia tych problemów.

Konflikt interesów

Paweł Potocki otrzymywał honoraria i granty podrózne od firm Astellas, Astra Zeneca, Bayer, Janssen, MSD, Merck, Roche.

Piotr Wysocki otrzymywał honoraria, granty podrózne i finansowanie badań od firm Astellas, Astra Zeneca, Janssen, Ipsen, Roche, Sanofi, Bayer.

Piśmiennictwo:

- Adams J. The case of scirrhus of the prostate gland with corresponding affliction of the lymphatic glands in the lumbar region and in the pelvis. *Lancet*. 1853; 1(1): 393.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68(6): 394–424, doi: [10.3322/caac.21492](https://doi.org/10.3322/caac.21492), indexed in Pubmed: [30207593](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30207593/).
- White JW. II. The Present Position of the Surgery of the Hypertrophied Prostate. *Ann Surg*. 1893; 18(2): 152–188, doi: [10.1097/0000658-189307000-00020](https://doi.org/10.1097/0000658-189307000-00020), indexed in Pubmed: [17859954](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17859954/).
- Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *CA Cancer J Clin*. 1972; 22(4): 232–240, doi: [10.3322/canjclin.22.4.232](https://doi.org/10.3322/canjclin.22.4.232), indexed in Pubmed: [4625049](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4625049/).
- Mainwaring WI. A soluble androgen receptor in the cytoplasm of the male mastomys prostate. *Urol Res*. 1978; 6(1): 29–33, doi: [10.1007/BF00257079](https://doi.org/10.1007/BF00257079), indexed in Pubmed: [644728](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/644728/).
- Schally AV, Kastin AJ, Arimura A. Hypothalamic follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH)-regulating hormone: structure, physiology, and clinical studies. *Fertil Steril*. 1971; 22(11): 703–721.
- Messner EA, Steele TM, Tsamouri MM, et al. The androgen receptor in prostate cancer: Effect of structure, ligands and spliced variants on therapy. *Biomedicines*. 2020; 8(10), doi: [10.3390/biomedicines8100422](https://doi.org/10.3390/biomedicines8100422), indexed in Pubmed: [33076388](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33076388/).
- Thadani-Mulero M, Nanus DM, Giannakakou P. Androgen receptor on the move: boarding the microtubule expressway to the nucleus. *Cancer Res*. 2012; 72(18): 4611–4615, doi: [10.1158/0008-5472.CAN-12-0783](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-0783), indexed in Pubmed: [22987486](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22987486/).
- Seruga B, Ocana A, Tannock IF. Drug resistance in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011; 8(1): 12–23, doi: [10.1038/nrclinonc.2010.136](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2010.136), indexed in Pubmed: [20859283](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20859283/).
- Ringel I, Horwitz SB. Studies with RP 56976 (taxotere): a semisynthetic analogue of taxol. *J Natl Cancer Inst*. 1991; 83(4): 288–291, doi: [10.1093/jnci/83.4.288](https://doi.org/10.1093/jnci/83.4.288), indexed in Pubmed: [1671606](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1671606/).
- Bai S, Zhang BY, Dong Y. Impact of taxanes on androgen receptor signaling. *Asian J Androl*. 2019; 21(3): 249–252, doi: [10.4103/aja.aja_37_18](https://doi.org/10.4103/aja.aja_37_18), indexed in Pubmed: [29900882](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29900882/).
- Tannock I, Wit Rde, Berry W, et al. Docetaxel plus prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2004; 351(15): 1502–1512, doi: [10.1056/nejmoa040720](https://doi.org/10.1056/nejmoa040720).
- Berthold DR, Pond GR, Soban F, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol*. 2008; 26(2): 242–245, doi: [10.1200/JCO.2007.12.4008](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.4008), indexed in Pubmed: [18182665](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18182665/).
- Mita AC, Denis LJ, Rowinsky EK, et al. Phase I and pharmacokinetic study of XRP6258 (RPR 116258A), a novel taxane, administered as a 1-hour infusion every 3 weeks in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2009; 15(2): 723–730, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-08-0596](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-0596), indexed in Pubmed: [19147780](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19147780/).
- Bono Jde, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *The Lancet*. 2010; 376(9747): 1147–1154, doi: [10.1016/s0140-6736\(10\)61389-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)61389-x).

16. de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, et al. CARD Investigators. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381(26): 2506–2518, doi: [10.1056/NEJMoa1911206](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911206), indexed in Pubmed: [31566937](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31566937/).
17. Cabazitaxel versus the switch to alternative ar-targeted agent (enzalutamide or abiraterone) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients previously treated with docetaxel and who rapidly failed a prior ar-targeted agent (CARD), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02485691> (26.01.2021).
18. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013; 368: 138–148, doi: [10.1056/NEJMoa1209096](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209096).
19. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al., "Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): Final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015; 16 (2): 152–160P. doi: [10.1016/S1470-2045\(14\)71205-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71205-7).
20. Fizazi K, Scher H, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *The Lancet Oncology.* 2012; 13(10): 983–992, doi: [10.1016/S1470-2045\(12\)70379-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70379-0).
21. Ryan C, Smith MR, Fizazi K, et al. Final Overall survival analysis of COU-AA-302, a randomized phase 3 study of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy. *ESMO 2014*; Abstract 7530 (oral presentation).
22. Attard G, Borre M, Gurney H, et al. PLATO collaborators. Abiraterone alone or in combination with enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer with rising prostate-specific antigen during enzalutamide treatment. *J Clin Oncol.* 2018; 36(25): 2639–2646, doi: [10.1200/JCO.2018.77.9827](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.77.9827), indexed in Pubmed: [30028657](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30028657/).
23. Morris M, Heller G, Bryce A, et al. Alliance A031201: A phase III trial of enzalutamide (ENZ) versus enzalutamide, abiraterone, and prednisone (ENZ/AAP) for metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). *Journal of Clinical Oncology.* 2019; 37(15_suppl): 5008–5008, doi: [10.1200/jco.2019.37.15_suppl.5008](https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.15_suppl.5008).
24. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012; 367(13): 1187–1197, doi: [10.1056/NEJMoa1207506](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1207506), indexed in Pubmed: [22894553](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22894553/).
25. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. PREVAIL Investigators. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014; 371(5): 424–433, doi: [10.1056/NEJMoa1405095](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1405095), indexed in Pubmed: [24881730](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24881730/).
26. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, et al. Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: extended analysis of the phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol.* 2017; 71(2): 151–154, doi: [10.1016/j.eururo.2016.07.032](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.07.032), indexed in Pubmed: [27477525](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27477525/).
27. Smith MR, Antonarakis ES, Ryan CJ, et al. Phase 2 Study of the Safety and Antitumor Activity of Apalutamide (ARN-509), a potent androgen receptor antagonist, in the high-risk nonmetastatic castration-resistant prostate cancer cohort. *Eur Urol.* 2016; 70(6): 963–970, doi: [10.1016/j.eururo.2016.04.023](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.04.023), indexed in Pubmed: [27160947](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27160947/).
28. Fizazi K, Massard C, Bono P, et al. Safety and Antitumor Activity of ODM-201 (BAY-1841788) in Castration-resistant, CYP17 inhibitor-naïve prostate cancer: results from extended follow-up of the ARADES Trial. *Eur Urol Focus.* 2017; 3(6): 606–614, doi: [10.1016/j.euf.2017.01.010](https://doi.org/10.1016/j.euf.2017.01.010), indexed in Pubmed: [28753849](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28753849/).
29. Sgouros G, Hobbs R, Josefsson A. Dosimetry and radiobiology of alpha-particle emitting radionuclides. *Curr Radiopharm.* 2018; 11(3): 209–214, doi: [10.2174/1874471011666180426130058](https://doi.org/10.2174/1874471011666180426130058), indexed in Pubmed: [29697036](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29697036/).
30. Godlewski T. A new radio-active product from actinium. *Nature.* 1905; 71(1839): 294–295, doi: [10.1038/071294b0](https://doi.org/10.1038/071294b0).
31. Morris MJ, Corey E, Guise TA, et al. Radium-223 mechanism of action: implications for use in treatment combinations. *Nat Rev Urol.* 2019; 16(12): 745–756, doi: [10.1038/s41585-019-0251-x](https://doi.org/10.1038/s41585-019-0251-x), indexed in Pubmed: [31712765](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31712765/).
32. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013; 369(3): 213–223, doi: [10.1056/NEJMoa1213755](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1213755), indexed in Pubmed: [23863050](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23863050/).
33. Parker CC, Coleman RE, Sartor O, et al. Three-year safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases from Phase 3 Randomized Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer Trial. *Eur Urol.* 2018; 73(3): 427–435, doi: [10.1016/j.eururo.2017.06.021](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.06.021), indexed in Pubmed: [28705540](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28705540/).
34. Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24(19): 3089–3094, doi: [10.1200/JCO.2005.04.5252](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.5252), indexed in Pubmed: [16809734](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16809734/).
35. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010; 363(5): 411–422, doi: [10.1056/NEJMoa1001294](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001294), indexed in Pubmed: [20818862](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20818862/).
36. Beer TM, Kwon ED, Drake CG, et al. Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Ipilimumab Versus Placebo in Asymptomatic or Minimally Symptomatic Patients With Metastatic Chemotherapy-Naïve Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2017; 35(1): 40–47, doi: [10.1200/JCO.2016.69.1584](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.1584), indexed in Pubmed: [28034081](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28034081/).
37. Kwon ED, Drake CG, Scher HI. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(7): 700–712, doi: [10.1016/S1470-2045\(14\)70189-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70189-5).
38. Antonarakis E, Piulats J, Gross-Goupil M, et al. Pembrolizumab for treatment-refractory metastatic castration-resistant prostate cancer: multicohort, open-label phase II KEYNOTE-199 Study. *J Clin Oncol.* 2020; 38(5): 395–405, doi: [10.1200/jco.19.01638](https://doi.org/10.1200/jco.19.01638).
39. Bergerot P, Lamb P, Wang E, et al. Cabozantinib in combination with immunotherapy for advanced renal cell carcinoma and urothelial carcinoma: rationale and clinical evidence. *Mol Cancer Ther.* 2019; 18(12): 2185–2193, doi: [10.1158/1535-7163.MCT-18-1399](https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-18-1399), indexed in Pubmed: [31792125](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31792125/).
40. Agarwal N, Loriot Y, McGregor B, et al. Cabozantinib in combination with atezolizumab in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: Results of cohort 6 of the COSMIC-021 study. *J Clin Oncol.* 2020; 38(15_suppl): 5564–5564, doi: [10.1200/jco.2020.38.15_suppl.5564](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.5564).
41. Armenia J, Wankowicz SAM, Liu D, et al. PCF/SU2C International Prostate Cancer Dream Team. The long tail of oncogenic drivers in prostate cancer. *Nat Genet.* 2018; 50(5): 645–651, doi: [10.1038/s41588-018-0078-z](https://doi.org/10.1038/s41588-018-0078-z), indexed in Pubmed: [29610475](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29610475/).
42. Abida W, Bryce AH, Vogelzang NJ, et al. 793PDPreliminary results from TRITON2: A phase II study of rucaparib in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) associated with homologous recombination repair (HRR) gene alterations. *Ann. Oncol.*, 2018; 29 (suppl_8): 2018P. doi: [10.1093/annonc/mdy284.002](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy284.002).
43. Abida W, Patnaik A, Campbell D, et al. Rucaparib in men with metastatic castration-resistant prostate cancer harboring a BRCA1 or BRCA2 gene alteration abstract. 2020; 2P. doi: [10.1200/JCO.20.01035](https://doi.org/10.1200/JCO.20.01035).
44. Bono Jde, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2020; 382(22): 2091–2102, doi: [10.1056/nejmoa1911440](https://doi.org/10.1056/nejmoa1911440).
45. Smith M, Sandhu S, Kelly W, et al. Phase II study of niraparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and biallelic DNA-repair gene defects (DRD): Preliminary results of GALAHAD. *J Clin Oncol.* 2019; 37(7_suppl): 202–202, doi: [10.1200/jco.2019.37.7_suppl.202](https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.7_suppl.202).

Agnieszka Jagiełło-Gruszfeld, Aleksandra Konieczna, Roman Dubiański, Zbigniew Nowecki

Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

Inhibitory kinaz 4/6 zależnych od cyklin — podobieństwa i różnice

Cyclin-dependent 4/6 kinase inhibitors — similarities and differences

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Agnieszka Jagiełło-Gruszfeld
Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii
Rekonstrukcyjnej
Narodowy Instytut Onkologii
im. Marii Skłodowskiej-Curie
— Państwowy Instytut Badawczy
ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa
e-mail: agnieszka.jagiello-gruszfeld@pib-nio.pl

STRESZCZENIE

Leczenie hormonozależnego HER2-ujemnego raka piersi ewoluje w zależności od ciągłego poznawania mechanizmów regulujących w komórkach rakowych rozwój hormonooporności. Aktualnie opcje terapeutyczne w zaawansowanym ER-dodatnim HER-2 ujemnym raku piersi są dość szerokie i umożliwiają długoletnie przeżycia z zachowaniem dobrej jakości życia. Dotychczasowym standardem była hormonoterapia w monoterapii. Przełomowym odkryciem okazały się inhibitory kinaz zależnych od cyklin, które weszły do leczenia standardowego i zmieniły praktykę kliniczną w I linii leczenia przerzutowego raka piersi. Po pozytywnych wynikach badań w zakresie czasu całkowitego przeżycia i czasu wolnego od progresji w przerzutowym raku piersi, rozpoczęto badania nad skutecznością inhibitorów w różnych podtypach raka piersi oraz w leczeniu neo- bądź adjuwantowym w konfiguracjach z dotychczas znanym leczeniem. W niniejszej pracy omówiono badania kliniczne, które przyczyniły się do rejestracji inhibitorów CDK 4/6. Porównano także poszczególne inhibitory pod kątem wyników skuteczności stosowanej terapii oraz możliwej toksyczności leczenia. Omówiono także profil bezpieczeństwa leczenia szczególnej grupy chorych jaką są osoby starsze.

Słowa kluczowe: rak piersi, inhibitory CDK4/6, hormonoterapia

ABSTRACT

Treatment of hormone dependent HER2 negative breast cancer evolves depending on the continuous understanding of the mechanisms regulating the development of hormone resistance in cancer cells. Currently, the therapeutic options in advanced ER-positive HER-2 negative breast cancer are quite broad and allow long-term survival with a good quality of life. Hormone therapy in monotherapy was the standard so far. The breakthrough discovery was cyclin-dependent kinase inhibitors, which entered standard therapy and changed the clinical practice in the first line of treatment of metastatic breast cancer. After positive results of studies in terms of overall survival and progression-free time in metastatic breast cancer, studies on the effectiveness of inhibitors in different types of breast cancer and in neo- or adjuvant treatment in configurations with the known treatment were initiated. This paper discusses the clinical trials that have contributed to the registration of CDK 4/6 inhibitors. The individual inhibitors were also compared in terms of treatment efficacy results. The safety profile of the treatment of a special group of patients, such as the elderly, was also discussed.

Key words: breast cancer, CDK4/6 inhibitors, hormone therapy

Copyright © 2021 Via Medica

ISSN 2450–1646

e-ISSN 2450–6567

Onkol Prakt Klin Edu 2022; 8, 3: 178–187

Wprowadzenie

Rak piersi jest rozpoznawany u około 2,1 miliona kobiet na świecie w ciągu roku [1]. Najczęściej dotyczy kobiet w okresie okołomenopauzalnym i pomenopau-

zalnym, a w ponad połowie przypadków wykrywa się go u osób między 50. i 69. rokiem życia [2]. Zdecydowana większość raków piersi (ok. 70%) jest hormonozależna, co wiąże się z uzależnieniem proliferacji komórek nowotworu od aktywacji receptora estrogenowego [3].

Sekwencyjne leczenie hormonalne jest uważane za podstawową metodę postępowania u chorych na hormonozależnego raka piersi, co dotyczy kobiet przed i po menopauzie, z wyjątkiem sytuacji z maszynymi i zagrażającymi życiu przerzutami w narządach mięszkowych [4–7]. Wyniki badań z randomizacją opublikowane w ostatnich latach wskazują, że wprowadzenie do powszechnego stosowania inhibitorów kinaz 4 i 6 zależnych od cyklin (CDK4/6, *cyclin-dependent kinases 4/6*) przyczyniło się do istotnego postępu w leczeniu chorych z rozpoznaniem hormonozależnego i HER-2-ujemnego raka piersi w stadium uogólnienia [7]. Do zastosowania w pierwszej lub drugiej linii paliatywnego leczenia można użyć trzech różnych inhibitorów CDK4/6 — do wymienionej grupy leków należą palbocyklib, rybocyklib oraz abemacyklib. Mechanizm działania wymienionych leków jest zasadniczo podobny, jednak można dostrzec między nimi wyraźne różnice [8, 9].

Aktualne wytyczne nie precyzują jednoznacznie sekwencji leczenia hormonalnego, choć preferują zastosowanie inhibitorów CDK4/6 w pierwszej linii leczenia uogólnionego raka piersi ze względu na wpływ na wydłużenie mediany całkowitego przeżycia (tylko w przypadku rybocyklibu i abemacyklibu) [7]. Nie ma również wytycznych na temat wybierania jednego z dostępnych leków omawianej grupy. Zaleca się, aby brać pod uwagę wcześniejsze leczenie oraz unikać eskalowania działań niepożądanych [4–7].

Mechanizm działania i właściwości farmakokinetyczne CDK4/6

Palbocyklib, rybocyklib oraz abemacyklib to doustne i wysoce selektywne inhibitory kinaz serynowo-treoninowych z rodziny CDK, które regulują postęp cyklu komórkowego.

Fizjologicznie podziały komórek są regulowane przez liczne sygnały indukujące mitozę oraz sygnały hamujące wzrost i podziały. Cykl komórkowy kontrolują złożone mechanizmy, które warunkują wykrywanie i naprawę DNA oraz uporządkowany, sekwencyjny przebieg tego procesu. Przejście komórki z fazy G1 (pierwsza faza podziału) do fazy S (syntezy DNA) wymaga przekroczenia punktu restrykcyjnego, który jest ściśle regulowany przez białko supresorowe retinoblastoma (RB). Większość komórek raka piersi zachowuje funkcjonalne białko RB i wówczas do postępu cyklu komórkowego konieczna jest fosforylacja RB za pomocą szlaku CDK4/6-cykлина D [8].

Wyniki badań *in vitro*, przeprowadzonych na liniach komórkowych z receptorem estrogenowym (MCF-7 i T47-D), wykazały, że inhibitory CDK4/6 ogra-

niczają proliferację i indukują zatrzymanie cyklu komórkowego, co uzasadniło rozwój badań klinicznych [9].

W hormonozależnym raku piersi szlak zależny od receptora estrogenowego nasila ekspresję genu kodującego cyklinę D. Inhibitory CDK4/6 poprzez blokadę aktywności kinazy CDK4/6 uniemożliwiają fosforylację białka RB i uwolnienie czynnika E2F, co skutkuje zatrzymaniem cyklu komórkowego w fazie G1, wstrzymaniem podziałów i wzrostu nowotworu [8]. W badaniach przedklinicznych udowodniono ponadto, że abemacyklib dodatkowo powoduje apoptozę komórek [10].

Profile farmakokinetyczne omawianych leków są bardzo podobne — wszystkie szybko się wchłaniają, następnie są metabolizowane głównie przez cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) [11, 12]. Dlatego nie zaleca się stosowania jednocześnie inhibitorów CDK4/6 i silnych inhibitorów CYP3A4. Trwają badania kliniczne nad wpływem na metabolizm inhibitorów CDK4/6 umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 (np. erytromycyny) [13].

Udowodniono, że istnieją różnice między populacją azjatycką i innymi w częstości występowania neutropenii (szczególnie w stopniu 3.) podczas leczenia palbocyklibem, co może wynikać z genetycznie uwarunkowanych predyspozycji do odmiennego metabolizmu leku [14, 15].

Tylko w przypadku abemacyklibu wyniki badań przedklinicznych wykazały wysycenie wchłaniania leku, co wpłynęło na zastosowanie preparatu w schemacie dawkowania 2 razy dziennie w celu poprawy wchłaniania tego preparatu [12, 13]. W badaniach przedklinicznych wykazano również, że ciągłe podawanie abemacyklibu jest bardziej skuteczne w procesie oddziaływania na komórki nowotworowe w porównaniu z dawkowaniem przerywanym [12, 16, 17]. Skuteczność palbocyklibu i rybocyklibu w schematach ciągłego podawania pozostaje nieznana, gdyż konieczne jest zachowanie przerywanego dawkowania (3 tygodnie podawania leków, następnie tydzień przerwy) ze względu na możliwą mielotoksyczność [13].

Wyniki badań przedklinicznych potwierdziły również większą lipofilność abemacyklibu w porównaniu z dwoma pozostałymi inhibitorami CDK4/6, co może sugerować lepszą penetrację wymienionego leku do mózgu [18]. Wykazano zbliżone stężenie abemacyklibu w osoczu i płynie mózgowo-rdzeniowym [19]. W odniesieniu do palbocyklibu i rybocyklibu nie wykazano podobnych zależności [20, 21]. Jednak potencjalna skuteczność inhibitorów CDK4/6 w leczeniu chorych z przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym nadal pozostaje niewyjaśniona i jest uzasadnieniem prowadzonych obecnie badań klinicznych [22].

Informacje na temat właściwości farmakokinetycznych inhibitorów CDK4/6 przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Właściwości farmakokinetyczne palbocyklibu, rybocyklibu i abemacyklibu [13, 23–31]

	Palbocyklib (PD-0332991) Ibrance®	Rybocyklib (LEE011) Kisqali®	Abemacyklib (LY2835219) Verzenio®
Masa cząsteczkowa (g/mol)	447,54	434,55	506,59
Droga podania	Doustna	Doustna	Doustna
Dawka początkowa	125 mg, przez 3 tygodnie, następnie tydzień przerwy	600 mg, przez 3 tygodnie, następnie tydzień przerwy	150 mg 2 × dziennie
Postać leku	Kapsułki 75 mg, 100 mg, 125 mg	Tabletki 200 mg	Tabletki 50 mg, 100 mg, 150 mg
T max (godz.)	6–12	1–4	8
T 1/2 (godz.)	24–34	30–55	17–38
Biodostępność (%)	46	Brak danych	45
Współczynnik kumulacji	2,4 (1,5–4,2)	2,51 (0,97–6,40)	3,2 (CV; 59%)
Wchłanianie — efekt jedzenia	Nie	Nie	Nie
Metabolizm	CYP3A4+SULT2A1	CYP3A4	CYP3A4
Metabolity	Glukuronid palbocyklibu: 1,5%	M13 (N-hydroksylacja): 22% M4 (N-demetylacja): 20% M1 (wtórny glukuronid): 18%	M2 (N-deetylacja): 25% M20 (hydroksylacja): 26% M18 (hydroksy-N-deetylacja): 13%
Wydalenie (%)	Kał: 74 Mocz: 18	Kał: 69 Mocz: 23	Kał: 81 Mocz: 3
Wiek, waga, płeć, rasa, łagodne zaburzenia czynności wątroby/nerek	Bez wpływu	Bez wpływu	Bez wpływu

CV (coefficient of variation) — współczynnik zmienności; T max — czas, po którym otrzymuje się stężenie maksymalne; T 1/2 — czas, po którym stężenie leku zmniejszy się do połowy wartości wyjściowej (tzw. czas półtrwania)

Inhibitory CDK4/6 w leczeniu paliatywnym chorych na hormonozależnego i HER2-ujemnego raka piersi

Palbocyklib

Pierwszym — opublikowanym w 2015 roku — badaniem potwierdzającym skuteczność palbocyklibu było badanie II fazy z randomizacją PALOMA-1. Wzięło w nim udział 165 chorych po menopauzie. Porównano palbocyklib w połączeniu z letrozolem wobec monoterapii letrozolem, które były stosowane w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) wyniosła 20,2 miesiąca vs. 10,2 w grupie kontrolnej [hazard względny (HR, *hazard ratio*) = 0,49; p = 0,0004]. Zaobserwowano także statystycznie nieistotne wydłużenie mediany czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) — mediany wynosiły 37,5 vs. 33,3 miesiąca [32]. Trzeba podkreślić, że było to badanie II fazy, którego wyniki, chociaż bardzo obiecujące, należało potwierdzić w badaniach fazy III.

Wyniki badania fazy III PALOMA-2 opublikowano w 2016 roku. Włączono do niego 666 kobiet po menopauzie, które nie były wcześniej leczone z powodu hormonozależnego raka piersi w stadium uogólnienia. Chore otrzymywały palbocyklib z letrozolem lub letrozol z placebo. Około 30% populacji stanowiły chore z rakiem piersi rozpoznany pierwotnie w stadium uogólnionym. Około 20% chorych w obu ramionach miało stwierdzony nawrót choroby w czasie krótszym niż 12 miesięcy od leczenia radykalnego. Zaobserwowano znamienne statystycznie wydłużenie mediany PFS w ramieniu z palbocyklibem (24,8 vs. 14,5 miesiąca; p < 0,0001). Wykazano także istotną poprawę kontroli dolegliwości bólowych ocenianych przez chore w dodatkowym kwestionariuszu (−0,256 vs. −0,098; p = 0,0183) [33]. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w związku z dodaniem palbocyklibu do letrozolu były: neutropenia (66,4%), leukopenia (24,8%), niedokrwistość (5,4%), zmęczenie (1,8%) i gorączka neutropeniczna (1,8%) [34].

W 2016 roku pojawiły się także wyniki badania III fazy PALOMA-3, w którym porównano fulwestrant stosowany z palbocyklibem lub placebo w populacji 521 chorych na przerzutowego raka piersi po wcześniejszej hormonoterapii wykazujących pierwotną hormono-

oporność. Protokół badania dopuszczał zastosowanie jednej linii chemioterapii paliatywnej przed rozpoczęciem leczenia — 75% chorych przeżyło wcześniej chemioterapię. Również w tym badaniu zaobserwowano wydłużenie mediany PFS w ramieniu z palbocyklibem (9,5 vs. 4,6 miesiąca; $p < 0,0001$). Mutacje PIK3CA i ekspresja receptora estrogenowego nie wpłynęły na wyniki leczenia. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi w badaniu były: neutropenia (62,0%), leukopenia (25,2%), niedokrwistość (2,6%), małopłytkowość (2,3%) i zmęczenie (2,0%). Gorączka neutropeniczna wystąpiła u 0,6% chorych w ramieniu eksperymentalnym. Zaktualizowana analiza OS wykazała statystycznie nieistotne wydłużenie mediany w ramieniu eksperymentalnym (34,9 vs. 28,0; $p = 0,09$) [35, 36].

W związku z tym, że palbocyklib był pierwszym lekiem z tej klasy obecnym na rynku (rejestracja *Food and Drug Administration* w 2015 roku) jest już dostępnych wiele publikacji oceniających wyniki leczenia palbocyklibem w warunkach praktyki klinicznej — tylko 5 dotyczy badań z randomizacją. Populacja objęta w publikacjach jest zróżnicowana, jednak obejmuje ponad 6000 chorych na uogólnionego raka piersi [37] i w związku z tym może stanowić cenne uzupełnienie danych z badań rejestracyjnych produktu.

Rybocyklib

Rybocyklib jest kolejnym wysoce selektywnym inhibitorem CDK 4/6 aktywnym w leczeniu hormonozależnego i HER2-ujemnego raka piersi. Skuteczność leku została potwierdzona w szeregu badań z serii MONALEESA.

Badanie III fazy MONALEESA-2 było pierwszym doświadczeniem, do którego włączano chore z rozpoznaniem hormonozależnego raka piersi z cechą HER2(-), które nie były wcześniej leczone z powodu zaawansowanego nowotworu [38]. Porównano letrozol w połączeniu z placebo lub rybocyklibem. Pierwszorzędownym punktem końcowym był PFS, którego mediana po 26,4 miesiącach obserwacji wyniosła odpowiednio 25,3 miesiąca w ramieniu eksperymentalnym oraz 16 miesięcy w grupie kontrolnej (HR 0,568; $p < 0,001$) [39].

Pierwszym badaniem, do którego włączono chore przed- i okołomenopauzalne z hormonozależnym i HER2-ujemnym zaawansowanym rakiem piersi było badanie III fazy MONALEESA-7 [40]. Rybocyklib stosowano w skojarzeniu z letrozolem i gosereliną, podawaną co 4 tygodnie, lub z tamoksyfenem. Pierwszorzędownym punktem końcowym był PFS, którego mediana wyniosła 23,8 miesiąca w ramieniu przyjmującym rybocyklib i 13 miesięcy w grupie przyjmującej placebo (HR 0,55, $p < 0,0001$). Natomiast po zaktualizowaniu badania po 53,5 miesiącach obserwacji potwierdzono korzyść z dodania rybocyklibu w odniesieniu do OS: 58,7 vs. 48 miesięcy, HR 0,76 (95% CI, 0,61–0,96) [41].

W kolejnym badaniu klinicznym, MONALEESA-3, również III fazy, badano skuteczność połączenia rybocyklibu z fulwestrantem w pierwszej i drugiej linii leczenia chorych na hormonozależnego i HER2-ujemnego raka piersi po menopauzie. Do badania włączano chore z progresją po pierwszej linii leczenia hormonalnego, dotychczas niepoddawane hormonoterapii (prawie 50% populacji badania) [42]. W badaniu także uzyskano znaczące wydłużenie mediany PFS (20,5 vs. 12,8 miesiąca — HR 0,593; $p < 0,001$). Wyniki dotyczące OS uaktualniono po 42 miesiącach obserwacji — szacowane OS, obliczone metodą Kaplana-Meiera, wynosiło 57,8% (zakres 52,0–63,2) w grupie rybocyklibu i 45,9% (36,9–54,5) w grupie placebo. Stwierdzono 28-procentową różnicę we względnym ryzyku zgonu (współczynnik ryzyka zgonu 0,72; zakres 0,57–0,92). Dotychczas mediana OS w całej grupie otrzymującej rybocyklib nie została osiągnięta, a w grupie placebo wyniosła 40 miesięcy. Przeprowadzono również analizę podgrup, które zostały zdefiniowane zgodnie z linią leczenia. Szacowany OS po 42 miesiącach wśród chorych, które otrzymały leczenie pierwszego rzutu, wyniósł 66,9% (zakres 58,7–73,9) w grupie rybocyklibu i 56,3% (zakres, 44,2–66,8) w grupie placebo (współczynnik ryzyka zgonu 0,70; zakres 0,48–1,02). Mediana OS w podgrupie, która otrzymywała leczenie w badaniu klinicznym jako terapię drugiej linii, wynosiła 40,2 miesiąca w grupie rybocyklibu i 32,5 miesiąca w grupie kontrolnej (współczynnik ryzyka zgonu 0,73; zakres 0,53–1,00) [43]. W podgrupie otrzymującej leczenie z rybocyklibem jako pierwszą linię leczenia potwierdzono też znaczącą korzyść w zakresie PFS w porównaniu z grupą leczoną fulwestrantem z placebo (33,6 vs. 19,2 miesiąca; HR 0,546) [43].

Abemacyklib

Abemacyklib to trzeci, doustny, wysoce wybiórczy inhibitor kinazy zależnej od cyklin 4 i 6. W przeciwieństwie do obu pozostałych leków z omawianej grupy wykazuje on znacznie większą aktywność wobec kinazy CDK4 niż wobec kinazy CDK6, co skutkuje odmiennym profilem toksyczności (szczególnie — mniejszy odsetek neutropenii). Prawdopodobnym wytłumaczeniem jest, że aktywność kinazy 6 jest szczególnie wysoka w komórkach macierzystych szpiku i ta w właściwość abemacyklibu powoduje, że neutropenia podczas stosowania leku nie jest częsta i nie ma potrzeby prowadzenia leczenia w sposób przerywany [13].

Skuteczność abemacyklibu w leczeniu zaawansowanego raka piersi została potwierdzona w badaniach III fazy MONARCH-2 i MONARCH-3. W pierwszym z nich porównywano skuteczność abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem *versus* placebo w skojarzeniu z fulwestrantem u 669 przed- i pomenopauzalnych chorych na zaawansowanego raka piersi z cechą hormo-

nozależności oraz ujemnym stanem HER2, w których progresja wystąpiła podczas lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej (pierwsza linia leczenia w przypadku szybkiego nawrotu choroby) lub w trakcie stosowania hormonoterapii paliatywnej pierwszej linii (druga linia hormonoterapii paliatywnej) [44, 45]. Zgodnie z protokołem badania chore nie mogły wcześniej otrzymywać chemioterapii paliatywnej. Należy zwrócić uwagę, że u wszystkich chorych włączonych do tego badania chorobę cechowała hormonooporność (pierwotna lub wtórna) [7]. Abemacyklib stosowany był ostatecznie w dawce dobowej dawce 2×150 mg codziennie, natomiast fulwestrant w dawce 500 mg domięśniowo co 4 tygodnie. Warto wspomnieć, że w badaniu MONARCH-2 początkowo stosowano abemacyklib w dawce 200 mg $2 \times$ dziennie i dopiero po włączeniu do badania około 120 chorych wprowadzono poprawkę do protokołu, która stanowiła o zmniejszeniu dawki do 2×150 mg, co znacząco zmniejszyło występowania działań niepożądanych (szczególnie biegunek). Gorączka neutropeniczna wystąpiła jedynie u 4 chorych. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był PFS — mediana w ramieniu eksperymentalnym wyniosła 16,4 miesiąca, natomiast w ramieniu kontrolnym 9,3 (HR 0,553; zakres 0,449–0,681; $p = 0,001$). Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) wyniósł 48% w ramieniu z abemacyklibem i 21% w ramieniu z placebo ($p < 0,001$). W grupie chorych, u których stwierdzano zmiany mierzalne zgodnie z definicją RECIST 1.1 [46], ORR był jeszcze wyższy i wyniósł 61%. Wynik badania MONARCH-2 wykazał także, że skojarzone leczenie abemacyklibem z fulwestrantem statystycznie znamienne wydłuża OS — mediana wyniosła 46,7 miesiąca w ramieniu z abemacyklibem i 37,3 miesiąca w ramieniu kontrolnym (HR 0,757; zakres 0,606–0,945; $p = 0,01$). Poprawa OS była widoczna we wszystkich podgrupach. Większą korzyść z leczenia abemacyklibem obserwowano u chorych z przerzutami do narządów mięszkowych (HR 0,675) i z pierwotną opornością na wcześniejszą hormonoterapię (HR 0,686). Czas przeżycia bez konieczności zastosowania chemioterapii również uległ istotnej statystycznie poprawie przy leczeniu abemacyklibem (mediany odpowiednio: 25,5 mies. vs. 18,2 mies.) [47, 48]

Ostatnio ukazały się długo oczekiwane wyniki podsumowujące jakość życia chorych przyjmujących abemacyklib w badaniu MONARCH-2 [50]. Wykazano, że jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (HRQoL, *health-related quality of life*) była utrzymana od początku leczenia i podobna między obu ramionami badania. Zaobserwowano natomiast u chorych przyjmujących abemacyklib wydłużenie o 4,9 miesiąca momentu wystąpienia zwiększenia dolegliwości bólowych. W przypadku czasu do trwałego pogorszenia (TTSD, *time to sustained deterioration*) odnotowano lepsze wyniki dla abemacy-

klibu niż placebo w zakresie czynników określających funkcjonowanie społeczne i funkcje poznawcze oraz dla większości objawów. Jedynie w przypadku biegunki wykazano wyższość ramienia z placebo w zakresie TTSD, dotyczyło to jednak tylko pierwszych tygodni leczenia i nie miało wpływu na ogólny stan zdrowia [49].

Skuteczność abemacyklibu w połączeniu z hormonoterapią inhibitorem aromatazy (letrozol lub anastrozol) w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka piersi hormonozależnego i z cechą HER2(-) została potwierdzona w badaniu MONARCH-3 [23, 50, 51]. Wzięły w nim udział 493 chore. Głównym punktem końcowym był PFS. W leczeniu pierwszej linii PFS był znacząco wydłużony w przypadku skojarzenia abemacyklibu z hormonoterapią (HR 0,54; zakres 0,41–0,72; $p = 0,000021$). Do czasu publikacji wyników nie osiągnięto mediany PFS w grupie badanej (w grupie z placebo — 14,7 mies.). Wskaźnik ORR chorych z mierzalną chorobą wynosił 59% z grupie z abemacyklibem i 44% w grupie z placebo ($p = 0,004$). Najczęściej występującym działaniem niepożądanym była biegunka (81,3%; głównie w stopniu 1. — 44,6%). Z powikłań w stopniach 3. i 4. zaobserwowano również neutropenię, która wystąpiła u 21,1% chorych w ramieniu z abemacyklibem oraz u 1,2% otrzymujących placebo. Nie są jeszcze znane dane dotyczące wpływu abemacyklibu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy na OS. W 2020 roku przedstawiono zaktualizowane wyniki badań w badaniu MONARCH-3 po kolejnych 12 miesiącach obserwacji. Mediana PFS dla ramienia eksperymentalnego wyniosła 28,18 miesiąca, natomiast w ramieniu z placebo osiągnęła 14,76 miesiąca ($p = 0,000002$). Wskaźnik ORR w ramieniu z abemacyklibem wyniósł 61%, a w ramieniu kontrolnym osiągnął 45,5% ($p = 0,003$) [50, 52]. Statystycznie znamienne wydłużenie PFS zaobserwowano we wszystkich grupach rokowniczych [w tym — o gorszym rokowaniu, a więc u chorych z przerzutami w wątrobie, z rakami o dużej złośliwości i brakiem ekspresji receptora progesteronowego, oraz z gorszym stanem sprawności i u osób z przerwą w leczeniu (TFI, *treatment-free interval*) krótszym niż 36 mies.]. Stosowanie abemacyklibu z hormonoterapią jest skuteczną opcją terapeutyczną we wszystkich podgrupach zaawansowanego raka piersi, co zostało potwierdzone również podczas kongresu *American Association of Cancer Research (AACR)* w 2020 roku — w badaniu MONARCH-2 i MONARCH-3 chore z mniej korzystnymi czynnikami rokowniczymi (wymienionymi wyżej) odnosiły korzyść z leczenia abemacyklibem (niektóre nawet większą niż te chore, które miały rozpoznane raka o mniejszej złośliwości, chorobę uogólnioną ograniczoną jedynie do kości, lepszy stan sprawności i dłuższą przerwę w leczeniu) [53]. W opublikowanej w 2020 roku analizie jakości życia chorych uczestniczących w badaniu MONARCH-3 wykazano, podobnie jak w badaniu MONARCH-2, brak istot-

nych różnic w HRQoL i wyższość ramienia z placebo w zakresie TTSD jedynie w przypadku biegunki [53].

Działania niepożądane inhibitorów CDK4/6

Niezaprzeczalnie inhibitory CDK4/6 mają ogromną wartość kliniczną. Niemniej jednak, w porównaniu z hormonoterapią, toksyczność leczenia skojarzonego jest znacznie większa [13].

Głównymi niepożądanymi działaniami inhibitorów CDK4/6 jest zahamowanie czynności szpiku — w konsekwencji mogą występować neutropenia, niedokrwistość i małopłytkowość. Leczenie inhibitorami CDK4/6 jest również związane z występowaniem objawów wynikających z negatywnego wpływu na układ pokarmowy (toksyczność żołądkowo-jelitowa).

Istnieją znaczące różnice w toksycznościach inhibitorów CDK4/6. Podkreśla się, że mimo różnic, wszystkie inhibitory CDK4/6 wykazały porównywalne wyniki w odniesieniu do jakości życia EORTC QLQ-C30 [49, 54, 55].

Około 40–50% chorych na uogólnionego raka piersi leczonych w badaniach III fazy wymagało zmniejszenia dawki inhibitora CDK4/6 w 1. lub 2. cyklu. Całkowite przerwanie leczenia występowało częściej w przypadku zastosowania abemacyklibu (20%) niż w przypadku palbocyklibu lub rybocyklibu (po ok. 7,5%) [24, 35, 39, 40]. Najczęstszymi przyczynami modyfikacji dawek była mielosupresja w przypadku palbocyklibu i rybocyklibu oraz biegunka w przypadku abemacyklib [13].

Neutropenia w 3. i 4. stopniu nasilenia była najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym podczas leczenia palbocyklibem (66%) i rybocyklibem (60%) oraz drugim w kolejności zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym podczas leczenia abemacyklibem (22%) [13]. Zwykle była obserwowana w pierwszym cyklu leczenia. Mediana czasu od rozpoczęcia leczenia palbocyklibem i rybocyklibem do wystąpienia pierwszego epizodu neutropenii w stopniu 3. lub 4. wynosi 28 dni (12–854) z medianą czasu trwania 7 dni [56]. W przypadku abemacyklibu neutropenia w niektórych przypadkach może występować później [13, 23].

Gorączkę neutropeniczną u chorych otrzymujących inhibitory CDK4/6 obserwowano bardzo rzadko (ok. 2% chorych leczonych rybocyklibem i palbocyklibem oraz u mniej niż 1% otrzymujących abemacyklib) [23, 32, 38].

Biegunka w 3. stopniu była znacznie częściej obserwowana podczas leczenia abemacyklibem (9%) w porównaniu z chorymi otrzymującymi palbocyklib lub rybocyklib (ok. 1%) [13]. Mediana czasu do wystąpienia biegunki od rozpoczęcia leczenia wynosi 6 dni, a medianę czasu jej trwania oceniono na 6–8 dni. Najczęściej biegunki odnotowywano w pierwszym cyklu leczenia abemacyklibem [57]. Odpowiednie postępo-

wanie w przypadku biegunki jest ważne, gdyż dłużej trwająca biegunka może obniżyć skuteczność leczenia abemacyklibem w wyniku uszkodzenia komórek śród-błonka jelit i pogorszenia się stopnia wchłaniania leku [19, 30]. W leczeniu biegunki zaleca się modyfikację diety, nawodnienie oraz loperamid i inne leki przeciwbiegunkowe. W przypadku biegunki w 3. lub 4. stopniu należy rozważyć modyfikację dawki abemacyklibu [25].

Rybocyklib może powodować nieprawidłowości w elektrokardiogramie, które polegają na wydłużeniu odstępu QTcF. Wydłużenie odstępu QTc (śr. 22,9 ms) było głównie obserwowane w pierwszym cyklu rybocyklibu w połączeniu z hormonoterapią. W badaniu MONALEESA-7 wydłużenie odstępu QTcF doprowadziło do przerwania leczenia lub zmniejszenia dawki rybocyklibu u 4% leczonych [40]. Częściej obserwowano wydłużenie QTcF u chorych otrzymujących rybocyklib w połączeniu z tamoksyfenem (16%) niż z inhibitorem aromatazy (7%) [40, 41].

Rybocyklib może również prowadzić do zwiększenia aktywności transaminaz, co jest przyczyną przerwania leczenia o około 1–3% chorych [40, 41].

Chore w zaawansowanym wieku leczone inhibitorami CDK4/6

Chore w zaawansowanym wieku (najczęstsze kryterium > 65 lat) zawsze wymagają bardziej starannej opieki podczas leczenia przeciwnowotworowego głównie ze względu na choroby współwystępujące, które mogą wpływać na wyniki leczenia i silniej wyrażone działania niepożądane w związku z odmienną farmakokinetyką leków lub interakcjami z innymi stosowanymi u nich lekami.

W badaniu PALOMA-1 46% chorych było w wieku zaawansowanym, a w badaniu PALOMA-2 i PALOMA-3 odpowiednio: 39% i 25%. Chore w wieku zaawansowanym odniosły wyraźną korzyść z dołączenia do leczenia palbocyklibu. Zaobserwowano jednak częstsze występowanie niedokrwistości, małopłytkowości, leukopenii i neutropenii. Nie stwierdzono różnic w częstości występowania gorączki neutropenicznej w zależności od grupy wiekowej [58].

W przedstawionej na konferencji *San Antonio Breast Cancer Symposium* (SABCS) w 2019 roku łącznej analizie obu badań III fazy z zastosowaniem abemacyklibu wykazano, że stosowanie leku jest skuteczne we wszystkich grupach wiekowych (również chore po 75. roku życia) [59]. Istotne jest w związku z częstym współwystępowaniem większej liczby chorób towarzyszących u chorych w zaawansowanym wieku, że nie zaobserwowano nowych i istotnych działań niepożądanych oraz nie rekomenduje się potrzeby redukcji dawki abemacyklibu u chorych powyżej 75. roku życia [59].

Podsumowanie

Niedawno opublikowana metaanaliza wykazała, że dodanie do hormonoterapii inhibitorów CDK4/6 w leczeniu chorych na hormonozależnego raka piersi z cechą HER2(-) w stadium uogólnienia znacząco wydłuża PFS (HR 0,54; $p < 0,00001$) i OS (HR 0,77; $p < 0,00001$), niezależnie od rodzaju stosowanej hormonoterapii, linii leczenia i stanu menopauzalnego [60].

W tabelach 2 i 3 wymieniono główne badania, w których oceniano inhibitory CDK4/6 w pierwszej i drugiej linii leczenia. Należy dodać, że badanie MONALEESA-3 było skonstruowane w celu oceny

populacji chorych leczonych w pierwszej i drugiej linii terapii [61].

Obecnie dostępne są publikacje wyników zawierające informacje na temat OS w badaniach klinicznych PALOMA 1, MONARCH-2, PALOMA-3 i MONALEESA-3.

W badaniu PALOMA-1 zaobserwowano wydłużenie całkowitego przeżycia z 34,5 do 37,5 (HR = 0,897; $p = 0,281$) [32]. Należy jednak wziąć pod uwagę, że było to badanie II fazy, obejmujące stosunkowo niewielką grupę chorych i cytowane wyniki należy traktować w kategorii sugestii wymagającej potwierdzenia w badaniu III fazy, czego ostatecznie nie udało się powtórzyć.

Tabela 2. Inhibitory CDK4/6 w pierwszej linii leczenia chorych na uogólnionego raka piersi hormonozależnego z cechą HER2(-) (wyniki badań III fazy)

Badanie kliniczne	Lek hormonalny	Inhibitor CDK4/6	PFS	HR 95% CI p
PALOMA-2	Letrozol	Palbocyklib	14,5 vs. 24,8	0,58 0,46–0,72 $p < 0,001$
MONALEESA-2	Letrozol	Rybocyklib	16 vs. 25,3	0,59 0,41–0,85 $p = 0,002$
MONALEESA-3	Fulwestrant	Rybocyklib	12,8 vs. 20,5	0,593 0,48–0,73 $p = 4,10 \times 10^{-7}$
MONALEESA-7	Niesteroidowy inhibitor aromatazy lub tamoksyfen (+goserelina)	Rybocyklib	13,0 vs. 23,8	0,553 0,441–0,694 $p = 9,83 \times 10^{-8}$
MONARCH-3	Niesteroidowy inhibitor aromatazy	Abemacyklib	14,8 vs. 28	0,54 0,41–0,72 $p = 0,00021$

CDK4/6 (cyclin-dependent kinases 4/6) — kinazy 4 i 6 zależne od cyklin; CI (confidence interval) — przedział ufności; HR (hazard ratio) — hazard względny; PFS (progression-free survival) — czas przeżycia wolnego od progresji

Tabela 3. Inhibitory CDK4/6 w drugiej linii leczenia chorych na uogólnionego raka piersi hormonozależnego z cechą HER2(-) (wyniki badań III fazy)

Badanie kliniczne	Lek hormonalny	Inhibitor CDK4/6	PFS	HR 95% CI p
PALOMA-3	Fulwestrant	Palbocyklib	4,6 vs. 9,5	0,42 0,32–0,56 $p < 0,001$
MONALEESA-3	Fulwestrant	Rybocyklib	12,8 vs. 20,5	0,593 0,48–0,73 $p = 4,10 \times 10^{-7}$
MONARCH-2	Fulwestrant	Abemacyklib	9,3 vs. 16,4	0,553 0,449–0,681 $p < 0,001$

CDK4/6 (cyclin-dependent kinases 4/6) — kinazy 4 i 6 zależne od cyklin; CI (confidence interval) — przedział ufności; HR (hazard ratio) — hazard względny; PFS (progression-free survival) — czas przeżycia wolnego od progresji

Wyniki badań MONALEESA-3, MONALEESA-7 i MONARCH-2 wykazały statystycznie istotne wydłużenie OS w leczeniu drugiej linii oraz u chorych leczonych w pierwszej linii, u których doszło do wczesnego nawrotu choroby. Trzeba tu podkreślić, że w badaniu MONARCH-2 szczególną korzyść z dodania abemacyklibu odniosły chore z wcześniej stwierdzoną hormonoopornością [62].

W opublikowanej w 2020 roku przez Liu i wsp. [63] metaanalizie sieciowej, dotyczącej ścieżek leczenia chorych na hormonozależnego i HER2(-) raka piersi, nie zaobserwowano istotnych różnic statystycznych między wszystkimi inhibitorami CDK4/6 w połączeniu z inhibitorami aromatazy lub fulwestrantem. Podkreślono, że skuteczność fulwestrantu w połączeniu z inhibitorami CDK4/6 była nieco wyższa niż w przypadku inhibitorów aromatazy kojarzonymi z inhibitorami CDK4/6. Ocena OS wykazała, że skuteczność leczenia rybocyklibem lub abemacyklibem była większa niż przy stosowaniu palbocyklibu. Natomiast wyniki dotyczące bezpieczeństwa we wspomnianej publikacji wskazały, że palbocyklib stosowany w połączeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem miał lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z pozostałymi dwoma inhibitorami CDK4/6 [64].

Trwają dyskusje ekspertów na temat grup chorych odnoszących największe korzyści z dołączania inhibitorów CDK4/6 w pierwszej lub drugiej linii leczenia. Z niecierpliwością oczekuje się na wyniki badania o akronimie SONIA, które być może przybliży odpowiedź na to pytanie [13].

Nie rozstrzygnięto również kwestii dotyczących wartości dostępnych obecnie inhibitorów CDK4/6 w odniesieniu do poszczególnych populacji chorych kwalifikowanych do leczenia. Nie można też zapominać, że trwają badania nad nowymi inhibitorami CDK4/6 (lerocyklib i trilacyklib) o nieco innym profilu działań niepożądanych [64, 65].

Niewątpliwie kolejne lata pozwolą lepiej ocenić znaczenie inhibitorów CDK4/6 oraz zracjonalizować ich wykorzystanie w leczeniu raka piersi.

Piśmiennictwo

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(6): 394–424, doi: [10.3322/caac.21492](https://doi.org/10.3322/caac.21492), indexed in Pubmed: 30207593.
- Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://onkologia.org.pl/nawotwory-piersi-kobiet/>.
- Brufsky AM. Long-term management of patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer: Concepts for sequential and combination endocrine-based therapies. *Cancer Treat Rev.* 2017; 59: 22–32, doi: [10.1016/j.ctrv.2017.06.004](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.06.004), indexed in Pubmed: 28719836.
- Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol.* 2018; 29(8): 1634–1657, doi: [10.1093/annonc/mdy192](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy192), indexed in Pubmed: 30032243.
- National Comprehensive Cancer Network. NCC Clinical Practice guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 4.2107. 2017. <https://www.nccn.org/professionals/physiangl/pdf/breast> (18.12.2018).
- Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol.* 2016; 34(25): 3069–3103, doi: [10.1200/JCO.2016.67.1487](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.1487), indexed in Pubmed: 27217461.
- Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020; 31(12): 1623–1649, doi: [10.1016/j.annonc.2020.09.010](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010), indexed in Pubmed: 32979513.
- Scott SC, Lee SS, Abraham J. Mechanisms of therapeutic CDK4/6 inhibition in breast cancer. *Semin Oncol.* 2017; 44(6): 385–394, doi: [10.1053/j.seminoncol.2018.01.006](https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2018.01.006), indexed in Pubmed: 29935900.
- Chan FK, Zhang J, Cheng L, et al. Identification of human and mouse p19, a novel CDK4 and CDK6 inhibitor with homology to p16ink4. *Mol Cell Biol.* 1995; 15(5): 2682–2688, doi: [10.1128/mcb.15.5.2682](https://doi.org/10.1128/mcb.15.5.2682), indexed in Pubmed: 7739548.
- Tamura K. Differences of cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor, palbociclib and abemaciclib, in breast cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2019; 49(11): 993–998, doi: [10.1093/jcco/hyz151](https://doi.org/10.1093/jcco/hyz151), indexed in Pubmed: 31665472.
- Gelbert LM, Cai S, Lin Xi, et al. Preclinical characterization of the CDK4/6 inhibitor LY2835219: in-vivo cell cycle-dependent/independent anti-tumor activities alone/in combination with gemcitabine. *Invest New Drugs.* 2014; 32(5): 825–837, doi: [10.1007/s10637-014-0120-7](https://doi.org/10.1007/s10637-014-0120-7), indexed in Pubmed: 24919854.
- Tate SC, Cai S, Ajamie RT, et al. Semi-mechanistic pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of the antitumor activity of LY2835219, a new cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor, in mice bearing human tumor xenografts. *Clin Cancer Res.* 2014; 20(14): 3763–3774, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-13-2846](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-2846), indexed in Pubmed: 24850847.
- Braal CL, Jongbloed EM, Wiltling SM, et al. Inhibiting CDK4/6 in Breast Cancer with Palbociclib, Ribociclib, and Abemaciclib: Similarities and Differences. *Drugs.* 2020 [Epub ahead of print], doi: [10.1007/s40265-020-01461-2](https://doi.org/10.1007/s40265-020-01461-2), indexed in Pubmed: 33369721.
- van Dyk M, Marshall JC, Soric MJ, et al. Assessment of inter-racial variability in CYP3A4 activity and inducibility among healthy adult males of Caucasian and South Asian ancestries. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018; 74(7): 913–920, doi: [10.1007/s00228-018-2450-4](https://doi.org/10.1007/s00228-018-2450-4), indexed in Pubmed: 29572563.
- Im SA, Mukai H, Park InH, et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in postmenopausal asian women with metastatic breast cancer: results from the phase III, randomized PALOMA-2 study. *J Glob Oncol.* 2019; 5: 1–19, doi: [10.1200/JGO.18.00173](https://doi.org/10.1200/JGO.18.00173), indexed in Pubmed: 31125276.
- Gelbert LM, Cai S, Lin Xi, et al. Preclinical characterization of the CDK4/6 inhibitor LY2835219: in-vivo cell cycle-dependent/independent anti-tumor activities alone/in combination with gemcitabine. *Invest New Drugs.* 2014; 32(5): 825–837, doi: [10.1007/s10637-014-0120-7](https://doi.org/10.1007/s10637-014-0120-7), indexed in Pubmed: 24919854.
- O'Brien N, Conklin D, Beckmann R, et al. Preclinical activity of abemaciclib alone or in combination with antimetabolic and targeted therapies in breast cancer. *Mol Cancer Ther.* 2018; 17(5): 897–907, doi: [10.1158/1535-7163.MCT-17-0290](https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-17-0290), indexed in Pubmed: 29483214.
- Raub TJ, Wishart GN, Kulanthaivel P, et al. Brain exposure of two selective dual CDK4 and CDK6 inhibitors and the antitumor activity of CDK4 and CDK6 inhibition in combination with temozolomide in an intracranial glioblastoma xenograft. *Drug Metab Dispos.* 2015; 43(9): 1360–1371, doi: [10.1124/dmd.114.062745](https://doi.org/10.1124/dmd.114.062745), indexed in Pubmed: 26149830.
- Patnaik A, Rosen LS, Tolane SM, et al. Efficacy and safety of abemaciclib, an inhibitor of CDK4 and CDK6, for patients with breast cancer, nonsmall cell lung cancer, and other solid tumors. *Cancer Discov.* 2016; 6(7): 740–753, doi: [10.1158/2159-8290.CD-16-0095](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-0095), indexed in Pubmed: 27217383.
- de Gooijer MC, Zhang P, Thota N, et al. P-glycoprotein and breast cancer resistance protein restrict the brain penetration of the CDK4/6 inhibitor palbociclib. *Invest New Drugs.* 2015; 33(5): 1012–1019, doi: [10.1007/s10637-015-0266-y](https://doi.org/10.1007/s10637-015-0266-y), indexed in Pubmed: 26123925.
- Martínez-Chávez A, van Hoppe S, Rosing H, et al. P-glycoprotein limits ribociclib brain exposure and CYP3A4 restricts its oral bioavailability. *Mol Pharm.* 2019; 16(9): 3842–3852, doi: [10.1021/acs.molpharmaceut.9b00475](https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.9b00475), indexed in Pubmed: 31329454.
- Chong QY, Kok ZH, Bui NL, et al. A unique CDK4/6 inhibitor: Current and future therapeutic strategies of abemaciclib. *Pharmacol Res.* 2020; 156: 104686, doi: [10.1016/j.phrs.2020.104686](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104686), indexed in Pubmed: 32068118.
- Goetz M, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2017; 35(32): 3638–3646, doi: [10.1200/jco.2017.75.6155](https://doi.org/10.1200/jco.2017.75.6155).

24. Summary of Product Characteristics palbociclib. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/drugs/informationonndrugs/approveddrugs/ucm549978.htm> (15.12.2020).
25. Summary of Product Characteristics abemaciclib. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/drugs/informationonndrugs/approveddrugs/ucm578081.htm> (15.12.2020).
26. Summary of Product Characteristics ribociclib. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/drugs/informationonndrugs/approveddrugs/ucm546438.htm>.
27. Yu Y, Loi CM, Hoffman J, et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling of palbociclib. *J Clin Pharmacol*. 2017; 57(2): 173–184, doi: [10.1002/jcph.792](https://doi.org/10.1002/jcph.792), indexed in Pubmed: [27402157](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27402157/).
28. Chen P, Lee NV, Hu W, et al. Spectrum and degree of CDK drug interactions predicts clinical performance. *Mol Cancer Ther*. 2016; 15(10): 2273–2281, doi: [10.1158/1535-7163.MCT-16-0300](https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-16-0300), indexed in Pubmed: [27496135](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27496135/).
29. Infante JR, Cassier PA, Gerecitano JF, et al. A phase I study of the cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor ribociclib (LEE011) in patients with advanced solid tumors and lymphomas. *Clin Cancer Res*. 2016; 22(23): 5696–5705, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-16-1248](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1248), indexed in Pubmed: [27542767](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27542767/).
30. Tate SC, Sykes AK, Kulanthaivel P, et al. A population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of abemaciclib in a phase I clinical trial in cancer patients. *Clin Pharmacokinet*. 2018; 57(3): 335–344, doi: [10.1007/s40262-017-0559-8](https://doi.org/10.1007/s40262-017-0559-8), indexed in Pubmed: [28540640](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28540640/).
31. Samant TS, Dhuria S, Lu Y, et al. Ribociclib bioavailability is not affected by gastric pH changes or food intake: in silico and clinical evaluations. *Clin Pharmacol Ther*. 2018; 104(2): 374–383, doi: [10.1002/cpt.940](https://doi.org/10.1002/cpt.940), indexed in Pubmed: [29134635](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29134635/).
32. Finn RS, Crown JP, Lang I, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015; 16(1): 25–35, doi: [10.1016/S1470-2045\(14\)71159-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71159-3), indexed in Pubmed: [25524798](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25524798/).
33. Ruigo HS, Diéras V, Gelmon KA, et al. Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: results from the PALOMA-2 trial. *Ann Oncol*. 2018; 29(4): 888–894, doi: [10.1093/annonc/mdy012](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy012), indexed in Pubmed: [29360932](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29360932/).
34. Ruigo HS, Finn RS, Gelmon K, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375(20): 1925–1936, doi: [10.1056/NEJMoa1607303](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607303), indexed in Pubmed: [27959613](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27959613/).
35. Turner NC, Ro J, André F, et al. PALOMA3 Study Group. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373(3): 209–219, doi: [10.1056/NEJMoa1505270](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505270), indexed in Pubmed: [26030518](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26030518/).
36. Awada A. Faculty Opinions recommendation of Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Faculty Opinions – Post-Publication Peer Review of the Biomedical Literature. 2019, doi: [10.3410/f.726198033.793559052](https://doi.org/10.3410/f.726198033.793559052).
37. Serra F, Lapidari P, Quaquerini E, et al. Palbociclib in metastatic breast cancer: current evidence and real-life data. *Drugs Context*. 2019; 8: 212579, doi: [10.7573/dic.212579](https://doi.org/10.7573/dic.212579), indexed in Pubmed: [31391852](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31391852/).
38. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375(18): 1738–1748, doi: [10.1056/NEJMoa1609709](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609709), indexed in Pubmed: [27717303](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27717303/).
39. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol*. 2018; 29(7): 1541–1547, doi: [10.1093/annonc/mdy155](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy155), indexed in Pubmed: [29718092](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29718092/).
40. Tripathy D, Bardia A, Hurvitz SA. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of ribociclib (LEE011) in combination with either tamoxifen and goserelin or a non-steroidal aromatase inhibitor (NSAI) and goserelin for the treatment of premenopausal women with HR+, HER2-advanced breast cancer (aBC): MONALEESA-7. *Clin Oncol*. 2015; 33(15 suppl.): TPS625-TPS625.
41. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Abstract PD2-04: Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-7 trial of pre- or perimenopausal patients with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib. Poster Spotlight Session Abstracts. 2021, doi: [10.1158/1538-7445.sabcs20-pd2-04](https://doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs20-pd2-04).
42. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*. 2018; 36(24): 2465–2472, doi: [10.1200/JCO.2018.78.9909](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.9909), indexed in Pubmed: [29860922](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29860922/).
43. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2020; 382(6): 514–524, doi: [10.1056/NEJMoa1911149](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911149), indexed in Pubmed: [31826360](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31826360/).
44. Sledge GW, Toi M, Neven P, et al. The effect of abemaciclib plus fulvestrant on overall survival in hormone receptor-positive, ERBB2-negative breast cancer that progressed on endocrine therapy-MONARCH 2: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2019 [Epub ahead of print], doi: [10.1001/jamaoncol.2019.4782](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.4782), indexed in Pubmed: [31563959](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31563959/).
45. Sledge G, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol*. 2017; 35(25): 2875–2884, doi: [10.1200/jco.2017.73.7585](https://doi.org/10.1200/jco.2017.73.7585).
46. <http://www.radiologytutor.com/index.php/cases/oncol/139-recist>.
47. Sledge GW, Toi M, Neven P, et al. The effect of abemaciclib plus fulvestrant on overall survival in hormone receptor-positive, ERBB2-negative breast cancer that progressed on endocrine therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019 [Epub ahead of print], doi: [10.1001/jamaoncol.2019.4782](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.4782), indexed in Pubmed: [31563959](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31563959/).
48. Neven P, Johnston S, Toi M, et al. MONARCH 2: Subgroup analysis of patients receiving abemaciclib + fulvestrant as first- and second-line therapy for HR+, HER2- advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2020; 38(15_suppl): 1061–1061, doi: [10.1200/jco.2020.38.15_suppl.1061](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.1061).
49. Kaufman PA, Toi M, Neven P, et al. Health-related quality of life in MONARCH 2: abemaciclib plus fulvestrant in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer after endocrine therapy. *Oncologist*. 2020; 25(2): e243–e251, doi: [10.1634/theoncologist.2019-0551](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0551), indexed in Pubmed: [32043763](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32043763/).
50. Johnston S, Martin M, Di Leo A, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2019; 5: 5, doi: [10.1038/s41523-018-0097-z](https://doi.org/10.1038/s41523-018-0097-z), indexed in Pubmed: [30675515](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30675515/).
51. Martin M, Johnston S, Huober J, et al. MONARCH-3: Updated time to chemotherapy and disease progression following abemaciclib plus aromatase inhibitor in HR+, HER2-advanced breast cancer. *ESMO 2019*, Poster #326P.
52. O'Shaughnessy J, Goetz M, Sledge G, et al. Abstract CT099: The benefit of abemaciclib in prognostic subgroups: An update to the pooled analysis of MONARCH 2 and 3. *Clinical Trials*. 2018, doi: [10.1158/1538-7445.am2018-ct099](https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2018-ct099).
53. Goetz MP, Martin M, Tokunaga E, et al. Health-related quality of life in MONARCH 3: abemaciclib plus an aromatase inhibitor as initial therapy in HR+, HER2-advanced breast cancer. *Oncologist*. 2020; 25(9): e1346–e1354, doi: [10.1634/theoncologist.2020-0084](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0084), indexed in Pubmed: [32536013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32536013/).
54. Harbeck N, Iyer S, Turner N, et al. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann Oncol*. 2016; 27(6): 1047–1054, doi: [10.1093/annonc/mdw139](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw139), indexed in Pubmed: [27029704](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27029704/).
55. Verma S, O'Shaughnessy J, Burris HA, et al. Health-related quality of life of postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib + letrozole: results from MONALEESA-2. *Breast Cancer Res Treat*. 2018; 170(3): 535–545, doi: [10.1007/s10549-018-4769-z](https://doi.org/10.1007/s10549-018-4769-z), indexed in Pubmed: [29654415](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29654415/).
56. Diéras V, Harbeck N, Joy AA, et al. Palbociclib with letrozole in postmenopausal women with ER+/HER2- advanced breast cancer: hematologic safety analysis of the randomized PALOMA-2 Trial. *Oncologist*. 2019; 24(12): 1514–1525, doi: [10.1634/theoncologist.2019-0019](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0019), indexed in Pubmed: [31217344](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31217344/).
57. Ruigo HS, Huober J, García-Sáenz JA, et al. Management of abemaciclib-associated adverse events in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: safety analysis of MONARCH 2 and MONARCH 3. *Oncologist*. 2021; 26(1): e53–e65, doi: [10.1002/onco.13531](https://doi.org/10.1002/onco.13531), indexed in Pubmed: [32955138](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32955138/).
58. Ruigo HS, Turner NC, Finn RS, et al. Palbociclib plus endocrine therapy in older women with HR+/HER2- advanced breast cancer: a pooled analysis of randomised PALOMA clinical studies. *Eur J Cancer*. 2018; 101: 123–133, doi: [10.1016/j.ejca.2018.05.017](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.05.017), indexed in Pubmed: [30053671](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30053671/).

59. Goetz MP, Okera M, Wildiers H. Safety and efficacy of abemaciclib plus endocrine therapy (ET) in elderly patients with HR+, HER2- advanced breast cancer: an age-specific subgroup analysis of MONARCH 2 and 3 trials. *SABCS*. 2019(P1-19-10).
60. Zheng J, Wu J, Wang C, et al. Combination cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors and endocrine therapy versus endocrine monotherapy for hormonal receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020; 15(6): e0233571, doi: [10.1371/journal.pone.0233571](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233571), indexed in Pubmed: [32497134](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32497134/).
61. Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019; 381(4): 307–316, doi: [10.1056/NEJMoa1903765](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903765), indexed in Pubmed: [31166679](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31166679/).
62. de Melo Gagliato D, C Buzaid A, Perez-Garcia JM, et al. CDK4/6 inhibitors in hormone receptor-positive metastatic breast cancer: current practice and knowledge. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(9), doi: [10.3390/cancers12092480](https://doi.org/10.3390/cancers12092480), indexed in Pubmed: [32882980](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32882980/).
63. Liu S, Sun X, Xu X, et al. Comparison of endocrine therapies in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative locally advanced or metastatic breast cancer: a network meta-analysis. *J Breast Cancer*. 2020; 23(5): 460–483, doi: [10.4048/jbc.2020.23.e55](https://doi.org/10.4048/jbc.2020.23.e55), indexed in Pubmed: [33154823](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33154823/).
64. Bisi JE, Sorrentino JA, Jordan JL, et al. Preclinical development of G1T38: A novel, potent and selective inhibitor of cyclin dependent kinases 4/6 for use as an oral antineoplastic in patients with CDK4/6 sensitive tumors. *Oncotarget*. 2017; 8(26): 42343–42358, doi: [10.18632/oncotarget.16216](https://doi.org/10.18632/oncotarget.16216), indexed in Pubmed: [28418845](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28418845/).
65. Krastev B, Rai R, Bulat I, et al. 278MO cfDNA analysis from phase I/II study of lerociclib (G1T38), a continuously dosed oral CDK4/6 inhibitor, with fulvestrant in HR+/HER2- advanced breast cancer patients. *Annals of Oncology*. 2020; 31: S351–S352, doi: [10.1016/j.annonc.2020.08.380](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.380).

Dominika Leś, Krzysztof Składowski

I Klinika Radioterapii i Chemioterapii, Centrum Onkologii, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach

Immunoterapia w drugiej linii leczenia chorych na nawrotowego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi

Immunotherapy in second-line treatment of patients with recurrent or metastatic squamous-cell head and neck cancer

Adres do korespondencji:

Lek. Dominika Leś
I Klinika Radioterapii i Chemioterapii,
Centrum Onkologii,
Narodowy Instytut Onkologii
im. Marii Skłodowskiej-Curie,
Państwowy Instytut Badawczy,
Oddział w Gliwicach,
ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15,
44-101 Gliwice,
tel.: 32 278 83 45, faks: 32 278 83 23,
e-mail: dominika.les@io.gliwice.pl

Copyright © 2022 Via Medica
ISSN 2450-1646
e-ISSN 2450-6567

STRESZCZENIE

Nivolumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne klasy Ig G4 skierowane przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki typu-1 (PD-1). Na podstawie randomizowanego badania III fazy, CheckMate 141 z 2016 roku lek ten został zarejestrowany do leczenia chorych na platynoopornego, nawrotowego i przerzutowego raka regionu głowy i szyi, niespełniającego kryteriów kwalifikacji do leczenia chirurgicznego lub radioterapeutycznego. Od 1 września 2019 roku jest dostępny również w Polsce w ramach programu lekowego refundowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

Słowa kluczowe: nivolumab, immunoterapia, radioterapia

ABSTRACT

Nivolumab is a humanized Ig G4 monoclonal antibody directed against programmed cell death protein 1 (PD-1) receptor. Based on a phase III randomized trial, the CheckMate 141 trial of 2016, was approved for the treatment of platinum-resistant, recurrent and metastatic head and neck cancer that did not meet the criteria for surgical or radiotherapeutic treatment. From 1.09.2019, it is also available in Poland as part of the drug program reimbursed by the National Health Fund.

Key words: nivolumab, immunotherapy, radiation therapy

Onkol Prakt Klin Edu 2022; 8, 3: 188-192

WSTĘP

Nowotwory głowy i szyi stanowią istotny problem kliniczny i społeczny. Choć nie są tak częste jak rak płuca i prostaty u mężczyzn czy rak piersi u kobiet, dotyczą wielu ważnych okolic anatomicznych, jak: krtań, gardło, język, wargi czy nos, wpływając bezpośrednio na najważniejsze funkcje życiowe człowieka: połykanie, oddychanie oraz mowę [1]. Raki płaskonabłonkowe stanowią wśród nowotworów głowy i szyi 85-95% [1], a wśród wszystkich nowotworów złośliwych w Polsce, podobnie jak w innych krajach Europy, 5,5-6,2% [1].

Nowotwory głowy i szyi znajdują się na 6. miejscu pod względem częstości występowania [1]. W ciągu ostatnich 20 lat odnotowano wzrost liczby zachorowań o 20% [1]. Co roku wykrywanych jest około 12 tysięcy nowych przypadków [1]. U ponad 60% chorych nowotwory głowy i szyi są rozpoznawane w III i IV stopniu zaawansowania klinicznego, z czego nawroty dotyczą 20-60% chorych [2]. Ponad połowa chorych z tej grupy umiera w ciągu 5 lat [2]. Czynniki wpływającymi na zachorowalność są: palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu oraz zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV, *human papillomavirus*). Ryzyko zachorowania zwiększa się z wiekiem.

Wśród chorych w grupie wiekowej 45–64 lata jest 61% mężczyzn i 53% kobiet [1]. W Polsce, podobnie jak w innych krajach Europy, występuje wzrost liczby zachorowań na raka, głównie gardła środkowego, u osób poniżej 40. roku życia, które nigdy nie paliły tytoniu i nie nadużywały alkoholu. Czynnikiem potencjalnego ryzyka jest w tej grupie infekcja wirusem HPV [1].

W leczeniu nowotworów głowy i szyi głównymi sposobami postępowania są zabieg operacyjny lub radioterapia. Kwalifikacja do leczenia odbywa się w ramach wielodyscyplinarnego zespołu głowy i szyi, w skład którego wchodzi: chirurg, radioterapeuta, radiolog, histopatolog oraz onkolog kliniczny. Terapia systemowa oraz immunoterapia są stosowane w leczeniu chorych na nawrotowego i przerzutowego raka regionu głowy i szyi, w przypadku przeciwwskazań do leczenia chirurgicznego lub radioterapii oraz w ramach radykalnego leczenia skojarzonego z radioterapią.

Szczególnie źle rokującą grupą są chorzy z opornością na pochodne platyny. Dotychczas stosowane sposoby leczenia osób, u których doszło do progresji choroby w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia opartego na pochodnych platyny, obejmowały zwykle podawanie: metotreksatu, paklitakselu, docetakselu, cetuksymabu lub 5-fluorouracylu zarówno w terapii radykalnej, jak i w leczeniu paliatywnym. Jak dotąd nie uzyskano jednak wysokiej jakości dowodów naukowych wskazujących na wpływ tego leczenia na przeżycie całkowite chorych. W związku z tym immunoterapię należy postrzegać jako nowy standard leczenia w tej populacji chorych.

Niwolumab w leczeniu chorych ze wznowami lub na przerzutowego raka regionu głowy i szyi po niepowodzeniu leczenia I linii

Niwolumab został zarejestrowany w leczeniu chorych na nawrotowego i przerzutowego raka regionu głowy i szyi po niepowodzeniu I linii leczenia opartej na pochodnych platyny, na podstawie badania rejestracyjnego CheckMate 141 z 2016 roku. Po raz pierwszy wyniki badania Harringtona i wsp. zaprezentowano podczas Kongresu Europejskie Towarzystwa Onkologii Medycznej (ESMO, *European Society for Medical Oncology*) w 2016 roku [3]. Do badania kwalifikowano chorych z rozpoznaniem płaskonabłonkowego raka regionu głowy i szyi (HNSCC, *head and neck squamous cell carcinoma*) w lokalizacji: jama ustna, gardło środkowe, gardło dolne oraz krtań [3]. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania był czas przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) [3]. Wyniki zostały opublikowane w czasopiśmie „The New England Journal of Medicine” [4]. Było to badanie III fazy typu *open-label*, z randomizacją, w którym 361 chorych z nawrotowym lub uogólnionym

HNSCC z opornością na cisplatinę, poddano leczeniu niwolumabem (3 mg/kg co 2 tygodnie) lub terapii standardowej (metotreksat, docetaksel lub cetuksymab) [3, 4]. Trzynastu chorych leczono cetuksymabem [4]. Przed randomizacją u 91,4% z nich zastosowano radioterapię, a u 54,5% przynajmniej 2 linie leczenia systemowego [4]. U mniej niż 30% chorych w obu grupach stwierdzono dodatni status p16 [4]. Zastosowanie niwolumabu zwiększyło medianę OS o 2,4 miesiąca [HR (*hazard ratio*) 0,70; $p = 0,01$] i wyniosła ona 7,5 miesiąca [4]. Uzyskano wydłużenie rocznego OS o 36% w przypadku grupy, w której stosowano niwolumab, w porównaniu z 16,6% w przypadku innych schematów leczenia (IC). Najwyższa mediana OS została odnotowana u chorych ze stwierdzonym dodatnim statusem p16 leczonych niwolumabem i wyniosła 9,1 miesiąca [4]. Jednym z punktów drugorzędowych badania był czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS, *progression free survival*). Odsetek 6-miesięcznego PFS był wyższy o 9,8% w grupie leczonej niwolumabem [4]. Jednak nie odnotowano znamiennej różnicy w odniesieniu do mediany PFS, która wyniosła prawie 2 miesiące dla obu grup [4]. Inne punkty drugorzędowe to: odsetki odpowiedzi obiektywnych (ORR, *overall response rate*), czas trwania odpowiedzi (DOR, *duration of response*), bezpieczeństwo leczenia, jakość życia oraz biomarkery. Odsetki odpowiedzi obiektywnych były niemal 2 razy większe w grupie leczonej niwolumabem [w tym odpowiedzi całkowite (CR, *complete response*) 2,5% vs. 0,8% oraz odpowiedzi częściowe (PR, *partial response*) 10,8% vs. 5%]. Na uzyskanie odpowiedzi na leczenie chorzy musieli czekać prawie 2 miesiące w obu grupach [2]. Związane z leczeniem działania niepożądane 3. lub 4. stopnia według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) odnotowano ponad 2,5 raza częściej u chorych poddanych leczeniu standardowemu [4]. W grupie otrzymującej lek anti-PD-1 (*anti-programmed cell death protein 1*) najczęstszymi działaniami niepożądanymi jakiegokolwiek stopnia były: zmęczenie, nudności, wysypka, świąd, pogorszenie apetytu, niedoczynność tarczycy [4]. Chorzy poddani leczeniu standardowemu zgłaszali gorszą jakość życia [4]. Wyniki sugerują, że u uczestników badania otrzymujących immunoterapię dolegliwości bólowe, zmęczenie i duszność były mniej nasilone niż u osób poddanych terapii standardowej [4]. Odnotowano 2 zgony związane z leczeniem niwolumabem i jeden w grupie leczonej standardowo [2]. Ekspresję PD-L1 (*programmed death-ligand 1*) wynoszącą co najmniej 1% odnotowano u 40% chorych leczonych niwolumabem i u 52,1% chorych leczonych IC. Skuteczność była niezależna od ekspresji PD-L1, ponieważ u pacjentów z ekspresją PDL-1 poniżej 1% także obserwowaliśmy wyższe odsetki przeżyć. Jednak chorzy leczeni niwolumabem wykazujący ekspresję PD-L1 co najmniej 1% uzyskali lepsze wyniki. Na podstawie dwuletnich

obserwacji wykazano, że u chorych z ekspresją PD-L1 co najmniej 1% mediana OS była prawie dwukrotnie wyższa w porównaniu z grupą leczoną IC i wyniosła 8,2 miesiąca. Jest to pierwsze badanie kliniczne III fazy z randomizacją, w którym wykazano przewagę nowego schematu leczenia (w tym wypadku monoterapii niwolumabem) nad standardową chemioterapią. Na tej podstawie Amerykańska Agencja Żywności i Leków oraz Europejska Agencja Leków zarejestrowały niwolumab w tym wskazaniu. Od 1 września 2019 roku jest dostępny również w Polsce w ramach programu lekowego [5] refundowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Kryteria kwalifikacji do programu lekowego niwolumabem obejmują: histologicznie potwierdzonego płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła środkowego, gardła dolnego lub krtani z udokumentowaną opornością na pochodne platyny; w stopniu sprawności 0–1 według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia lub *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG); przy braku aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem: cukrzycy typu I, niedoczynności tarczycy (leczonej wyłącznie suplementacją hormonalną), łuszczycy, bielactwa [5]. Leczenie jest prowadzone zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) [4]. Niwolumab stosuje się w stałej dawce 240 mg w 30-minutowym wlewie dożylnym co 2 tygodnie. Kryteria wyłączenia z udziału w programie to: nadwrażliwość na lek, ciąża lub karmienie piersią, wiek rozrodczy u kobiet niestosujących antykoncepcji przez cały okres leczenia oraz przez 5 miesięcy po jego zakończeniu, wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia w stopniu 3. lub 4. według kryteriów CTCAE zgodnie z ChPL oraz progresja choroby oceniona na podstawie obecnie obowiązujących kryteriów klasyfikacji RECIST (*response evaluation criteria in solid tumors*), która w razie potrzeby powinna być potwierdzona w kolejnym badaniu obrazowym wykonanym nie wcześniej niż po upływie 4 tygodni [5]. Ocena odpowiedzi na leczenie odbywa się zgodnie z kryteriami RECIST. Natomiast w 2009 roku po raz pierwszy zdefiniowano nowe kryteria do oceny skuteczności immunoterapii, które zostały uaktualnione w 2017 roku — tak zwane immunologiczne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie. Ich głównymi założeniami jest to, że wystąpienie mierzalnej odpowiedzi na immunoterapię może nie być tak szybkie jak w przypadku chemioterapii (w badaniu CheckMate 141 na uzyskanie odpowiedzi na leczenie chorzy musieli czekać około 2 miesięcy); utrzymująca się stabilizacja świadczy o skuteczności terapii przeciwnowotworowej; odpowiedź na leczenie może wystąpić po zdiagnozowaniu progresji choroby według kryteriów RECIST; przerwanie terapii może nie być uzasadnione mimo stwierdzenia progresji choroby według RECIST oraz to, że dozwolone jest rozpoznanie klinicznie nieistotnej progresji (np. wystąpienie nowych zmian równocześnie z re-

dukcją obserwowanych wcześniej) [7]. W 2017 roku podczas kongresu ESMO zostały zaprezentowane wyniki badania, w którym wykazano aktywność przeciwnowotworową niwolumabu stosowanego po progresji choroby u osób z nawracającym/przerzutowym rakiem głowy i szyi [8]. Wśród 240 osób otrzymujących niwolumab progresja wystąpiła u 146 chorych (61%) [8]. 62 chorych (42%) było leczonych po progresji choroby [grupa TBP (*treated beyond progression*)], natomiast 84 (58%) chorych nie było leczonych po progresji choroby [grupa NTBP (*not treated beyond progression*)] [8]. Po początkowej progresji u 15 (24%) chorych z grupy TBP uzyskano zmniejszenie docelowej wielkości zmian [8]. Wykazano, że mediana czasu całkowitego przeżycia (mOS, *median overall survival*) w grupie TBP była dłuższa. Spośród 15 chorych odpowiadających na leczenie: 8 było HPV-dodatnich, u 5 wykazano ekspresję PD-L1 co najmniej 1%, u 3 uzyskano ponad 30-procentową, a u 5 ponad 20-procentową redukcję zmian [8]. Podczas kwalifikacji do leczenia niwolumabem należy wykonać: badanie przedmiotowe, czyli laryngoskopię pośrednią i bezpośrednią, ocenę sprawności w skali ECOG, pomiar masy ciała, badania laboratoryjne, takie jak: morfologia krwi, stężenie kreatyniny, stężenie glukozy, próby wątrobowe, elektrolity, stężenie wapnia, stężenie hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid-stimulating hormone*), test ciążowy u kobiet w wieku prokreacyjnym oraz badania obrazowe umożliwiające rozpoznanie nawrotu lub przerzutów [5]. Leczenie należy modyfikować zgodnie z ChPL [6]. Leczenie należy wstrzymać w 2. stopniu toksyczności płucnej według CTCAE, a zakończyć w stopniach 3. i 4. [6]. W przypadku toksyczności wątrobowej: kontynuować leczenie w 1. stopniu toksyczności według CTCAE, wstrzymać w 2. i 3., a zakończyć w stopniu 4. [6]. W przypadku toksyczności ze strony przewodu pokarmowego zaleca się: kontynuację leczenia w 1 stopniu toksyczności według CTCAE, wstrzymanie w 2., a zakończenie w 3. stopniu w przypadku leczenia skojarzonego anty CTLA4 (*cytotoxic T cell antigen 4*) + anty PD-1 lub w 4. stopniu w przypadku monoterapii anty-PD-1 [6]. Należy wstrzymać leczenie w 2. i 3. stopniu toksyczności nerkowej, a zakończyć w 4. [6]. W przypadku toksyczności skórnej zaleca się: kontynuację leczenia w 1. i 2. stopniu toksyczności według CTCAE, wstrzymanie w 3., a zakończenie w 4. [6]. Endokrynopatie bezobjawowe nie są wskazaniem do wstrzymania leczenia. Leczenie należy wstrzymać tylko w przypadku endokrynopatii objawowych. Natomiast należy je definitywnie zakończyć przy wystąpieniu: niedoczynności lub nadczynności tarczycy 4. stopnia, zapalenie przysadki 4. stopnia, niewydolności kory nadnerczy 3. i 4. stopnia oraz cukrzycy 4. stopnia [6]. W trakcie leczenia niwolumabem należy pamiętać o tym, że stany wymagające zastosowania glikokortykosteroidów bezpośrednio przed leczeniem lub w momencie włączenia do leczenia

w dawce ekwiwalentnej 10 mg prednizonu i powyżej mogą obniżyć skuteczność leczenia, co przekłada się zarówno na zmniejszenie ORR, jak i skrócenie PFS oraz OS [9].

Opis przypadku chorego leczonego niwolumabem przez ponad rok

Sześćdziesięcioletni chory był leczony niwolumabem w I Klinice Radioterapii i Chemioterapii w Gliwicach przez 16 miesięcy. Rozpoznano u niego wznowę węzłową na szyi po stronie prawej [histopatologia (H-P): rak płaskonabłonkowy G2], po leczeniu raka krtani z naciekiem gardła środkowego i gardła dolnego, w wyjściowym stopniu zaawansowania klinicznego cT3N2cM0. Pierwsze objawy wystąpiły u chorego w 2009 roku pod postacią dysfagii, kaszlu oraz guza na szyi po stronie prawej. W 2010 roku (od 13 października do 8 grudnia) przeprowadzono u niego radiochemioterapię w Centrum Onkologii (CO) Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Krakowie (dawka całkowita 70,2 Gy w 39 fr), podając 2 cykle chemioterapii według schematu cisplatyna 100 mg/m². Następnie był kilkakrotnie operowany z powodu wznowy węzłowej na szyi po stronie prawej w 5 Wojskowym Szpitalu Klinicznym z Polikliniką w Krakowie przy ulicy Wrocławskiej (w maju 2016 roku wykonano limfadenektomię prawostronną węzłową z marginesem operacyjnym poniżej 1 mm od boku; w grudniu 2016 roku kolejną limfadenektomię węzłową prawostronną nieradykalną, a następnie plastykę wytworzonej po operacji przetoki w styczniu 2017 roku). Z powodu progresji miejscowej i węzłowej w CO w Krakowie chory przeszedł 2 linie chemioterapii [2 cykle wg schematu PF (cisplatyna 100 mg/m² dzień 1. + 5 fluorouracyl 1000 mg/m² dzień 1.–4.) (30.11.2017–22.01.2018), a następnie 3 cykle wg schematu docetaksel (14.02.2018–12.04.2018)]. Efektem leczenia była stabilizacja choroby, jednak chemioterapię według schematu docetaksel 75 mg/m² w rytmie co 3 tygodnie zakończono z powodu nieakceptowalnej toksyczności. Do I Kliniki Radioterapii i Chemioterapii w Gliwicach został przyjęty w czerwcu 2018 roku. Zgłaszał kaszel, podkrwawianie z guza na szyi po stronie prawej. W badaniu przedmiotowym przy przyjęciu stwierdzono: stan sprawności ECOG 1; na szyi zmiany pooperacyjne po limfadenektomiach prawostronnych z przetoką skórną sącząca treść surowiczowo-krwistą, podłoże oraz otoczenia blizny nacieczone, twarde, deskowate, ze zmianami po przebytej radioterapii. Od 8 lat nie palił papierosów (do tego czasu palił od 18. roku życia około paczkę dziennie). W wywiadzie stwierdzono nadciśnienie tętnicze (stosował peryndopryl 5 mg). Ponieważ zostały wyczerpane wszystkie

możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych, wypisano wnioski o pokrycie kosztów leczenia niwolumabem w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowej (RDTL). Powołano się na badanie rejestracyjne niwolumabu — CheckMate 141. W międzyczasie chory otrzymał 7 podań metotreksatu w dawce 40 mg/m² w rytmie co 7 dni, w okresie od 25 czerwca do 13 sierpnia 2018 roku. W ocenie efektów leczenia po 7 podaniach leku w badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej połączonej z tomografią komputerową (PET-CT, *positron emission tomography-computed tomography*) z 27 sierpnia 2018 roku stwierdzono progresję choroby pod postacią przerzutów do płuca lewego. W związku z występującym u chorego kaszlem oraz opisywanymi w badaniu PET-TK zmianami zapalnymi w płucu prawym zlecono konsultację pulmonologiczną w celu wykluczenia śródmiąższowego zapalenia płuc. Po wykazaniu braku przeciwwskazań do immunoterapii, 21 sierpnia 2018 roku rozpoczęto leczenie niwolumabem zgodnie z ChPL. W kontrolnym badaniu PET-CT z 14 grudnia 2018 roku stwierdzono niewielką remisję metaboliczną nacieku na szyi po stronie prawej oraz całkowitą remisję obszarów wychwytu w płucach widocznych poprzednio. W związku z tym kontynuowano leczenie niwolumabem w ramach RDTL, a następnie od razu włączono chorego do obowiązującego od 1 września 2019 roku programu lekowego. Po 11 podaniach leku zaobserwowano subkliniczną niedoczynność tarczycy. Chory pozostawał pod kontrolą endokrynologiczną. Po 19 podaniach leku z powodu wzrostu stężenia TSH do 10,5 uIU/ml zgodnie z zaleceniami endokrynologa włączono lewotyrosynę 50 ug, którego dawka po 3 miesiącach została zwiększona do 75 ug. Stężenie TSH po 23 podaniach leku wyniosło 4,1 uIU/ml. W badaniu fiberoskopowym od początku leczenia obserwowano zanikowy nieruchomy prawy fałd głosowy oraz ograniczenie ruchomości lewego fałdu głosowego, najprawdopodobniej po przeprowadzonym wcześniej leczeniu operacyjnym. Po około 8 miesiącach leczenia w badaniu przedmiotowym: w okolicy kąta żuchwy po stronie prawej przetoka skórna wygojona, bez cech wydzieliny. Jednak od 19. podania leku nastąpiło powolne zwiększenie wymiarów guza na szyi po stronie prawej (bez cech rozsiewu choroby w badaniach obrazowych), spełniające po 23. podaniach leku kryteria progresji choroby według RECIST, potwierdzone w 2 kolejnych badaniach obrazowych (PET-CT) wykonanych w odstępie ponad 4 tygodni. W związku z tym chory zakończył immunoterapię niwolumabem w grudniu 2019 roku. Został zakwalifikowany do chemioterapii według schematu paklitaksel 80 mg/m² w rytmie co 7 dni, który stosował 8 miesięcy z dobrą tolerancją leczenia.

Podsumowanie

Niwolumab to przeciwciało anty-PD-1 o udowodnionej skuteczności w leczeniu chorych na nawrotowego/przerzutowego raka regionu głowy i szyi u chorych z opornością na pochodne platyny, w przypadku braku możliwości zastosowania zabiegu operacyjnego i radioterapii. Własne obserwacje kliniczne potwierdzają efektywność oraz korzystny profil toksyczności niwolumabu w rutynowej praktyce onkologicznej. W Polsce jest dostępny w ramach programu lekowego NFZ od 1 września 2019 roku.

Piśmiennictwo

1. Krajowy Rejestr Nowotworów. <https://onkologia.org.pl>.
2. <http://www.clevelandclinimed.com/medicalpubs/diseasemanagement/hematology-oncology/head-and-neck-cancer/>.
3. Harrington K., Ferris R.L., Shaw J. et al.: Patient-reported outcomes (PROs) in recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) treated with nivolumab (Nivo) or investigator's choice (IC): CheckMate 141. European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress; Copenhagen, Denmark 2016. Abstract LBA4_PR.
4. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2016; 375(19): 1856–1867, doi: [10.1056/NEJMoa1602252](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602252), indexed in Pubmed: [27718784](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27718784/).
5. Program lekowy: Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi – Nivolumab. <https://www.gov.pl/>.
6. Opdivo. Highlights of prescribing information. www.fda.gov.
7. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res*. 2009; 15(23): 7412–7420, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-09-1624](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-1624), indexed in Pubmed: [19934295](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19934295/).
8. European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress, Madrid 2017. www.esmo.org.
9. Arbour K, 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2018; 36(28): 2872–2878, doi: [10.1200/jco.2018.79.0006](https://doi.org/10.1200/jco.2018.79.0006).
10. Vermorken J, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *New England Journal of Medicine*. 2008; 359(11): 1116–1127, doi: [10.1056/nejmoa0802656](https://doi.org/10.1056/nejmoa0802656).

Rafał Dziadziuszko¹, Magdalena Knetki-Wróblewska², Krzysztof Konopa¹, Adam Płużański², Anna Wrona¹, Maciej Krzakowski²

¹Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny

²Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

Niedrobnokomórkowy rak płuca — immunochemioterapia

Non-small-cell lung cancer — immunochemotherapy

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski
 Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej,
 Narodowy Instytut Onkologii
 — Państwowy Instytut Badawczy
 w Warszawie
 ul. Wilhelma Konrada Roentgena 5
 02-781 Warszawa
 e-mail: maciej.krzakowski@pib-nio.pl

STRESZCZENIE

Inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych są skuteczne w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami. Schematy z udziałem inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych i leków cytotoksycznych mogą poprawić wyniki leczenia chorych w porównaniu z chemioterapią. Autorzy niniejszej pracy dokonali przeglądu dostępnych wyników prospektywnych badań w celu określenia skuteczności immunochemioterapii u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia z uwzględnieniem ekspresji ligandu receptora programowanej śmierci oraz wybranych czynników klinicznych.

Słowa kluczowe: niedrobnokomórkowy rak płuca, choroba uogólniona, immunochemioterapia

ABSTRACT

Immune checkpoint inhibitors are effective therapies for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. First-line combination regimens that include immune checkpoint inhibitors and cytotoxic agents may improve outcomes of patients in comparison with chemotherapy. We conducted a review of available results from prospective studies aimed at evaluating the effectiveness of immunochemotherapy regarding programmed death receptor ligand expression and selected clinical factors.

Key words: non-small-cell lung cancer, metastatic disease, immunochemotherapy

Copyright © 2022 Via Medica

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2022; 8, 3: 193-204

Wprowadzenie

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) jest rozpoznawany w Polsce u około 18 tysięcy osób rocznie. Stadium uogólnienia jest pierwotnie stwierdzane u około 40% chorych z rozpoznaniem NDRP, a u znacznej części chorych po pierwotnym leczeniu radykalnym przerzuty pojawiają się podczas dalszej obserwacji.

Leczenie systemowe chorych na uogólnionego NDRP ma na celu wydłużenie życia oraz opanowanie objawów choroby i poprawienie jakości życia, co można osiągnąć przez stosowanie chemioterapii i leków ukierunkowanych molekularnie oraz immunoterapii z wykorzystaniem inhibitorów receptora programowanej

śmierci typu 1 (PD-1, *programmed death receptor type 1*) lub jego ligandu (PD-L1). Ocena wartości metod leczenia systemowego chorych na uogólnionego NDRP powinna uwzględniać — w równym stopniu — wpływ na wskaźniki odpowiedzi, czasu przeżycia oraz jakości życia.

Wartość immunoterapii u chorych na NDRP zależy od niektórych czynników demograficzno-klinicznych, aczkolwiek poziom naukowych dowodów na temat znaczenia poszczególnych czynników jest zróżnicowany. Mniejsze korzyści mogą być udziałem chorych w wieku 75 lat i starszych oraz w gorszym stopniu sprawności 2 lub większy według klasyfikacji *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)]. Gorsze wyniki immunoterapii mogą — według niektórych opracowań — dotyczyć

również chorych z obecnością przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) i wątrobie [1]. Dotychczasowe badania prospektywne nad immunochemioterapią chorych na zaawansowanego NDRP zakładały wykluczenie obecności mutacji w genach *EGFR* oraz rearanżacji genów *ALK* i *ROS1*, które są wskazaniem do stosowania odpowiedniego leczenia ukierunkowanego.

Jedynym wykorzystywanym w praktyce czynnikiem predykcyjnym dla korzyści w następstwie stosowania inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych jest ekspresja PD-L1. Oceny stopnia ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych dokonuje wizualnie patomorfolog, na podstawie określenia w badaniu mikroskopowym liczby komórek ulegających wybarwieniu wobec wszystkich komórek nowotworowych obecnych w polu widzenia. W większości badań nad immunoterapią wartość ekspresji PD-L1 wynosząca 1% oznaczała obecność jednej komórki wybarwionej na 100 ocenianych w polu widzenia. W NDRP ekspresja PD-L1 poniżej 1% dotyczy około 30% chorych, natomiast ekspresja w granicach 1–49% i 50% lub więcej występuje, odpowiednio, u około 40% i 30% chorych [2]. Predykcyjna wartość ekspresji PD-L1 nie jest jednak optymalna — może się różnić w zmianach pierwotnych i przerzutach oraz poszczególnych częściach ognisk przerzutowych, a także wynik zależy od stosowanej metody oznaczenia [3]. Niewątpliwym i dodatkowym utrudnieniem podczas interpretowania wyników dotychczasowych badań jest wykorzystywanie różnych metod określania stopnia ekspresji PD-L1 w odniesieniu do poszczególnych inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych.

Założenia części dotychczas przedstawionych badań prospektywnych — uwzględnionych w obecnym opracowaniu — przewidywały określanie stanu PD-L1 z wykorzystaniem łącznej oceny ekspresji wymienionego biomarkera w komórkach nowotworowych (TCs, *tumour cells*) i immunologicznych komórkach naciekających nowotwór (IC, *infiltrating cells*). Łączna ocena TC i IC wyznacza grupy chorych z ekspresją wysoką (TC \geq 50% lub IC \geq 10% — TC3 lub IC3) i niską (TC < 50% oraz \geq 1% i IC < 10% i \geq 1% — TC1/2 i IC1/2) oraz kategorię negatywną (TC < 1% oraz IC < 1% — TC0 i IC0).

Rejestracyjne wskazania inhibitorów punktów kontrolnych w NDRP podczas pierwszej linii leczenia obejmują obecnie stosowanie pembrolizumabu (monoterapia lub w połączeniu z chemioterapią), niwolumabu z ipilimumabem (wyłącznie lub w skojarzeniu z chemioterapią), atezolizumabu (monoterapia, łącznie z chemioterapią lub w skojarzeniu z bewacyzumabem i chemioterapią) oraz cemiplimabu (monoterapia). W przypadku immunochemioterapii wskazania obejmują również stosowanie podtrzymującego leczenia inhibitorem, co ma związek z założeniami rejestracyjnych badań. W drugiej linii leczenia wskazania obejmują pembrolizumab, niwolumab i atezolizumab (wszystkie — monoterapia). Pembrolizumab — stosowany samo-

dzielnie u chorych z ekspresją PD-L1 równą lub większą od 50% oraz w połączeniu z chemioterapią u pozostałych chorych — jest obecnie (stan w połowie 2021 roku) refundowany w Polsce.

Niniejsze opracowanie zostało przygotowane w celu ustalenia stanowiska na temat stosowania immunoterapii oraz immunochemioterapii w pierwszej linii leczenia chorych na uogólnionego NDRP. Uwzględnione zostały w analizie — przede wszystkim — wyniki prospektywnych badań z losowym doбором chorych przedstawionych w postaci pełnotekstowych doniesień na łamach recenzowanych czasopism.

Immunochemioterapia u chorych z ekspresją PD-L1 < 1% lub TC0 i IC0

Kryteria kwalifikowania chorych w większości badań klinicznych oceniających wartość immunochemioterapii obejmowały również chorych bez ekspresji PD-L1. Poziom ekspresji poniżej i powyżej 1% lub stan TC i IC był jedynie w części badań klinicznych czynnikiem stratyfikującym. Nie przeprowadzono badań z losowym doбором chorych oceniających wartość immunochemioterapii wyłącznie u chorych z ekspresją PD-L1 poniżej 1% lub TC0 i IC0. Większość wniosków — przedstawionych w obecnym opracowaniu — pochodzi z analiz podgrup chorych kwalifikowanych do leczenia niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1 (szczegółowe wyniki uzyskane podczas immunochemioterapii stosowanej w pierwszej linii leczenia chorych na uogólnionego NDRP bez ekspresji PD-L1 w dotychczasowych badaniach przedstawiono w tabeli 1).

Wśród 616 chorych dotychczas nieleczonych z powodu niepłaskonabłonkowego raka płuca w IV stopniu zaawansowania zakwalifikowanych do badania KEYNOTE-189 u 190 (31%) nie stwierdzono ekspresji PD-L1 [4]. Wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) w następstwie zastosowania immunochemioterapii wobec chemioterapii w całej grupie badanej wyniosło 4 miesiące, natomiast u chorych z brakiem ekspresji PD-L1 różnice były mniejsze (zmniejszenie ryzyka o 36%, ale różnica w medianie zaledwie około miesiąca). Czas przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) chorych z ekspresją PD-L1 poniżej 1% poddawanych immunochemioterapii był znamienne dłuższy (różnica w medianie — 7 miesięcy, zmniejszenie ryzyka zgonu o 49%). Stopień ekspresji PD-L1 wydaje się czynnikiem korelującym z szansą uzyskania obiektywnej odpowiedzi. Wśród chorych otrzymujących immunochemioterapię odsetek obiektywnych odpowiedzi był niemal o 30% niższy w grupie bez ekspresji PD-L1 w porównaniu z grupą z ekspresją PD-L1 powyżej 50% (32,3% vs. 61,4%).

Podobne badanie (KEYNOTE-407) przeprowadzono w populacji 559 chorych na płaskonabłonkowego raka płuca, którzy otrzymali karboplatynę z paklitak-

Tabela 1. Wyniki leczenia z wykorzystaniem immunochemioterapii w grupie chorych z ekspresją PD-L1 poniżej 1% lub TC0 i IC0

Badanie	PFS		OS	
	Mediana (mies.)	HR (95%CI)	Mediana (mies.)	HR (95%CI)
Pembrolizumab + DDP/CBDCA + PXD wobec DDP/CBDCA + PXD KEYNOTE-189 (N-SCC) [4]	6,2 vs. 5,1	0,64 (0,47–0,89)	17,2 vs. 10,2	0,51 (0,36–0,71)
Pembrolizumab + CBDCA + PXL/nabPXL wobec CBDCA + PXL/nabPXL KEYNOTE-407 (SCC) [5]	6,3 vs. 5,3	0,68 (0,47–0,98)	15,9 vs. 10,2	0,61 (0,38–0,98)
Atezolizumab + CBDCA + nabPXL wobec CBDCA + nabPXL IMpower131 (SCC) [6]	5,7 vs. 5,6	0,81 (0,65–1,04)	14,0 vs. 12,5	0,87 (0,67–1,13)
Atezolizumab + CBDCA + nabPXL wobec CBDCA + nabPXL IMpower130 (N-SCC) [7]	6,2 vs. 4,7	0,72 (0,56–0,91)	15,2 vs. 12,0	0,81 (0,61–1,08)
Atezolizumab + CBDCA + PXL + bewacyzumab wobec CBDCA + PXL + bewacyzumab IMpower150 (N-SCC) [8]	7,1 vs. 6,9	0,77 (0,61–0,99)	BD	BD
Atezolizumab + CBDCA/DDP + PXD wobec CBDCA/DDP + PXD IMpower132 (N-SCC) [9]	8,5 vs. 4,9	0,45 (0,31–0,64)	15,9 vs. 10,5	0,67 (0,46–0,96)
Niwolumab + ipilimumab + chemioterapia z udziałem pochodnych platyny (2 cykle)* wobec chemioterapia z udziałem pochodnych platyny (4 cykle) CheckMate 9LA (N-SCC i SCC) [10]	BD	0,77 (0,57–1,03)	16,8 vs. 9,8	0,62 (0,45–0,85)

*pochodne platyny według typu histologicznego; BD — brak danych; CBDCA — karboplatyna; CI (*confidence interval*) — przedział ufności; DDP — cisplatylna; HR (*hazard ratio*) — współczynnik ryzyka; N-SCC (*non-squamous-cell carcinoma*) — rak niepłaskonabłonkowy; nab-PXL — nab-paklitaksel; OS (*overall survival*) — czas przeżycia całkowitego; PFS (*progression-free survival*) — czas przeżycia wolnego od progresji; PXD — pemetreksed; PXL — paklitaksel; SCC (*squamous-cell carcinoma*) — rak płaskonabłonkowy

selem w losowym połączeniu z pembrolizumabem lub placebo. Kwalifikowano do niego chorych niezależnie od stanu ekspresji PD-L1 [5]. W grupie 194 chorych bez ekspresji PD-L1 zaobserwowano redukcję ryzyka zgonu o 39% i ryzyka progresji o 32% po zastosowaniu immunochemioterapii.

U chorych na płaskonabłonkowego raka płuca bez ekspresji PD-L1 (TC0 i IC0) zastosowanie immunochemioterapii zawierającej atezolizumab w badaniu IMpower131 nie przyniosło znamiennej poprawy OS i PFS u chorych z TC0 i IC0 [6]. Dodanie atezolizumabu do chemioterapii opartej na karboplatynie i nab-paklitakselu u chorych na niepłaskonabłonkowego raka płuca w podgrupie z TC0 i IC0, co oceniano w badaniu IMpower130, również nie wpłynęło na znamiennej poprawę OS przy 1,5-miesięcznej różnicy w PFS [7]. W kolejnym badaniu (IMpower150) u chorych na niepłaskonabłonkowego raka płuca porównano 3 schematy leczenia, które polegały na chemioterapii karboplatyną i paklitakselu stosowanej w skojarzeniu z bewacyzumabem (BCP) lub atezolizumabem (ACP) oraz chemioterapii łącznie z atezolizumabem i bewacyzumabem (ABCP) [8] — dotychczas opublikowane wyniki z porównaniem grup BCP i ABCP nie wskazują na możliwość klinicznie

istotnego wydłużenia wskaźników przeżycia chorych bez ekspresji PD-L1 pod wpływem dodania immunoterapii. W badaniu III fazy IMpower132 [9] zakładano porównanie wartości chemioterapii stosowanej wyłącznie lub w skojarzeniu z atezolizumabem u chorych na niepłaskonabłonkowego raka płuca w stadium uogólnienia. Kwalifikowano chorych niezależnie od stanu PD-L1, który oceniono retrospektywnie z wykorzystaniem określenia ekspresji TC i IC — u chorych z kategorii negatywnej (TC0 i IC0 — 47% wszystkich osób) osiągnięto znamienne wydłużenie PFS i OS po zastosowaniu atezolizumabu i chemioterapii; w ogólnej populacji znamienne różnica dotyczyła jedynie PFS, w grupie z wysoką ekspresją (TC3 lub IC3) — obu wskaźników, a w grupie z niską (TC1/2 i IC1/2) istotnych korzyści pod względem PFS i OS z dodania atezolizumabu do chemioterapii nie osiągnięto.

W 2019 roku w Europie dopuszczenie do stosowania u chorych na uogólnionego NDRP uzyskało połączenie ipilimumabu z niwolumabem i chemioterapią obejmującą jedynie 2 cykle (karboplatyna i paklitaksel w raku płaskonabłonkowym oraz cisplatylna lub karboplatyna i pemetreksed w raku niepłaskonabłonkowym). W badaniu rejestracyjnym III fazy CheckMate 9LA — u chorych kwalifikowanych niezależnie od ekspresji PD-L1 —

korzyści pod względem OS były podobne w przypadku stwierdzenia ekspresji PD-L1 poniżej oraz powyżej 1%, przy czym ekspresję PD-L1 poniżej 1% stwierdzono u około 40% chorych [10].

Korzyści ze skojarzenia immunoterapii z chemioterapią u chorych bez ekspresji PD-L1 nie są jednoznaczne, a stosunkowo najsilniejsze dowody dotyczą leczenia z zastosowaniem pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodną platyny i pemetreksed u chorych na niepłaskonabłonkowego raka płuca lub karboplatynę i paklitaksel u chorych na raka płaskonabłonkowego. Skuteczność immunochemioterapii jest większa u chorych na niepłaskonabłonkowego raka płuca. Obiecujące wyniki dotyczą skojarzenia ipilimumabu z niwolumabem i chemioterapią zawierającą 2 cykle z udziałem pochodnej platyny, co jest związane między innymi z lepszą tolerancją leczenia z udziałem chemioterapii trwającej krócej (2 cykle). Dla innych schematów nie wykazano jednoznacznych korzyści u chorych z brakiem ekspresji PD-L1. Wartość immunochemioterapii u chorych bez ekspresji PD-L1 jest znacząco mniejsza niż w pozostałych grupach. Poprawa w zakresie mediany PFS wynosi około miesiąca (redukcja ryzyka o ok. 30%) i około 6–7 miesięcy dla OS (redukcja ryzyka o ok. 40–50%).

Immunochemioterapia u chorych z ekspresją PD-L1 1–49% lub TC1/2 i IC1/2

W większości klinicznych badań z randomizacją, których celem była ocena wartości inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego NDRP z ekspresją PD-L1 równą lub większą od 1%, porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania immunochemioterapii wobec chemioterapii (tab. 2) z następowym podtrzymującym leczeniem [4–10]. Działania niepożądane w stopniach 3. lub większym występowały częściej podczas immunochemioterapii (58–75% vs. 48–68% po chemioterapii), co przedstawiono w tabeli 3. Jedynie w badaniu CheckMate 9LA [10] częstość niepożądanych działań w stopniu co najmniej 3. nie przekroczyła 50% (47% vs. 38% po chemioterapii). Chorzy byli najczęściej kwalifikowani do badań niezależnie od stanu PD-L1. W przeważającej większości spośród cytowanych badań różnice w zakresie wskaźników przeżycia były statystycznie bardziej korzystne dla immunochemioterapii w porównaniu z chemioterapią (w tym — u chorych z przerzutami w mózgu). Analizę ekspresji PD-L1 przeprowadzono

Tabela 2. Wyniki badań z randomizacją, w których porównano immunochemioterapię i chemioterapię (wszyscy zakwalifikowani chorzy niezależnie od stanu PD-L1)

Badanie	PFS		OS	
	Mediana (mies.)	HR (95%CI)	Mediana (mies.)	HR (95%CI)
Pembrolizumab + DDP/CBDCA + PXD wobec DDP/CBDCA + PXD KEYNOTE-189 (N-SCC) [4]	9,0 vs. 4,9	0,48 (0,40–0,58)	22,0 vs. 10,6	0,56 (0,46–0,69)
Pembrolizumab + CBDCA + PXL/nabPXL wobec CBDCA + PXL/nabPXL KEYNOTE-407 (SCC) [5]	8,0 vs. 5,1	0,57 (0,47–0,69)	17,1 vs. 11,6	0,71 (0,58–0,88)
Atezolizumab + CBDCA + nabPXL wobec CBDCA + nabPXL IMpower131 (SCC) [6]	6,3 vs. 5,6	0,71 (0,60–0,85)	14,2 vs. 13,5	0,88 (0,73–1,05)
Atezolizumab + CBDCA + nabPXL wobec CBDCA + nabPXL IMpower130 (N-SCC) [7]	7,0 vs. 5,5	0,64 (0,54–0,77)	18,6 vs. 13,9	0,79 (0,64–0,98)
Atezolizumab + CBDCA + PXL + bewacyzumab wobec CBDCA + PXL + bewacyzumab IMpower150 (N-SCC) [8]	8,3 vs. 6,8	0,59 (0,50–0,69)	19,8 vs. 14,9	0,76 (0,63–0,93)
Atezolizumab + CBDCA/DDP + PXD wobec CBDCA/DDP + PXD IMpower132 (N-SCC) [9]	7,6 vs. 5,2	0,60 (0,49–0,72)	18,1 vs. 13,6	0,81 (0,64–1,03)
Niwolumab + ipilimumab + chemioterapia z udziałem pochodnych platyny (2 cykle)* wobec chemioterapia z udziałem pochodnych platyny (4 cykle)* CheckMate 9LA (N-SCC i SCC) [10]	6,8 vs. 5,0	0,70 (0,57–0,86)	15,6 vs. 10,9	0,66 (0,55–0,80)

*pochodne platyny według typu histologicznego; BD — brak danych; CBDCA — karboplatyna; CI (*confidence interval*) — przedział ufności; DDP — cisplatina; HR (*hazard ratio*) — współczynnik ryzyka; N-SCC (*non-squamous-cell carcinoma*) — rak niepłaskonabłonkowy; nab-PXL — nab-paklitaksel; OS (*overall survival*) — czas przeżycia całkowitego; PFS (*progression-free survival*) — czas przeżycia wolnego od progresji; PXD — pemetreksed; PXL — paklitaksel; SCC (*squamous-cell carcinoma*) — rak płaskonabłonkowy

Tabela 3. Niepożądane działania w stopniu 3. lub wyższym w badaniach z randomizacją, w których porównano immunochemioterapię i chemioterapię

Badanie	Niepożądane działania ≥ 3 . stopnia
Pembrolizumab + DDP/CBDCA + PXD wobec DDP/CBDCA + PXD KEYNOTE-189 (N-SCC) [4]	72,1% vs. 66,8%
Pembrolizumab + CBDCA + PXL/nabPXL wobec CBDCA + PXL/nabPXL KEYNOTE-407 (SCC) [5]	74,1% vs. 69,6%
Atezolizumab + CBDCA + nabPXL wobec CBDCA + nabPXL IMpower131 (SCC) [6]	68,0% vs. 47,9%
Atezolizumab + CBDCA + nabPXL wobec CBDCA + nabPXL IMpower130 (N-SCC) [7]	75% vs. 60%
Atezolizumab + CBDCA + PXL + bewacyzumab wobec CBDCA + PXL + bewacyzumab IMpower150 (N-SCC) [8]	58,5% vs. 50%
Atezolizumab + CBDCA/DDP + PXD wobec CBDCA/DDP + PXD IMpower132 (N-SCC) [9]	54,6% vs. 40,1%
Nivolumab + ipilimumab + chemioterapia z udziałem pochodnych platyny (2 cykle)* wobec chemioterapia z udziałem pochodnych platyny (4 cykle)* CheckMate 9LA (N-SCC i SCC) [10]	47% vs. 38%

W przypadku badania CheckMate 9LA uwzględniono jedynie niepożądane działania związane z leczeniem w stopniach 3. i 4., bez stopnia 5.; *pochodne platyny według typu histologicznego; CBDCA — karboplatyna; DDP — cisplatyna; nab-PXL — nab-paklitaksel; N-SCC (*non-squamous-cell carcinoma*) — rak niepłaskonabłonkowy; PXD — pemetrekseks, PXL — paklitaksel; SCC (*squamous-cell carcinoma*) — rak płaskonabłonkowy

z wykorzystaniem różnych przeciwciał i odmiennych skal oceny poziomu białka, ale zwraca uwagę podobną korzyść kliniczną po zastosowaniu immunochemioterapii wśród chorych ekspresją PD-L1 w granicach 1–49% (zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu: 40–50% i zmniejszenie ryzyka zgonu: 30–40%, co przedstawiono w tab. 4).

Skuteczność samodzielnej immunoterapii w porównaniu z chemioterapią oceniono w badaniach CheckMate 227 (Part 1) [11], KEYNOTE-042 [12] i IMpower110 [13] (tab. 5). Chorzy byli w wymienionych badaniach kwalifikowani w przypadku ekspresji PD-L1 powyżej 1%.

Wyniki dotychczasowych badań z randomizacją, w których stosowano immunochemioterapię lub chemioterapię, potwierdzają wartość leczenia z udziałem inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych i leków o działaniu cytotoksycznym w grupie chorych z ekspresją PD-L1 w granicach od 1% do 49% lub stanem TC1/2 i IC1/2.

Immunochemioterapia u chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ oraz TC3 lub IC3

Wyniki badań porównujących samodzielną immunoterapię pembrolizumabem ze standardową chemioterapią w pierwszej linii NDRP potwierdziły predykcijną wartość wysokiej ekspresji PD-L1 (tab. 6). Zastosowanie pembrolizumabu w grupie chorych z ekspresją w przynajmniej 50% komórek jest obecnie standardem postępowania, poprawia czas przeżycia całkowitego nawet o 8–15 miesięcy wobec chemioterapii oraz zmniejsza względne ryzyko progresji choroby o 50% [12–15].

W badaniu III fazy KEYNOTE-042 [12] — przeprowadzonym u 305 chorych z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego i niepłaskonabłonkowego — wykazano znamienne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego pod wpływem pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią z udziałem pochodnych platyny (mediana, odpowiednio: 30,0 i 14,2 mies.; redukcja ryzyka zgonu o 47%), przy czym korzyści były niezależne od typu histologicznego NDRP. Poważne działania niepożądane obserwowano znamienne rzadziej w przypadku stosowania immunoterapii.

Przedstawione ostatnio wyniki badania III fazy EMPOWER-Lung1 [15], w którym zakładano losowe przydzielenie chorych z ekspresją PD-L1 równą lub większą od 50% do leczenia cemiplimabem (inhibitor PD-1 — 563 osoby) lub do standardowej chemioterapii zawierającej pochodne platyny (280 osób), wykazały znamiennej redukcję ryzyka progresji i zgonu po zastosowaniu immunoterapii (odpowiednio: o 46% i 43%; tab. 6) w porównaniu z chemioterapią. Cemiplimab w monoterapii uzyskał niedawno w Europie pozytywną opinię do leczenia pierwszej linii chorych na zaawansowanego miejscowo lub uogólnionego NDRP z wysoką ekspresją PD-L1 oraz nieposiadających mutacji *EGFR* lub rearanżacji *ALK* i *ROS1* w komórkach nowotworu. Lek nie jest jak dotąd refundowany w Polsce.

W badaniach oceniających wartość immunochemioterapii u chorych z wysoką ekspresją PD-L1 komparatorem w ramieniu kontrolnym była chemioterapia oparta na pochodnych platyny. Skojarzenie immunoterapii z chemioterapią prowadziło do poprawy OS i PFS (tab. 6) oraz odsetka obiektywnych odpowiedzi. Obserwowane 40–60% zmniejszenie ryzyka progresji choroby wobec chemioterapii oraz sięgający 60% odsetek obiektywnych odpowiedzi nie są charakterystyczne dla grup chorych z mniejszym stopniem ekspresji PD-L1. Wybór chemioterapii jako komparatora w grupie w wysoką ekspresją PD-L1 jest suboptymalny. Niestety nie dysponujemy badaniami porównującymi u chorych z wysoką ekspresją PD-L1 immunochemioterapii wobec samodzielnej immunoterapii (chemioterapia była komparatorem w badaniach z zastosowaniem samodzielnej immuno-

Tabela 4. Współczynniki ryzyka dla porównania immunochemioterapii i chemioterapii w badaniach z randomizacją u chorych z ekspresją PD-L1 w granicach 1–49% lub TC1/2 i IC1/2 (mediany PFS i OS wymienione dla grupy eksperymentalnej z immunochemioterapią)

Badanie	PFS		OS	
	Mediana (mies.)	HR	Mediana (mies.)	HR
Pembrolizumab + DDP/CBDCA + PXD wobec DDP/CBDCA + PXD KEYNOTE-189 (N-SCC) [4]	9,4	0,53	21,8	0,66
Pembrolizumab + CBDCA + PXL/nabPXL wobec CBDCA + PXL/nabPXL KEYNOTE-407 (SCC) [5]	8,2 0,5 (w całej grupie ≥ 1%)		18,9 0,67 (w całej grupie ≥ 1%)	
Atezolizumab + CBDCA + nabPXL wobec CBDCA + nabPXL IMpower130 (N-SCC) [7]	8,3	0,61	23,7	0,70
Atezolizumab + CBDCA + PXL + bewacyzumab wobec CBDCA + PXL + bewacyzumab IMpower150 (N-SCC) [8]	8,3	0,56	BD	BD
Atezolizumab + CBDCA/DDP + PXD wobec CBDCA/DDP + PXD IMpower132 (N-SCC) [9]	6,2	0,80	12,7	1,18
Niwolumab + ipilimumab + chemioterapia z udziałem pochodnych platyny (2 cykle)* wobec chemioterapia z udziałem pochodnych platyny (4 cykle)* CheckMate 9LA (N-SCC i SCC) [10]	BD	BD	15,4	0,61

*pochodne platyny według typu histologicznego; BD — brak danych; CBDCA — karboplatyna; CI (*confidence interval*) — przedział ufności; DDP — cisplatylna; HR (*hazard ratio*) — współczynnik ryzyka; N-SCC (*non-squamous-cell carcinoma*) — rak niepłaskonabłonkowy; nab-PXL — nab-paklitaksel; OS (*overall survival*) — czas przeżycia całkowitego; PFS (*progression-free survival*) — czas przeżycia wolnego od progresji; PXD — pemetreksed; PXL — paklitaksel; SCC (*squamous-cell carcinoma*) — rak płaskonabłonkowy

Tabela 5. Wyniki badań z porównaniem samodzielnej immunoterapii i chemioterapii w grupie chorych z ekspresją PD-L1 powyżej 1%

Badanie	PFS		OS	
	Mediana (mies.)	HR (95%CI)	Mediana (mies.)	HR (95%CI)
Niwolumab + ipilimumab wobec chemioterapia CheckMate 227 Part 1 (N-SCC i SCC) [11]	4,9 vs. 5,5	0,83 (0,72–0,96)	17,1 vs. 14,9	0,79 (0,65–0,96)
Pembrolizumab wobec chemioterapia KEYNOTE-042 (N-SCC i SCC) [12]	5,4 vs. 6,5	1,07 (0,94–1,21)	20,0 vs. 12,2	0,81 (0,71–0,93)
Atezolizumab wobec chemioterapia IMpower110 (N-SCC i SCC) [13]	8,1 vs. 5,0	0,63 (0,45–0,88)	18,2 vs. 14,9	0,72 (0,52–0,99)

*pochodne platyny według typu histologicznego; BD — brak danych; CBDCA — karboplatyna; CI (*confidence interval*) — przedział ufności; DDP — cisplatylna; HR (*hazard ratio*) — współczynnik ryzyka; N-SCC (*non-squamous-cell carcinoma*) — rak niepłaskonabłonkowy; nab-PXL — nab-paklitaksel; OS (*overall survival*) — czas przeżycia całkowitego; PFS (*progression-free survival*) — czas przeżycia wolnego od progresji; PXD — pemetreksed; PXL — paklitaksel; SCC (*squamous-cell carcinoma*) — rak płaskonabłonkowy

terapii i immunoterapii skojarzonej z chemioterapią). Pośrednia analiza w grupie chorych z ekspresją PD-L1 powyżej 50% wskazuje, że korzyści z zastosowania immunoterapii lub immunochemioterapii wobec chemioterapii są porównywalne (podobne różnice w medianie OS, porównywalna redukcja ryzyka zgonu lub progresji choroby wobec standardowej chemioterapii). Należy

podkreślić, że istniały różnice w charakterystyce chorych kwalifikowanych do poszczególnych badań, a porównanie ma charakter pośredni (tab. 6).

Z uwagi na znamienne wyższą toksyczność skojarzenia chemioterapii z immunoterapią i brak przekonujących dowodów na dodatkowe korzyści wynikające z dodania chemioterapii do immunoterapii nie jest

Tabela 6. Wyniki badań z porównaniem immunoterapii wobec chemioterapii oraz immunochemioterapii wobec chemioterapii u chorych z ekspresją PD-L1 \geq 50% lub TC3 i IC3

Badanie	Immunoterapia vs. chemioterapia				Immunochemioterapia vs. chemioterapia		
	KEYNOTE-024 [14] (SCC i N-SCC)	KEYNOTE-042 [12] (SCC i N-SCC)	IMpower-110 [13] (SCC i N-SCC)	EMPOWER-Lung1 [15] (SCC i N-SCC)	KEYNOTE-189 [4] (N-SCC)	IMpower-130 [7] (SCC)	KEYNOTE-407 [5] (SCC)
HR dla OS	0,63	0,69	0,59	0,57	0,59	0,84	0,64
Różnica mOS (mies.)	15,8	8	7,1	NE	NR	0,4	NR
HR dla PFS	0,5	0,81	0,63	0,54	0,36	0,51	0,37
Różnica mPFS (mies.)	4,3	0,7	3,1	2,5	6,3	1,8	3,8

HR (*hazard ratio*) — współczynnik ryzyka; mOS — mediana OS; mPFS — mediana PFS; NE — nie oceniono (nie osiągnięto mediany czasu przeżycia całkowitego w grupie eksperymentalnej); N-SCC (*non-squamous-cell carcinoma*) — rak niepłaskonabłonkowy; OS (*overall survival*) — czas przeżycia całkowitego; PFS (*progression-free survival*) — czas przeżycia wolnego od progresji; SCC — rak płaskonabłonkowy (*squamous-cell carcinoma*)

Tabela 7. Schematy leczenia stosowane w wybranych badaniach klinicznych z uwzględnieniem typu histologicznego nowotworu

	Typ histologiczny	Schemat leczenia
KEYNOTE-189 [4]	Rak niepłaskonabłonkowy	Pembrolizumab + cisplatyna/karboplatyna + pemetreksed
IMpower130 [7]		Atezolizumab + karboplatyna + nab-paklitaksel
IMpower150 [8]		Atezolizumab + bewacyzumab + karboplatyna + paklitaksel
KEYNOTE-407 [5]	Rak płaskonabłonkowy	Pembrolizumab + karboplatyna — paklitaksel
CheckMate-9LA [10]	Niezależnie od typu histologicznego	Niwolumab/ipilimumab + cisplatyna lub karboplatyna + paklitaksel lub pemetreksed

uzasadnione rekomendowanie immunochemioterapii podczas pierwszej linii leczenia chorych na NDRP w stadium uogólnienia choroby z ekspresją PD-L1 równą lub większą od 50%. W przypadku stwierdzenia ekspresji PDL-1 wynoszącej przynajmniej 50% lub TC3 i IC3 należy rozważać samodzielną immunoterapię.

Skuteczność immunochemioterapii wobec histologicznego typu

W części badań z randomizacją, które prowadzono w celu określenia wartości immunochemioterapii w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego NDRP, zakładano kwalifikowanie niezależnie od typu histologicznego [10], a w innych włączano jedynie osoby z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego [5, 6] lub niepłaskonabłonkowego raka płuca [4, 7, 8]. W tabeli 7 zawarto podsumowanie schematów leczenia stosowanych w wybranych badaniach klinicznych z uwzględnieniem typu histologicznego nowotworu.

W badaniach wymienionych w tabeli 7 udokumentowano wartość immunochemioterapii u chorych z rozpoznaniem raka płuca płaskonabłonkowego i niepłaskonabłonkowego. Należy podkreślić, że więk-

szość chorych z typami raka niepłaskonabłonkowego w omawianych badaniach klinicznych stanowili chorzy z rozpoznaniem raka gruczołowego płuca. Inne typy histologiczne stwierdzano u niewielkiego odsetka chorych — rozpoznanie raka o nieustalonym typie (NOS, *not-otherwise specified*), wielkokomórkowego, oskrzelikowo-pęcherzykowego lub neuroendokrynnego stwierdzano u 2,4–4,5% chorych. W związku z tym należy uznać, że udokumentowana w cytowanych badaniach rejestracyjnych wartość immunochemioterapii odnosi się do chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego płuca.

We wszystkich wymienionych badaniach — niezależnie od typu histologicznego — zastosowanie immunochemioterapii zmniejszyło ryzyko progresji choroby oraz zgonu. Obserwowano jednak różnice w zakresie parametrów przeżycia zależne od typu histologicznego NDRP.

Wartość immunochemioterapii z udziałem pembrolizumabu oceniono w badaniach KEYNOTE-189 [4] i KEYNOTE-407 [5], które miały identyczny plan poza różnym typem histologicznym nowotworu — w pierwszym leczeniu stosowano u chorych na raka niepłaskonabłonkowego, a do drugiego kwalifikowani byli chorzy na raka płaskonabłonkowego. Pośrednie porównanie wyników cytowanych badań sugeruje większą skuteczność immunochemioterapii u chorych z rozpoznaniem

gruczołowego raka płuca — w przypadku raka gruczołowego zastosowanie immunochemioterapii pozwoliło na uzyskanie większej różnicy w zakresie PFS [9 vs. 4,9 mies. — HR (*hazard ratio*) 0,48; 95% CI (*confidence interval*) 0,4–0,58] [4], podczas gdy u chorych z rakiem płaskonabłonkowym różnica była mniejsza (8 vs. 5,1 mies. — HR 0,57; 95% CI 0,47–0,69) [5]. Mediany OS wyniosły, odpowiednio, 22 wobec 10,6 miesiąca (HR 0,56; 95% CI 0,46–0,69) i 17,1 vs. 11,6 miesiąca (HR 0,71; 95% CI 0,58–0,88) [4, 5]. W obydwu cytowanych badaniach większość chorych (odpowiednio: 70 i 64%) żyła po upływie 12-miesięcznej obserwacji.

Badanie CheckMate 9LA, zakładało określenie wartości 2 cykli immunochemioterapii (niwolumab i ipilimumab) z następową immunoterapią (łącznie przez 2 lata lub do czasu utraty korzyści klinicznej) w porównaniu z wyłączną chemioterapią (4 cykle) [10]. W całej analizowanej populacji uzyskano korzyść z zastosowania immunochemioterapii w odniesieniu do założonych punktów końcowych badania — mediany PFS wyniosły 6,8 miesiące wobec 5 miesięcy, a mediany OS osiągnęły, odpowiednio, 14,1 wobec 10,7 miesiąca. Informacji wskazujących na aktywność leczenia zależną od typu histologicznego dostarczyła analiza podgrup — ponownie potwierdzono większą skuteczność u chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego płuca (w przypadku raka gruczołowego mediana PFS wyniosła 7 vs. 5,6 mies. — HR 0,74; 95% CI 0,6–0,92, a OS 17 vs. 12 miesięcy — HR 0,69; 95% CI 0,55–0,87), podczas gdy w przypadku raka płaskonabłonkowego, odpowiednio: 5,6 vs. 4,3 miesiąca (HR 0,57; 95% CI 0,42–0,78) i 14,5 vs. 9,1 miesiąca (HR 0,62; 95% CI 0,45–0,86) [10]. Niezależnie od typu histologicznego około 64% chorych pozostawała w obserwacji po upływie 12 miesięcy.

U chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego oceniano również wartość leczenia kojarzącego immunochemioterapię (atezolizumab) z bewacyzumabem [8]. Zastosowanie schematu wielolekowego (atezolizumab, chemioterapia i bewacyzumab) pozwoliło zmniejszyć

ryzyko zgonu w porównaniu z grupą chorych, u których nie stosowano immunoterapii (HR 0,78; 95% CI 0,64–0,96). Wstępne dane sugerują również korzyść z leczenia u chorych z obecnością mutacji aktywującej w genie *EGFR* (HR 0,31; 95% CI 0,11–0,83) [16], co jednak wymaga potwierdzenia.

Chorzy z rozpoznaniem zaawansowanego NDRP odnoszą korzyść z zastosowania immunochemioterapii niezależnie od histologicznego typu nowotworu. Należy jednak wziąć pod uwagę mniejszą spodziewaną korzyść kliniczną u chorych z rakiem płaskonabłonkowym płuca. Należy zwrócić uwagę, że w odniesieniu do raka niepłaskonabłonkowego większość informacji dotyczy raka gruczołowego płuca u chorych bez zaburzeń molekularnych w genie *EGFR* i *ALK* (informacje dotyczące skuteczności schematów łączących immunoterapię z chemioterapią podsumowano w tabeli 8, przy czym uwzględniono jedynie badania z udokumentowaną przewagą immunochemioterapii nad chemioterapią). W Polsce można obecnie stosować jedynie pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią, a wybór leków cytotoksycznych jest podyktowany typem histologicznym nowotworu.

Skuteczność immunochemioterapii u chorych w podeszłym wieku

W badaniach oceniających wartość immunochemioterapii w leczeniu pierwszej linii chorych na zaawansowanego NDRP wiek nie stanowił kryterium określającego możliwość włączenia. W cytowanych badaniach około 50% stanowili chorzy powyżej 65. roku życia. Tabela 9 zawiera podsumowanie informacji na temat skuteczności immunochemioterapii w grupie chorych powyżej 65. roku życia w porównaniu z osobami młodszymi. Należy zwrócić uwagę, że w dotychczasowych badaniach chorzy powyżej 75. roku życia stanowili niewielką część populacji (8–10%) [7, 10]

Tabela 8. Skuteczność immunochemioterapii względem typu histologicznego

Badanie	ORR (%)	mPFS [mies.]	HR	12 mies. PFS (%)	MOS [mies.]	HR	12 mies. OS (%)
KEYNOTE-189 [4]	48 vs. 19,4	9 vs. 4,9	0,48	39 vs. 17	22 vs. 10,7	0,56	70 vs. 48
KEYNOTE-407 [5]	62,6 vs. 38,4	8 vs. 5,1	0,57	35,8 vs. 17,7	17,1 vs. 11,6	0,71	64,7 vs. 49,6
IMpower130 [7]	49,2 vs. 31,9	7 vs. 5,5	0,64	29 vs. 14	18,6 vs. 13,9	0,79	63 vs. 55
IMpower150 [8]	63,5 vs. 48*	8,3 vs. 6,8	0,62	36,5 vs. 18	19,2 vs. 14,7	0,78	67,3 vs. 60
CheckMate 9LA AC [10]	33,3 vs. 21,9	7 vs. 5,6	0,74	33 vs. 21	17 vs. 11,9	0,69	63 vs. 50
CheckMate 9LA SCC [10]	48,6 vs. 31,3	5,6 vs. 4,3	0,57	33 vs. 9	14,5 vs. 9,1	0,62	64 vs. 40

*dane dla chorych bez zaburzeń molekularnych (atezolizumab + bewacyzumab + chemioterapia wobec bewacyzumab + chemioterapia); AC (*adenocarcinoma*) — rak gruczołowy; HR (*hazard ratio*) — współczynnik ryzyka; MOS (*median overall survival*) — mediana czasu przeżycia całkowitego; mPFS (*median progression-free survival*) — mediana czasu przeżycia wolnego od progresji; ORR (*overall response rate*) — wskaźnik obiektywnych odpowiedzi; SCC (*squamous-cell carcinoma*) — rak płaskonabłonkowy

Tabela 9. Wartość immunochemioterapii u chorych powyżej 65. roku życia w wybranych badaniach III fazy

Badanie	Liczba chorych ogółem	Mediana wieku	Liczba chorych > 65. roku życia	HR dla OS immunochemioterapia	
				HR < 65. roku życia	HR > 65. roku życia
KEYNOTE-189 [4]	616	64 (34–84)	49%	0,43	0,64
KEYNOTE-407 [5]	559	65 (29–88)	55%	0,74	0,52
IMpower130 [7]	723	63 (31–90)	50%	0,78	0,79
CheckMate 9LA [10]	719	65 (35–81)	51%	0,61	0,62*

*chorzy w wieku 65–75 lat, dla chorych > 75. roku życia HR (*hazard ratio*) 1,21 [95% CI (*confidence interval*) 0,69–2,12]

i w większości publikacji nie przedstawiono informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa immunochemioterapii w wymienionej grupie osób uczestniczących w badaniach. Warto jednak podkreślić wnioski z analizy podgrup w badaniu oceniającym połączenie niwolumabu z ipilimumabem i chemioterapią [10]. Chorzy powyżej 75. roku życia nie uzyskali korzyści z leczenia skojarzonego (HR 1,21; 95% CI 0,69–2,12). Kwalifikowanie chorych w wieku podeszłym powinno być szczególnie staranne z uwzględnieniem oceny stopnia sprawności i wydolności narządów.

Skuteczność immunochemioterapii u chorych w gorszym stanie sprawności

Stan sprawności — oceniany według skali ECOG — stanowi jeden z kluczowych parametrów branych pod uwagę podczas kwalifikowania chorych z rozpoznaniem zaawansowanego NDRP do leczenia systemowego.

W badaniach klinicznych, których wyniki stanowiły podstawę decyzji o zarejestrowaniu immunochemioterapii w pierwszej linii leczenia, kwalifikowano chorych z sprawnością w stopniach 0 lub 1 według skali ECOG. W związku z powyższym, w praktyce klinicznej immunochemioterapię powinno się rozważać jedynie u chorych w bardzo dobrym lub dobrym stanie ogólnym. Należy podkreślić, że gorszy stopień sprawności (ECOG \geq 2) stanowi udokumentowany negatywny czynnik rokowniczy u chorych na NDRP, u których stosowano immunochemioterapię w drugiej linii leczenia — w porównaniu z chorymi w stopniu sprawności 0–1 ryzyko szybkiej progresji choroby i zgonu było kilkukrotnie większe [17, 18].

Skuteczność immunochemioterapii u chorych z przerzutami w wątrobie

W badaniach klinicznych oceniających skuteczność samodzielnej immunoterapii obecność przerzutów do wątroby w przebiegu raka płuca wiązała się z gorszą odpowiedzią na leczenie [19]. Ograniczona aktywność immunoterapii w przypadku przerzutów w wątrobie

może być związana z immunosupresyjnego mikrośrodowiska wymienionych zmian charakteryzujących się hipoksją, wysokim stężeniem czynnika wzrostu śródbłonka naczyńowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), zmniejszoną infiltracją cytotoksycznymi limfocytami CD8(+) oraz nadmierną aktywacją limfocytów T regulatorowych przez makrofagi Kupffera i komórki endotelium zatok [20]. Odsetek chorych z wewnątrzwątrobowym rozsiewem w badaniach analizujących zastosowanie immunochemioterapii wyniósł 12–20% [4, 6, 9, 16, 21]. W analizie podgrup badania IMpower 150 (w którym obecność przerzutów do wątroby była czynnikiem stratyfikującym) wykazano, że zastosowanie schematu ABCP (atezolizumab, bewacyzumab oraz chemioterapia karboplatyną z paklitaksemem) — w przeciwieństwie do schematów ACP (bez bewacyzumabu) i BCP (bez atezolizumabu) była związana z najwyższym odsetkiem obiektywnych odpowiedzi (78,4% vs. 67,3% w grupie otrzymującej ACP i 69,7% w grupie otrzymującej BCP) oraz prowadziła do wydłużenia OS w grupie chorych na niepłaskonabłonkowego raka płuca z wyjściowo obecnymi przerzutami do wątroby [16]. Mediana OS w grupie otrzymującej schemat ABCP wyniosła 13,3 miesiąca w porównaniu z 9,4 miesiąca w grupie otrzymującej BCP oraz 8,9 miesiąca w grupie otrzymującej ACP. W badaniu nie wykazano zależności między wartością ekspresji PD-L1 i odpowiedzią na leczenie. Korzyści w zakresie OS z zastosowania immunochemioterapii nie potwierdzono w innych badaniach z grupy IMpower (130, 131 i 132) [6, 7, 9], w których stosowano atezolizumab bez udziału bewacyzumabu. Bewacyzumab, poza działaniem antyangiogennym, wykazuje wpływ immunomodulacyjny (promuje immersję limfocytów T oraz stymuluje odpowiedź T-komórkową poprzez hamowanie immunosupresyjnego działania czynnika VEGF).

W dojrzałej analizie danych z badania KEYNOTE-189 wykazano, że w grupie chorych na niepłaskonabłonkowego raka płuca z przerzutami w wątrobie (19% ogółu chorych) mediana OS uległa wydłużeniu z 6,6 miesiąca w podgrupie otrzymującej chemioterapię do 12,6 miesiąca w ramieniu, w którym stosowano chemioterapię w skojarzeniu z pembrolizumabem

(HR 0,62; 95% CI 0,39–0,98). W grupie chorych bez rozsiewu do wątroby mediana OS w obu ramionach wyniosła, odpowiednio, 13,2 miesiąca i 23,7 miesiąca (HR 0,58; 95% CI 0,45–0,74) [4, 5]. Wymienione obserwacje pochodzą z analizy podgrup, co nakazuje interpretacyjną ostrożność. Profil bezpieczeństwa stosowania immunochemioterapii w badaniu KEYNOTE-189 był akceptowalny i zbliżony w podgrupie chorych bez oraz z przerzutami w wątrobie. Działania niepożądane w stopniu nasilenia co najmniej 3 obserwowano u 69,2% chorych z przerzutami w wątrobie i 72,4% chorych bez przerzutów w tym narządzie, otrzymujących pembrolizumab skojarzony z chemioterapią oraz, odpowiednio, u 72,9% i 64,9% chorych otrzymujących chemioterapię z placebo. Nie obserwowano nowych działań niepożądanych.

W metaanalizie uwzględniającej badania IMpower130/131/132/150 oraz badanie KEYNOTE-189 wykazano, że zastosowanie skojarzonej immunochemioterapii prowadzi do wydłużenia PFS w grupie chorych z i bez przerzutów w wątrobie z wyraźniej zaznaczonym zyskiem w grupie chorych bez wewnątrzwątrobowego rozsiewu (HR 0,73; 95% CI 0,59–0,90 i HR 0,58 95% CI 0,52–0,64) odpowiednio: dla chorych z i bez przerzutów w wątrobie (p dla interakcji = 0,087) [22]. W innej metaanalizie uwzględniającej te same badania wykazano, że zastosowanie immunochemioterapii istotnie statystycznie wydłuża PFS niezależnie od obecności przerzutów w wątrobie [21]. W subpopulacji chorych z i bez rozsiewu wewnątrzwątrobowego HR wyniósł odpowiednio: 0,68 (95% CI; 0,53–0,87) i 0,63 (95% CI 0,53–0,75), a różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W metaanalizie wykazano dodatkowo, że skojarzenie pembrolizumabu z pemetrekselem i pochodną platyny zmniejszało ryzyko zgonu niezależnie od obecności przerzutów do wątroby. Potwierdzono również, że zastosowanie schematów immunochemioterapii opartych na atezolizumabie wydłuża OS u chorych z przerzutami niepłaskonabłonkowego raka płuca w wątrobie wyłącznie w przypadku stosowania schematu leczenia z udziałem bewacyzumabu (HR 0,52; 95% CI 0,33–0,82) [21]. W przypadku chorych z tej subpopulacji otrzymujących immunochemioterapię z atezolizumabem bez dodatku bewacyzumabu nie obserwowano dodatkowych korzyści w zakresie OS (HR 0,94; 95% CI 0,68–1,29 ze współczynnikiem p dla różnicy między schematami z i bez bewacyzumabu wynoszącym 0,04) [21]. Dane te sugerują konieczność synchronicznego hamowania VEGF i PD-L1 dla uzyskania efektu wydłużenia OS w grupie chorych z przerzutami w wątrobie kwalifikowanych do immunochemioterapii z wykorzystaniem atezolizumabu. Podczas kwalifikowania chorych z przerzutami w wątrobie do leczenia immunochemioterapią szczególną uwagę zwrócić należy na spełnienie kryteriów w zakresie parametrów czynnościowych wątroby (całkowita bilirubina $\leq 1,5 \times$

górną granicę wartości referencyjnych; transaminazy $\leq 5 \times$ górną granicę wartości referencyjnych; fosfataza zasadowa $\leq 5 \times$ górną granicę wartości referencyjnych).

Skuteczność immunochemioterapii u chorych z przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym

Przerzuty w OUN stanowią czynnik istotnie pogarszający rokowanie chorych na raka płuca. Odsetek chorych z wewnątrzczaszkowym rozsiewem w badaniach analizujących zastosowanie immunochemioterapii wyniósł 8–13% [5, 23]. W dojrzałej analizie danych z badania KEYNOTE-189 wykazano, że zastosowanie immunochemioterapii prowadziło do poprawy zarówno PFS, jak i OS w porównaniu z wyłączną chemioterapią, a korzyść obserwowano niezależnie od obecności przerzutów w mózgu [4, 5]. W grupie chorych na niepłaskonabłonkowego raka płuca z przerzutami w OUN mediana OS uległa wydłużeniu z 7,5 miesiąca w podgrupie otrzymującej chemioterapię do 19,2 miesiąca w ramieniu, w którym stosowano chemioterapię w skojarzeniu z pembrolizumabem (HR 0,41; 95% CI 0,24–0,67). W grupie chorych bez rozsiewu w OUN mediana OS w obu ramionach wyniosła odpowiednio: 12,1 miesiąca i 22,4 miesiąca (HR 0,59; 95% CI 0,46–0,75). Profil bezpieczeństwa stosowania immunochemioterapii w cytowanym badaniu był akceptowalny i zbliżony w podgrupie chorych bez i z przerzutami w OUN. Działania niepożądane w stopniu nasilenia co najmniej 3 obserwowano u 80% chorych z przerzutami w mózgu i 70,1% chorych bez przerzutów w OUN otrzymujących pembrolizumab skojarzony z chemioterapią oraz odpowiednio: u 63,6% oraz 67,5% chorych otrzymujących chemioterapię z placebo. Nie obserwowano nowych działań niepożądanych.

W analizie zbiorczej badań KEYNOTE-21, -189 i -407 (ostatnie spośród wymienionych jest jedynym badaniem dedykowanym płaskonabłonkowemu rakowi płuca) wykazano korzyść w zakresie PFS i OS z zastosowania chemioterapii skojarzonej z pembrolizumabem [24]. Dwunastomiesięczne prawdopodobieństwo przeżycia w grupie chorych z przerzutami w OUN otrzymujących chemioterapię w skojarzeniu z pembrolizumabem wyniosło 62,9% w porównaniu z 34,9% w grupie chorych otrzymujących wyłącznie chemioterapię.

Istotne jest podkreślenie, że do immunochemioterapii należałoby kwalifikować chorych z bezobjawowymi neurologicznie przerzutami do OUN, poddanych miejscowemu leczeniu wewnątrzczaszkowego rozsiewu (resekcja chirurgiczna lub radioterapia, preferencyjnie stereotaktyczna) i niewymagających stosowania kortykosteroidów z uwagi na ryzyko ograniczenia efektu terapeutycznego immunoterapii.

Subpopulację chorych na raka płuca z przerzutami w wątrobie lub OUN charakteryzuje gorsze rokowanie, ale obecność rozsiewu w tych dwóch kluczowych narządach nie wyklucza korzyści z zastosowania immunochemioterapii.

Skuteczność immunochemioterapii u chorych z nawrotowym nowotworem

Kilka badań klinicznych, które są obecnie prowadzone, ma odpowiedzieć na pytanie o rolę immunochemioterapii w leczeniu chorych na nawrotowego NDRP. W dostępnych wynikach badania CheckMate 9LA wykazano, że w przypadku przerzutowego lub nawrotowego NDRP zastosowanie w pierwszej linii leczenia przeciwciała anti-CTLA4 (ipilimumab) w skojarzeniu z przeciwciałem anti-PD-1 (niwolumab) oraz chemioterapią (2 cykle) poprawia wyniki w porównaniu z zastosowaniem wyłącznie chemioterapii (4 cykle) [10]. Mediana OS chorych otrzymujących immunochemioterapię wyniosła 15,6 miesiąca w porównaniu z 10,9 miesiąca w grupie chorych otrzymujących wyłączną chemioterapię (HR 0,66; 95% CI 0,55–0,80). Odsetek obiektywnych odpowiedzi w ramieniu z immunochemioterapią wyniósł 38% w porównaniu z 25% w ramieniu z wyłączną chemioterapią. Najczęstszymi obserwowanymi działaniami niepożądanymi w stopniach 3.–4. były: neutropenia (7% w grupie immunochemioterapii vs. 9% w grupie wyłącznej chemioterapii), anemia (6% vs. 14%) oraz biegunka (4% vs. 1%). Poważne działania niepożądane wystąpiły u 30% chorych otrzymujących immunochemioterapię oraz u 18% chorych poddanych wyłącznej chemioterapii.

Podsumowanie

Immunochemioterapia jest wartościową metodą leczenia chorych na uogólnionego NDRP. Konieczne jest staranne kwalifikowanie chorych z uwzględnieniem oceny ekspresji PD-L1, ale również należy uwzględnić charakterystykę kliniczną chorych. Konieczne jest również wzięcie pod uwagę ryzyka immunozależnych powikłań leczenia i możliwości zapobiegania oraz leczenia działań niepożądanych. Stosowanie immunochemioterapii u chorych na uogólnionego NDRP powinno być prowadzone w ośrodkach posiadających odpowiednie doświadczenie i pełne możliwości diagnostyczne oraz terapeutyczne u chorych na NDRP łącznie z pełną możliwością leczenia powikłań w trybie stacjonarnym.

Piśmiennictwo

1. Cortellini A, Tiseo M, Banna G, et al. Clinicopathologic correlates of first-line pembrolizumab effectiveness in patients with advanced NSCLC and a PD-L1 expression of $\geq 50\%$. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2020; 69(11): 2209–2221. doi: [10.1007/s00262-020-02613-9](https://doi.org/10.1007/s00262-020-02613-9).
2. Bodor JN, Bumber Y, Borghaei H. Biomarkers for immune checkpoint inhibition in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Cancer*. 2020; 126(2): 260–270. doi: [10.1002/cncr.32468](https://doi.org/10.1002/cncr.32468), indexed in Pubmed: 31691957.
3. Wojas-Krawczyk K, Kubiawski T. Imperfect Predictors for Lung Cancer Immunotherapy-A Field for Further Research. *Front Oncol*. 2020; 10: 568174. doi: [10.3389/fonc.2020.568174](https://doi.org/10.3389/fonc.2020.568174), indexed in Pubmed: 33330041.
4. Rodríguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair MJ, et al. KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378(22): 2078–2092. doi: [10.1056/NEJMoa1801005](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005), indexed in Pubmed: 29658856.
5. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol*. 2020; 15(10): 1657–1669. doi: [10.1016/j.jtho.2020.06.015](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.06.015), indexed in Pubmed: 32599071.
6. Jotte R, Cappuzzo F, Vynnychenko I, et al. Atezolizumab in Combination With Carboplatin and Nab-Paclitaxel in Advanced Squamous NSCLC (IMpower131): Results From a Randomized Phase III Trial. *J Thorac Oncol*. 2020; 15(8): 1351–1360. doi: [10.1016/j.jtho.2020.03.028](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.03.028), indexed in Pubmed: 32302702.
7. West H, McCleod M, Hussein M, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019; 20(7): 924–937. doi: [10.1016/S1470-2045\(19\)30167-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30167-6), indexed in Pubmed: 31122901.
8. Socinski M, Jotte R, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *New England Journal of Medicine*. 2018; 378(24): 2288–2301. doi: [10.1056/nejmoa1716948](https://doi.org/10.1056/nejmoa1716948).
9. Nishio M, Barlesi F, West H, et al. Atezolizumab Plus Chemotherapy for First-Line Treatment of Nonsquamous NSCLC: Results From the Randomized Phase 3 IMpower132 Trial. *J Thorac Oncol*. 2021; 16(4): 653–664. doi: [10.1016/j.jtho.2020.11.025](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.11.025), indexed in Pubmed: 33333328.
10. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021; 22(2): 198–211. doi: [10.1016/S1470-2045\(20\)30641-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30641-0), indexed in Pubmed: 33476593.
11. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, et al. First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (CheckMate 568): Outcomes by Programmed Death Ligand 1 and Tumor Mutational Burden as Biomarkers. *J Clin Oncol*. 2019; 37(12): 992–1000. doi: [10.1200/JCO.18.01042](https://doi.org/10.1200/JCO.18.01042), indexed in Pubmed: 30785829.
12. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. KEYNOTE-042 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019; 393(10183): 1819–1830. doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)32409-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32409-7), indexed in Pubmed: 30955977.
13. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med*. 2020; 383(14): 1328–1339. doi: [10.1056/NEJMoa1917346](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917346), indexed in Pubmed: 32997907.
14. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol*. 2019; 37(7): 537–546. doi: [10.1200/JCO.18.00149](https://doi.org/10.1200/JCO.18.00149), indexed in Pubmed: 30620668.
15. Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *The Lancet*. 2021; 397(10274): 592–604. doi: [10.1016/S0140-6736\(21\)00228-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00228-2).
16. Reck M, Mok TSK, Nishio M, et al. IMpower150 Study Group. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2019; 7(5): 387–401. doi: [10.1016/S2213-2600\(19\)30084-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30084-0), indexed in Pubmed: 30922878.
17. Almazán M, Pérez D, Pozo M. A multicentre observational study of the effectiveness, safety and economic impact of nivolumab on non-small-cell lung cancer. *Int J Clin Pharm*. 2019(41): 272–279.
18. Juergens RA, Mariano C, Jolivet J, et al. Real-world benefit of nivolumab in a Canadian non-small-cell lung cancer cohort. *Curr Oncol*. 2018; 25(6): 384–392. doi: [10.3747/co.25.4287](https://doi.org/10.3747/co.25.4287), indexed in Pubmed: 30607113.

19. Bilen MA, Shabto JM, Martini DJ, et al. Sites of metastasis and association with clinical outcome in advanced stage cancer patients treated with immunotherapy. *BMC Cancer*. 2019; 19(1): 857, doi: [10.1186/s12885-019-6073-7](https://doi.org/10.1186/s12885-019-6073-7), indexed in Pubmed: [31464611](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31464611/).
20. 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.CIR-16-0325](https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-16-0325), indexed in Pubmed: [28411193](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28411193/).
21. El-Osta HE, Mott FE, Burt BM, et al. Predictors of benefits from frontline chemoimmunotherapy in stage IV non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Oncoimmunology*. 2019; 8(12): e1665974, doi: [10.1080/2162402X.2019.1665974](https://doi.org/10.1080/2162402X.2019.1665974), indexed in Pubmed: [31741764](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31741764/).
22. Dafni U, Tsourti Z, Vervita K, et al. Immune checkpoint inhibitors, alone or in combination with chemotherapy, as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer. A systematic review and network meta-analysis. *Lung Cancer*. 2019; 134: 127–140, doi: [10.1016/j.lungcan.2019.05.029](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.05.029), indexed in Pubmed: [31319971](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31319971/).
23. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol*. 2020; 15(10): 1657–1669, doi: [10.1016/j.jtho.2020.06.015](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.06.015), indexed in Pubmed: [32599071](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32599071/).
24. Borghaei H, Langer CJ, Paz-Ares L, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with advanced non-small cell lung cancer without tumor PD-L1 expression: A pooled analysis of 3 randomized controlled trials. *Cancer*. 2020; 126(22): 4867–4877, doi: [10.1002/cncr.33142](https://doi.org/10.1002/cncr.33142), indexed in Pubmed: [32914866](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32914866/).

Roman Dubiański

Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

Wpływ leczenia rybocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem na czas przeżycia całkowitego chorych z rozpoznaniem zaawansowanego raka piersi — aktualizacja wyników badania MONALEESA-3

Effect of ribociclib plus fulvestrant on overall survival in the treatment of advanced breast cancer — updated MONALEESA-3 results

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

 Dubiański R. Effect of ribociclib plus fulvestrant on overall survival in the treatment of advanced breast cancer — updated MONALEESA-3 results. *Oncol Clin Pract.* 2022; 18. DOI: 10.5603/OCP2021.0034.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

 Dr n. med. Roman Dubiański
 Klinika Nowotworów Piersi
 i Chirurgii Rekonstrukcyjnej,
 Narodowy Instytut Onkologii
 im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie,
 Państwowy Instytut Badawczy
 ul. W. K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
 e-mail: r.dubianski@hotmail.com

STRESZCZENIE

Leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych i z ujemnym stanem receptora HER2 uległo znacznej poprawie w ostatnich latach dzięki zastosowaniu inhibitorów kinaz zależnych od cyklin 4/6 w połączeniu z hormonoterapią. W badaniu III fazy MONALEESA-3 wykazano znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji oraz całkowitego pod wpływem rybocyklibu i fulwestrantu. Najnowsza aktualizacja badania — dokonana po kolejnej obserwacji (mediana — 56,3 miesiąca) — wykazała znamienne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego o ponad rok — mediana w ramieniu z rybocyklibem wyniosła 53,7 miesiąca wobec 41,5 miesiąca w ramieniu z placebo (zmniejszenie ryzyka o 27%). Analiza podgrup potwierdziła skuteczność leczenia skojarzonego w pierwszej i drugiej linii leczenia. Wykazano, że dodanie rybocyklibu do fulwestrantu znamienne wydłuża czas do konieczności zastosowania chemioterapii. Nie zaobserwowano w okresie dłuższej obserwacji żadnych nowych istotnych działań niepożądanych.

Słowa kluczowe: rak piersi, rybocyklib, fulwestrant, inhibitory CDK4/6

ABSTRACT

The results of the treatment of ER-positive/HER2-negative advanced breast cancer has been improved in the last few years due to the use of CDK4/6 inhibitors combined with endocrine therapy. Ribociclib with fulvestrant significantly prolonged progression free survival and overall survival in phase III MONALEESA-3 trial. The newest update of the trial (after 56.3 months of observation) showed significant improvement in overall survival in the experimental arm for more than a year: mOS was 53.7 months in the ribociclib plus fulvestrant arm, and 41.5 months in placebo plus fulvestrant arm (risk reduction of 27%). Subgroup analyze confirmed the efficacy of the treatment in both, first and second line of the treatment. The study also showed that adding ribociclib to the endocrine treatment prolongs median time to chemotherapy. No new toxicities were observed in longer observation.

Key words: breast cancer, ribociclib, fulvestrant, CDK4/6 inhibitor

Wprowadzenie

W komórkach raka piersi istnieje wiele szlaków, które są celami uchwytu leków ukierunkowanych molekularnie. Do leków będących przykładem działania na określone cele należą inhibitory kinaz zależnych od cyklin 4/6. Złożone oddziaływania między cyklinami i kinazami zależnymi od cyklin (CDK, *cyclin-dependent kinase*) sterują cyklem życiowym komórek, ponieważ wymienione enzymy pełnią funkcje regulatorowe na wszystkich etapach podziału komórki. Rozpoczęcie podziału zależy przede wszystkim od kinazy 4. i 6. (CDK 4 i 6), które są strukturalnie powiązane i wykazują podobne właściwości biologiczne i biochemiczne [1]. Zmiany cyklu komórkowego są typowe dla nowotworów złośliwych, w których dochodzi do rozregulowania wymienionego procesu, a efektem jest niekontrolowany wzrost. W komórkach raka piersi opisywano liczne zmiany w obrębie białek regulatorowych i zaburzenia regulacji osi cykliny D1- kinazy zależne od cyklin 4/6 [2–4]. Aktywacja wspomnianej osi jest charakterystyczna dla luminalnego raka piersi, w którym występuje więcej cykliny D niż w komórkach innych typów raka piersi [5]. Istnieją dowody, że w komórkach raka piersi z ekspresją receptora estrogenowego (ER, *estrogen receptor*) zachodzi przewodnictwo między szlakami ER i cykliny D1 (CCND1) [6]. Hamowanie kinaz zależnych od cyklin (CDK) stało się istotnym celem nowych metod leczenia chorych na raka piersi. Początkowo stosowano niespecyficzne inhibitory CDK, których wartość — oceniona w ramach badań klinicznych — była niezadowalająca [7, 8]. Dopiero zastosowanie specyficznych inhibitorów drugiej generacji, ukierunkowanych na kinazy zależne od cyklin 4. i 6. przyniosło bardzo obiecujące wyniki leczenia. Inhibitorami CDK4/6 — dostępnymi obecnie w leczeniu chorych na raka piersi HER2-ujemnego z ekspresją ER — są: abemacyklil, palbocyklil i rybocyklil.

Rybocyklil jest wysoce selektywnym inhibitorem CDK 4 i 6, który w badaniach przedklinicznych wykazywał dużą aktywność w guzach litych (w tym — w ER+/HER2-/- zaawansowanym raku piersi) [9]. W badaniach *in vitro* i *in vivo* u ludzi wykazano, że jest metabolizowany w wątrobie (głównie za pośrednictwem CYP3A4). Rybocyklil i jego metabolity są głównie wydalane z kałem oraz w niewielkim stopniu przez nerki.

Przeprowadzono 3 badania III fazy, których wyniki miały potwierdzić skuteczność rybocyklilu w leczeniu chorych na zaawansowanego raka piersi. Pierwszym było badanie III fazy MONALEESA-2, w którym brały udział chore z hormonozależnym i HER2-ujemnym zaawansowanym rakiem piersi nieotrzymujące wcześniej leczenia systemowego z powodu uogólnienia choroby [10]. W badaniu uczestniczyło 668 chorych, które zostały przydzielone losowo do leczenia rybocyklilem w skojarzeniu z letrozolem lub wyłącznie letrozolem. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas przeżycia wolnego

od progresji (PFS, *progression-free survival*), który po 18 miesiącach obserwacji był znacząco dłuższy w ramieniu z rybocyklilem — wskaźnik PFS wyniósł 63% [95% CI (*confidence interval*) 54,6–70,3] wobec 42,2% przy 95% CI wynoszącym 34,8–49,5 w grupie z placebo, a mediana PFS wyniosła 14,7 miesiąca (95% CI 13,0–16,5) w grupie placebo (w grupie eksperymentalnej mediana nie została osiągnięta). W zaktualizowanej analizie po medianie wynoszącej 26,4 miesiąca obserwacji mediana PFS wyniosła 25,3 miesiąca w ramieniu eksperymentalnym oraz 16 miesięcy w ramieniu kontrolnym, co odpowiadało ilorazowi ryzyka (HR, *hazard ratio*) 0,568; 95% CI 0,457–0,704; $p = 9,63 \times 10^{-8}$ [11]. W badaniu wykazano poprawę czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*), co było drugorzędowym punktem końcowym. W trakcie ostatniego kongresu Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (ESMO, *European Society for Medical Oncology*) w 2021 roku przedstawiono zaktualizowane wyniki badania, które wykazały wydłużenie OS w przypadku leczenia skojarzonego — mediany wyniosły 63,9 miesiąca wobec 51,4 miesiąca (HR 0,76; 95% CI 0,63–0,93; $p = 0,004$) [12]. Wynik jest wyjątkowy, ponieważ wykazano przeżycie chorych na zaawansowanego raka piersi wynoszące ponad 5 lat.

Z kolei badanie MONALEESA-7 było pierwszym badaniem III fazy z zastosowaniem inhibitora CDK4/6, w którym brały udział tylko chore w wieku przedmenopauzalnym lub okołomenopauzalnym [13]. Do badania włączono 672 chore, które mogły otrzymywać hormonoterapię lub chemioterapię w leczeniu neo- lub adiuwantowym oraz jedną linię chemioterapii z powodu choroby zaawansowanej. Chore otrzymywały rybocyklil w skojarzeniu z tamoksyfenem lub inhibitorem aromatazy (letrozol lub anastrozol) oraz gosereliną, a w ramieniu kontrolnym stosowano samą hormonoterapię. Pierwszorzędowym punktem końcowym był PFS, którego mediana w ramieniu z rybocyklilem wyniosła 23,8 miesiąca wobec 13 miesięcy dla placebo (HR 0,55; 95% CI 0,44–0,69; $p < 0,0001$). Pierwsze dane dotyczące dodania rybocyklilu do hormonoterapii w badaniu MONALEESA-7 wykazały znaczące wydłużenie OS w porównaniu z hormonoterapią i placebo. Odsetek OS wyniósł odpowiednio w 42. miesiącu obserwacji 70,2% w grupie otrzymującej rybocyklil (95% CI 63,5–76,0) oraz 46% (95% CI 32,0–58,9) dla placebo (HR 0,71; 95% CI 0,54–0,95; $p = 0,00973$) [14]. Mediana OS nie została wówczas osiągnięta w ramieniu z rybocyklilem. Kolejne zaktualizowane wyniki badania MONALEESA-7 przedstawiono na konferencji *San Antonio Breast Cancer Symposium* (SABCS) w grudniu 2020 roku [15]. Po dodatkowym czasie obserwacji, wynoszącym średnio 53,5 miesiąca, osiągnięto medianę OS w ramieniu eksperymentalnym, która wyniosła 58,7 miesiąca i była ponad 10 miesięcy dłuższa niż w ramieniu z placebo (48 miesięcy — HR, 0,76; 95% CI 0,61–0,96).

Trzecim, w którym stosowano rybocyklid w leczeniu chorych na zaawansowanego ER-dodatniego/HER2-ujemnego raka piersi, było badanie MONALEESA-3. Przypomnienie tego badania oraz przedstawienie aktualizacji jego wyników jest celem niniejszego artykułu.

Badanie MONALEESA-3

MONALEESA-3 to badanie kliniczne III fazy, w którym analizowano skuteczność rybocyklidu w skojarzeniu z fulwestrantem. Wzięło w nim udział 726 chorych w wieku pomenopauzalnym. Kryterium włączenia stanowiła obecność potwierdzonego histopatologicznie ER-dodatniego i HER2-ujemnego raka piersi w stadium uogólnienia lub miejscowego zaawansowania poza możliwościami zastosowania miejscowego leczenia. Do badania włączono chore z *de novo* rozpoznany rakiem piersi ER-dodatnim i HER2-ujemnym w stadium zaawansowanym, u których doszło do nawrotu podczas lub po przynajmniej 12 miesiącach od zakończenia hormonoterapii neoadiuwantowej lub adiuwantowej oraz chore leczone wcześniej jedną linią hormonoterapii z powodu zaawansowanego raka piersi [16]. Podsumowanie wskazań do wcześniejszego leczenia przedstawiono w tabeli 1.

Wymagana była obecność zmian mierzalnych według *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST 1.1) lub przynajmniej jednej zmiany litycznej w kościach. Chore miały stopień sprawności według ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 0 lub 1. W badaniu nie mogły uczestniczyć chore, które otrzymały wcześniej chemioterapię z powodu zaawansowanego raka piersi, kiedykolwiek wcześniej — fulwestrant lub inhibitor CDK4/6 oraz chore z klinicznie istotnymi zaburzeniami rytmu serca oraz niekontrolowanymi chorobami układu sercowo-naczyniowego.

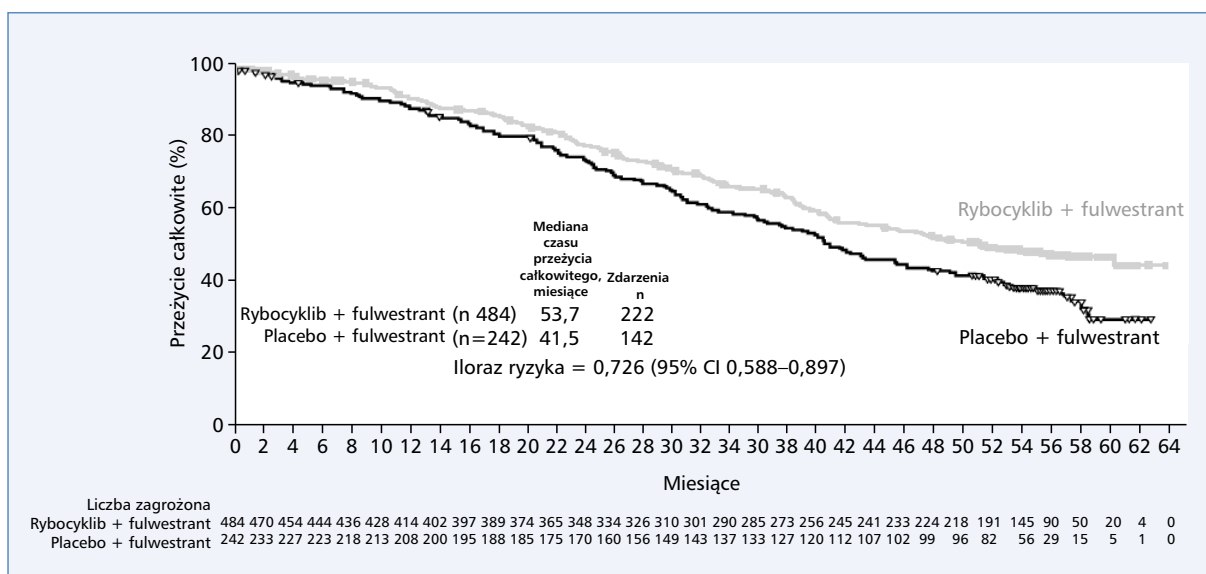
Chorych przydzielono losowo do grup (w stosunku 2:1), którymi było ramię eksperymentalne z rybocyklidem i fulwestrantem (484 chore) i kontrolne z fulwestrantem oraz placebo (242 chore). Chore otrzymywały fulwestrant w dawce 500 mg domięśniowo (dzień 1. cyklu 28-dniowego oraz dodatkowo w dniu 15. cyklu 1.) oraz

placebo lub rybocyklid w dawce 600 mg dziennie przez 3 tygodnie z tygodniową przerwą. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było PFS. Mediana PFS była znacząco większa w grupie, w której stosowano rybocyklid, i wynosiła 20,5 miesiąca w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, w której wyniosła ona 12,8 miesiąca (HR 0,593; 95% CI 0,480–0,732; $p = 0,00000041$) [16]. Wyniki spowodowały bardzo szybką rejestrację leku umożliwiającą stosowanie rybocyklidu w skojarzeniu z fulwestrantem w pierwszej i drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi. Drugorzędowym — bardzo wyczekiwany — punktem końcowym badania był OS, ponieważ nie zawsze w onkologii udaje się uzyskać wydłużenie OS nawet przy znaczącym wydłużeniu PFS. Dodatkowo w badaniu MONALEESA-3 oceniano także: PFS2 (czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby w trakcie otrzymywania kolejnej linii leczenia lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny), czas do zastosowania chemioterapii (mierzony od randomizacji do otrzymania pierwszej chemioterapii po zakończeniu leczenia w badaniu) oraz przeżycie wolne od chemioterapii (czas do pierwszej chemioterapii lub zgonu). W założeniach badania uwzględniono także analizę OS w podgrupach chorych (chore otrzymujące leczenie w pierwszej i drugiej linii, chore z cechą hormonowrażliwości i hormonooporności oraz chore z lub bez obecności przerzutów w płucach i/lub wątrobie). Medianę OS i OS szacowano, używając metody Kaplana-Meiera.

Pierwsze wyniki badania MONALEESA-3 w zakresie OS przedstawiono na kongresie ESMO w 2019 roku i opublikowano w formie pełnotekstowej w *New England Journal of Medicine* [17]. Wykazano znamienne poprawę w zakresie OS u chorych otrzymujących rybocyklid w skojarzeniu z fulwestrantem. Wydłużenie OS w przypadku leczenia skojarzonego było wyraźne — po 42 miesiącach obserwacji w ramieniu eksperymentalnym wyniosło 57,8% wobec 45,9% w ramieniu kontrolnym (HR 0,72; 95% CI 0,57–0,92; $p = 0,00455$). W trakcie pierwszej analizy przeżyć mediana OS w ramieniu z rybocyklidem nie została osiągnięta, natomiast w ramieniu z placebo wyniosła 40 miesięcy. Korzyść ze stosowania rybocyklidu w skojarzeniu z fulwestrantem została wy-

Tabela 1. Podział chorych w badaniu MONALEESA-3 w zależności od wcześniejszego leczenia z powodu raka piersi

Pierwsza linia leczenia	Pierwotnie rozpoznany zaawansowany rak piersi
	Nawrót po ponad 12 miesiącach od zakończenia hormonoterapii neoadiuwantowej lub adiuwantowej
Druga linia leczenia	Nawrót w trakcie hormonoterapii neoadiuwantowej lub adiuwantowej lub w czasie krótszym niż 12 miesięcy od jej zakończenia
	Progresja po jednej linii hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego raka piersi bez stosowania wcześniej hormonoterapii neoadiuwantowej lub adiuwantowej
	Progresja po jednej linii hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego raka piersi u chorych, u których do nawrotu raka doszło po ponad 12 miesiącach od zakończenia hormonoterapii neoadiuwantowej lub adiuwantowej



Rycina 1. Czas przeżycia całkowitego w populacji ogólnej

Tabela 2. Czas przeżycia całkowitego w poszczególnych grupach chorych w badaniu MONALEESA-3

	Mediana czasu przeżycia całkowitego	
	rybocyklib + fulwestrant (miesiące)	placebo + fulwestrant (miesiące)
Pierwsza linia leczenia	Nie osiągnięto	51,8
Druga linia leczenia	39,7	33,7
Chore z przerzutami do płuc/wątroby	46,9	39,4
Chore z hormonooopornością	35,6	31,7
Chore z hormonowrażliwością	49	41,8
Chore nieotrzymujące nigdy wcześniej hormonoterapii	59,9	50,9

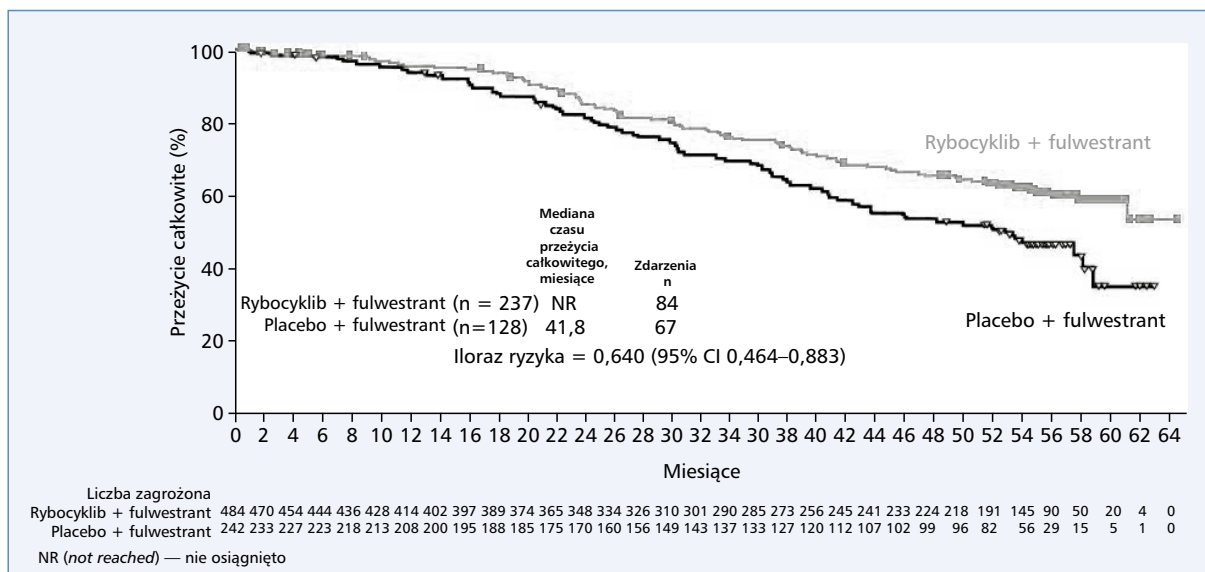
kazana zarówno w pierwszej (mediana OS dla ramienia z rybocyklibem nieosiągnięta, 45,1 miesiąca w ramieniu z placebo; HR 0,70; 95% CI 0,479–1,021), jak i w drugiej linii leczenia (40,2 miesiąca dla rybocyklibu z fulwestrantem wobec 32,5 miesiąca dla samego fulwestrantu; HR 0,730; 95% CI 0,530–1,004).

Najnowsza aktualizacja danych dotyczących OS została dokonana po medianie obserwacji wynoszącej 56,3 miesiąca (punkt odcięcia — 30.10.2020 roku) [18]. Po ponad roku od poprzedniej analizy leczenie w badaniu otrzymywało nadal 14% chorych w ramieniu z rybocyklibem oraz 8,7% chorych w ramieniu z placebo, a zgon nastąpił u — odpowiednio — 45,9% i 58,7% chorych. Zaobserwowano znamienne wydłużenie mediany OS z 41,5 miesiąca w grupie chorych otrzymujących placebo z fulwestrantem do 53,7 miesiąca w grupie z rybocyklibem i fulwestrantem (HR 0,73; 95% CI 0,59–0,90) (ryc. 1). Szacowane metodą Kaplana-Meiera 5-letnie przeżycie dla ramienia eksperymentalnego wyniosło 46% (95% CI 49–58%) wobec 31% (95% CI 23–40%) dla ramienia kontrolnego.

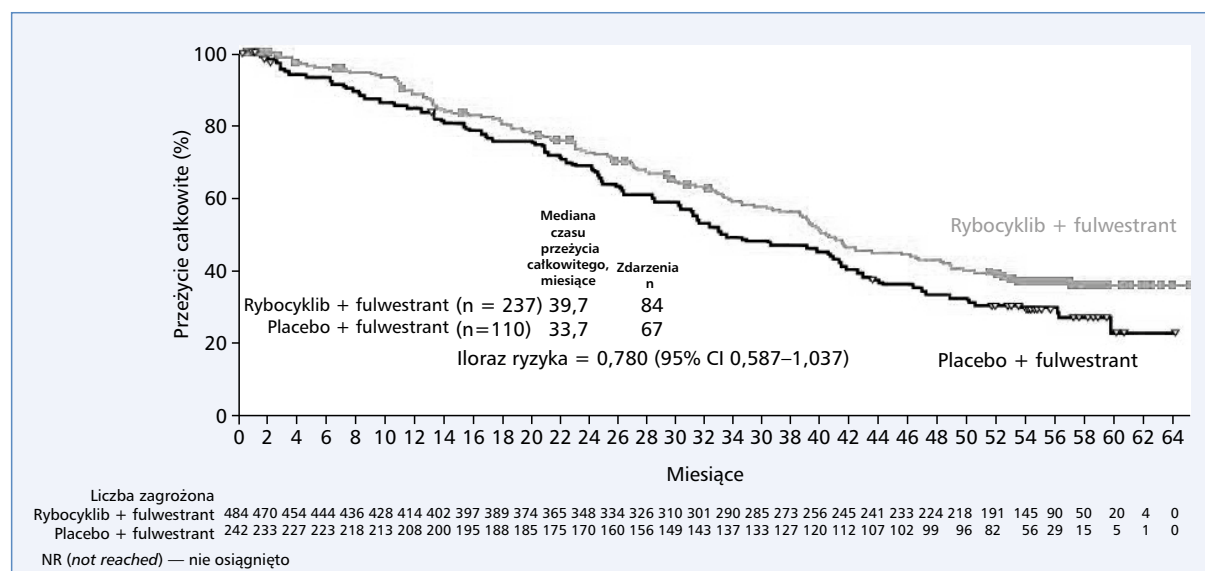
Wyniki w zakresie przeżyć całkowitych w poszczególnych podgrupach chorych z najnowszej analizy przedstawiono w tabeli 2 oraz na rycinach 2 i 3.

Leczenie skojarzone rybocyklibem oraz fulwestrantem okazało się skuteczniejsze od stosowania samego fulwestrantu niezależnie od linii leczenia, wcześniejszego stosowania hormonoterapii lub niewykorzystania leków hormonalnych oraz hormonoooporności lub hormonowrażliwości. Czynniki, które nie wpływały na skuteczność leczenia rybocyklibem, były — między innymi — wiek i liczba przerzutów (wydłużenie OS obserwowano u chorych poniżej i powyżej 65. roku życia oraz z mniej i więcej niż trzema przerzutami).

W obu ramionach badania aż ponad 80% chorych po zakończeniu otrzymywało leczenie kolejnej lub kolejnych linii, przy czym najczęściej stosowano wyłączną hormonoterapię (28% w ramieniu z rybocyklibem oraz 21% w ramieniu z placebo), a w drugiej kolejności najczęstszą metodą była chemioterapia (odpowiednio — 23 i 20%) i następnie hormonoterapia w skojarzeniu z leczeniem ukierunkowanym molekularnie. Chore z obu grup



Rycina 2. Czas przeżycia całkowitego chorych otrzymujących rybocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem w pierwszej linii leczenia

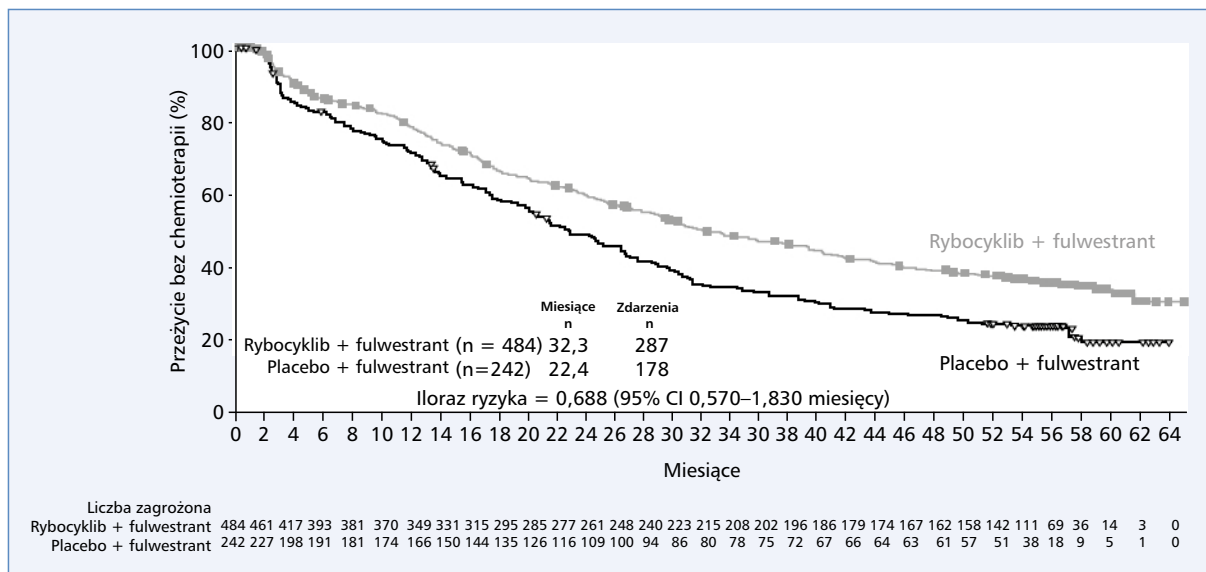


Rycina 3. Czas przeżycia całkowitego chorych otrzymujących rybocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem w drugiej linii leczenia

otrzymywały po zakończeniu badania inhibitor CDK4/6, przy czym w ramieniu kontrolnym ponad 2 razy częściej (30%, wobec 14% w ramieniu z rybocyklibem). Istotne jest, że wspomniany wcześniej czas do chemioterapii był znacznie wydłużony w ramieniu z rybocyklibem i wyniósł 48,1 miesiąca, a więc był prawie 20 miesięcy dłuższy niż w ramieniu z placebo (28,8 miesiąca; HR 0,70; 95% CI 0,57–0,88). Przeżycie wolne od chemioterapii (czas do pierwszej chemioterapii lub zgonu) wyniósł 32,3 miesiąca w badaniu eksperymentalnym wobec 22,4 miesiąca w ramieniu z placebo (HR 0,70; 95% CI 0,57–0,88) (ryc. 4). W przypadku kolejnego punktu końcowego badania

MONALEESA-3, jakim był PFS2, również wykazano wyższość stosowania fulwestrantu z rybocyklibem — wskaźnik został znamienne wydłużony w ramieniu badanych i wyniósł 37,4 miesiąca wobec 28,1 miesiąca w grupie z placebo (HR 0,7069; 95% CI 0,57–0,84), co tylko uzasadnia jako kolejny argument stosowanie terapii skojarzonej.

Najnowsza aktualizacja badania MONALEESA-3 nie zawiera szczegółowego omówienia toksyczności leczenia, ponieważ dłuższa obserwacja nie przyniosła żadnych dodatkowych i istotnych obserwacji w zakresie działań niepożądanych. Autorzy potwierdzają jedynie



Rycina 4. Przeżycie wolne od chemioterapii

profil toksyczności rybocyklibu, wymieniając na pierwszym miejscu wśród działań niepożądanych neutropenię, która wystąpiła w stopniu 3. lub 4. u 58,2 % pacjentów (0,8% chorych z ramienia z placebo).

Omówienie

Najnowsza aktualizacja badania MONALEESA-3 obejmuje wyjątkowo długi okres obserwacji (mediana 56,3 miesiąca) i potwierdza znaną nam z wcześniejszych doniesień [16, 17] skuteczność rybocyklibu z fulwestrantem u chorych na zaawansowanego ER-dodatniego i HER2-ujemnego raka piersi [18]. Wydłużenie OS zostało uzyskane u chorych otrzymujących rybocyklib w pierwszej i drugiej linii leczenia. Przewaga leczenia skojarzonego rybocyklibem z fulwestrantem została potwierdzona we wszystkich istotnych podgrupach chorych (w tym — u chorych z przerzutami w narządach miękkich, w których wciąż zbyt często stosuje się w praktyce klinicznej chemioterapię). Innymi podgrupami chorych, u których zaobserwowano wydłużenie OS, były chore z hormonoopornością i hormonowrażliwością oraz starsze, u których także niestety często wybiera się postępowanie mniej intensywne. Wykazano także, że dodanie rybocyklibu do hormonoterapii fulwestrantem zamiennie wydłuża czas do chemioterapii i w praktyce wydłuża czas do rozpoczęcia leczenia, które zdecydowanie częściej związane jest z występowaniem działań niepożądanych i pogorszeniem jakości życia. Podsumowując, najnowsze dane dotyczące leczenia rybocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem wskazujące na wydłużenie OS o ponad rok mogą potwierdzać zasadność stosowania omawianego schematu leczenia w praktyce klinicznej

u chorych z rozpoznaniem ER-dodatniego i HER2-ujemnego raka piersi w stadium zaawansowanym. Postępowanie takie — leczenie inhibitorem CDK4/6 w skojarzeniu z hormonoterapią — jest według najnowszych wytycznych standardem leczenia w pierwszej linii zaawansowanego raka piersi i powinno być stosowane u wszystkich pacjentów, którzy nie wymagają podania chemioterapii ze względu na obecność kryzy trzewnej [19–21].

Konflikt interesów

Grupy doradcze, wykłady, konferencje: Novartis, Accord, Eli Lilly, Pfizer, Roche, Amgen, Egis, Pierre Fabre

Piśmiennictwo

- Pavletich NP. Mechanisms of cyclin-dependent kinase regulation: structures of Cdks, their cyclin activators, and Cip and INK4 inhibitors. *J Mol Biol.* 1999; 287(5): 821–828, doi: [10.1006/jmbi.1999.2640](https://doi.org/10.1006/jmbi.1999.2640), indexed in Pubmed: [10222191](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10222191/).
- Arnold A, Papanikolaou A. Cyclin D1 in breast cancer pathogenesis. *J Clin Oncol.* 2005; 23(18): 4215–4224, doi: [10.1200/JCO.2005.05.064](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.064), indexed in Pubmed: [15961768](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15961768/).
- Yu Q, Sicinska E, Geng Y, et al. Requirement for CDK4 kinase function in breast cancer. *Cancer Cell.* 2006; 9(1): 23–32, doi: [10.1016/j.ccr.2005.12.012](https://doi.org/10.1016/j.ccr.2005.12.012), indexed in Pubmed: [16413469](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16413469/).
- Landis MW, Pawlyk BS, Li T, et al. Cyclin D1-dependent kinase activity in murine development and mammary tumorigenesis. *Cancer Cell.* 2006; 9(1): 13–22, doi: [10.1016/j.ccr.2005.12.019](https://doi.org/10.1016/j.ccr.2005.12.019), indexed in Pubmed: [16413468](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16413468/).
- Agarwal R, Gonzalez-Angulo AM, Myhre S, et al. Integrative analysis of cyclin protein levels identifies cyclin b1 as a classifier and predictor of outcomes in breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2009; 15(11): 3654–3662, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-08-3293](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-3293), indexed in Pubmed: [19470724](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19470724/).
- Eeckhoutte J, Carroll JS, Geistlinger TR, et al. A cell-type-specific transcriptional network required for estrogen regulation of cyclin D1 and cell cycle progression in breast cancer. *Genes Dev.* 2006; 20(18): 2513–2526, doi: [10.1101/gad.1446006](https://doi.org/10.1101/gad.1446006), indexed in Pubmed: [16980581](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16980581/).

7. Tan AR, Yang X, Berman A, et al. Phase I trial of the cyclin-dependent kinase inhibitor flavopiridol in combination with docetaxel in patients with metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2004; 10(15): 5038–5047, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-04-0025](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-0025), indexed in Pubmed: [15297405](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15297405/).
8. Mita MM, Joy AA, Mita A, et al. Randomized phase II trial of the cyclin-dependent kinase inhibitor dinaciclib (MK-7965) versus capecitabine in patients with advanced breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2014; 14(3): 169–176, doi: [10.1016/j.clbc.2013.10.016](https://doi.org/10.1016/j.clbc.2013.10.016), indexed in Pubmed: [24393852](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24393852/).
9. Infante JR, Cassier PA, Gerecitano JF, et al. A Phase I Study of the Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor Ribociclib (LEE011) in Patients with Advanced Solid Tumors and Lymphomas. *Clin Cancer Res.* 2016; 22(23): 5696–5705, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-16-1248](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1248), indexed in Pubmed: [27542767](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27542767/).
10. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(18): 1738–1748, doi: [10.1056/NEJMoa1609709](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609709), indexed in Pubmed: [27717303](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27717303/).
11. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2018; 29(7): 1541–1547, doi: [10.1093/annonc/ndy155](https://doi.org/10.1093/annonc/ndy155), indexed in Pubmed: [29718092](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29718092/).
12. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. LBA17 Overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-2 (ML-2) trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib (RIB). *Annals of Oncology.* 2021; 32: S1290–S1291, doi: [10.1016/j.annonc.2021.08.2090](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.2090).
13. Tripathy D, Bardia A, Hurvitz SA, et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of ribociclib (LEE011) in combination with either tamoxifen and goserelin or a non-steroidal aromatase inhibitor (NSAI) and goserelin for the treatment of premenopausal women with HR+, HER2-advanced breast cancer (aBC): MONALEESA-7. *J Clin Oncol.* 2015; 33(supl 15).
14. Harbeck N, Franke F, Villanueva-Vazquez R, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19(7): 904–915, doi: [10.1016/S1470-2045\(18\)30292-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30292-4), indexed in Pubmed: [29804902](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29804902/).
15. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Abstract PD2-04: Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-7 trial of pre- or perimenopausal patients with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib. *Poster Spotlight Session Abstracts.* 2021, doi: [10.1158/1538-7445.sabcs20-pd2-04](https://doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs20-pd2-04).
16. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol.* 2018; 36(24): 2465–2472, doi: [10.1200/JCO.2018.78.9909](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.9909), indexed in Pubmed: [29860922](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29860922/).
17. Slamon D, Neven P, Chia S, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020; 382(6): 514–524, doi: [10.1056/nejmoa1911149](https://doi.org/10.1056/nejmoa1911149).
18. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. *Ann Oncol.* 2021; 32(8): 1015–1024, doi: [10.1016/j.annonc.2021.05.353](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.05.353), indexed in Pubmed: [34102253](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34102253/).
19. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020; 31(12): 1623–1649, doi: [10.1016/j.annonc.2020.09.010](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010), indexed in Pubmed: [32979513](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32979513/).
20. Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Bilewicz B, et al. Breast cancer. *Oncol Clin Pract.* 2020; 16(5), doi: [10.5603/OCP.2020.0038](https://doi.org/10.5603/OCP.2020.0038).
21. Gennari A, André F, Barrios CH, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2021 [Epub ahead of print], doi: [10.1016/j.annonc.2021.09.019](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019), indexed in Pubmed: [34678411](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34678411/).

Barbara Radecka

Klinika Onkologii, Instytut Nauk Medycznych, Uniwersytet Opolski, Opole
Klinika Onkologii z Odcinkiem Dziennym, Opolskie Centrum Onkologii im. Prof. Tadeusza Koszarowskiego, Opole

Komentarz

do pracy *Wpływ leczenia rybocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem na czas przeżycia całkowitego chorych z rozpoznaniem zaawansowanego raka piersi — aktualizacja wyników badania MONALEESA-3*

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Radecka B. Commentary to Effect of ribociclib plus fulvestrant on overall survival in the treatment of advanced breast cancer- updated MONALEESA-3 results. *Oncol Clin Pract.* 2022; 18. DOI: 10.5603/OCP2021.0035.

Należy cytować wersję pierwotną.

Inhibitory kinaz zależnych od cyklin 4 i 6 (CDK 4/6, *cyclin-dependent kinase 4/6*) są obecnie szeroko stosowane w leczeniu chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych i bez nadekspresji receptora HER2 (HR+/HER2-). Biologiczne przesłanki dla korzyści z wymienionego leczenia zostały poparte wynikami kilku badań z randomizacją, w których zgodnie wykazano poprawę przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) w odniesieniu do trzech zarejestrowanych inhibitorów CDK 4/6 (rybocyklibu, abemacylibu i palbocyklibu). Korzyść została odnotowana w leczeniu pierwszej i drugiej linii, u chorych wrażliwych na leczenie hormonalne i hormonoopornych, w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (IA) lub fulwestrantem oraz niezależnie od stanu menopauzalnego chorych. Ocena wpływu tych leków na czas przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) wymagała oczywiście dłuższej obserwacji. W ostatnim czasie przedstawiono wyniki badań MONALEESA-2 i MONALEESA-7, które potwierdziły możliwość poprawy OS pod wpływem zastosowania rybocyklibu w skojarzeniu z IA.

Konstrukcje badań oraz dotychczasowe wyniki wskazywały na zasadność stosowania inhibitorów CDK 4/6 z IA w leczeniu pierwszej linii oraz w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu drugiej linii. Należy jednak zaznaczyć, że liniowość leczenia nie zawsze była w badaniach jednoznacznie zdefiniowana; w badaniu MONARCH-2 definicja kontekstu leczenia wiązała się z wrażliwością na leczenie hormonalne, a kombinację fulwestrantu z inhibitorem CDK 4/6 (tutaj abemacyklibem) otrzymywały także chore z nawrotem w trakcie

leczenia (neo)adiuwantowego lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia uzupełniającego postępowania.

Badanie MONALEESA-3 jest pierwszym, w którym oceniano skojarzenie inhibitora CDK4/6 — rybocyklibu — z fulwestrantem w leczeniu pierwszej linii (*de novo* zaawansowany rak piersi lub nawrót w okresie powyżej 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii (neo)adiuwantowej) i w takim kontekście leczenie stosowano u niemal połowy chorych w omawianym badaniu. Że istotne jest, że wyniki badania III fazy FALCON porównującego anastrozol z fulwestrantem w leczeniu pierwszej linii wykazały przewagę fulwestrantu w zakresie PFS (mediana PFS — 16,6 wobec 13,8 miesiąca, zmniejszenie ryzyka o 20%, $p = 0,049$), co szczególnie dotyczyło populacji chorych bez przerzutów w narządach miękkich (mediana PFS — 22,3 vs. 13,8 miesiąca, zmniejszenie ryzyka o 41%) [1].

Optymalny moment zastosowania fulwestrantu w algorytmie terapeutycznym chorych na zaawansowanego HR+/HER2- raka piersi nie został jeszcze wyraźnie określony. Monoterapia fulwestrantem wskazuje na jego przewagę nad IA u chorych nie otrzymujących wcześniej hormonoterapii z powodu choroby zaawansowanej, podczas gdy połączenie fulwestrantu z inhibitorem CDK4/6 było dotąd preferowaną opcją leczenia u chorych po uprzednim leczeniu IA. Wspomniane podejście zmieniają wyniki badania MONALEESA-3, które zostało opisane szczegółowo w artykule Dubiańskiego i wsp. [2]. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 56,3 miesiąca potwierdzono obserwowaną wcześniej korzyść z zastosowania fulwestrantu z rybocyklibem i wykazano w ogólnej populacji chorych statystycznie istotne wydłużenie

mediany OS z 41,5 miesiąca w grupie chorych otrzymujących placebo z fulwestrantem do 53,7 miesięcy w grupie leczonych rybocyklibem z fulwestrantem (zmniejszenie ryzyka o 27%) [3].

Analiza podgrup wykazała, że korzyść z zastosowania kombinacji fulwestrantu z rybocyklibem była największa u chorych leczonych w pierwszej linii. W tej podgrupie nadal nie osiągnięto mediany OS w ramieniu eksperymentalnym, a mediana OS w ramieniu kontrolnym wyniosła 51,8 miesiąca. W podgrupie chorych leczonych w drugiej linii korzyść z zastosowania kombinacji fulwestrantu z rybocyklibem jest także numerycznie znacząca, jednak statystycznie nieznamienna (mediany — odpowiednio: 39,7 vs. 33,7; zmniejszenie ryzyka o 22% przy 95-procentowym przedziale ufności 0,59–1,04).

Kombinacja fulwestrantu z rybocyklibem staje się zatem wartościową metodą leczenia chorych nie otrzymujących wcześniej hormonoterapii z powodu choroby zaawansowanej. Jest również dobrze tolerowana, bezpieczna i pozwala na utrzymanie dobrej jakości życia. Nie jest natomiast jednoznacznie określone, czy zastosowanie fulwestrantu jako partnera hormonalnego dla inhibitora CDK 4/6 stanowi najlepszą opcję dla wszystkich chorych.

Warto podkreślić, że w grupie selektywnych antagonistów receptora estrogenowego (SERD, *selective estrogen receptor degrader*), do których należy fulwestrant, pojawiły się w ostatnich latach preparaty doustne. Wyniki badań wskazują, że są aktywniejsze niż fulwestrant oraz wykazują aktywność w przypadku hormonooporności oraz w przypadku mutacji ESR1 [4]. Są obecnie

intensywnie oceniane w badaniach klinicznych w skojarzeniu z inhibitorami CDK4/6 oraz inhibitorami kinazy fosfatydyloinozytoli (PI3K, *phosphoinositide 3-kinase*). Kolejne kroki będą polegały na identyfikacji innych niż receptor estrogenowy biomarkerów determinujących odpowiedź na leczenie.

Wprowadzenie inhibitorów CDK 4/6 na trwałe zmieniło paradygmat leczenia chorych na zaawansowanego HR +/HER2- raka piersi. Leki te są dobrze tolerowane, a większość działań niepożądanych jest na ogół łatwa do opanowania i ustępuje wraz ze zmniejszeniem dawki.

Wartościowych danych mogą także dostarczać obserwacyjne badania rzeczywistej populacji, które poszerzą wiedzę na temat wdrażania tych leków w codziennej praktyce.

Piśmiennictwo

1. Robertson J, Bondarenko I, Trishkina E, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet*. 2016; 388(10063): 2997–3005, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)32389-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32389-3).
2. Dubiański R. Effect of ribociclib plus fulvestrant on overall survival in the treatment of advanced breast cancer- updated MONALEESA-3 results. *Oncol Clin Pract*, doi: 10.5603/OCP2021.0034.
3. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. *Ann Oncol*. 2021; 32(8): 1015–1024, doi: [10.1016/j.annonc.2021.05.353](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.05.353), indexed in Pubmed: [34102253](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34102253/).
4. McDonnell DP, Wardell SE, Norris JD. Oral Selective Estrogen Receptor Downregulators (SERDs), a Breakthrough Endocrine Therapy for Breast Cancer. *J Med Chem*. 2015; 58(12): 4883–4887, doi: [10.1021/acs.jmedchem.5b00760](https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00760), indexed in Pubmed: [26039356](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26039356/).

Alice Indini¹, Fausto Roila², Rossana Gueli¹, Francesco Grossi^{1,3}, Mario Mandalà²

¹Division of Medical Oncology, Department of Medicine and Surgery, Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Varese, Włochy

²Unit of Medical Oncology, Department of Surgery and Medicine, University of Perugia, Perugia, Włochy

³Faculty of Medicine and Surgery, University of Insubria, Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Varese, Włochy

Leczenie ukierunkowane molekularnie chorych na zaawansowanego czerniaka skóry

Targeted therapy for advanced cutaneous melanoma

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Indini A, Roila F, Gueli R et al. Targeted therapy for advanced cutaneous melanoma. *Oncol Clin Pract.* 2022; 18. DOI: 10.5603/OCP.2022.0005.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Prof. Mario Mandalà, M.D.

Unit of Medical Oncology University of Perugia, Perugia, Włochy,

e-mail: mario.mandalà@unipg.it

STRESZCZENIE

Leki ukierunkowane na szlak kinazy białkowej aktywowanej mitogenami (MAPK), inhibitory BRAF i MEK, istotnie poprawiły przeżywalność pacjentów z czerniakiem z mutacją *BRAF* V600. Dotychczas zarejestrowano trzy skojarzone terapie celowane na podstawie wyników czterech badań klinicznych III fazy z randomizacją (COMBI-D, COMBI-V, CoBRIM i COLUMBUS). W badaniach tych leczenie skojarzone inhibitorami BRAF i MEK wykazało przewagę nad monoterapią inhibitorem BRAF, z dość podobnymi wynikami we wszystkich badaniach w zakresie odsetka odpowiedzi (63–70%), OS (mediana > 24 miesięcy) i PFS (wartości mediany 11–14 mies.). W związku z tym decyzje dotyczące zastosowania określonej terapii skojarzonej podejmowane w praktyce klinicznej opierają się głównie o różnice w zakresie profilu toksyczności. Pomimo skuteczność tych leków, problemem jest oporność na leczenie, która rozwija się zarówno w trakcie immunoterapii jak i terapii ukierunkowanej molekularnie. W związku z tym dotychczas nie uzgodniono najlepszej sekwencji terapii u pacjentów z czerniakiem z mutacją *BRAF* umożliwiającej uzyskanie optymalnych wyników dotyczących przeżycia. Podjęto badania nad kilkoma strategiami dalszej poprawy wyników leczenia ukierunkowanego molekularnie poprzez skojarzenie i/lub sekwencyjne stosowanie różnych terapii. W niniejszym przeglądzie przedstawiono charakterystykę molekularną czerniaka skóry, zwłaszcza mutacji *BRAF* oraz dowody uzasadniające zastosowanie terapii ukierunkowanych molekularnie, ich skuteczność i toksyczność oraz perspektywy leczenia pacjentów z tym nowotworem w przyszłości.

Słowa kluczowe: BRAF, MAPK, czerniak, choroba przerzutowa, terapie ukierunkowane molekularnie

ABSTRACT

Drugs targeting the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway with BRAF and MEK inhibitors have significantly improved survival outcomes of patients with melanoma harboring BRAF V600 mutations. To date, three combination targeted therapies have been approved, based on the results of four randomized phase-III trials (COMBI-D, COMBI-V, CoBRIM, and COLUMBUS). In these trials, combined BRAF and MEK inhibitors demonstrated superiority as compared with BRAF inhibitor monotherapy and showed quite homogeneous data in terms of response rate (63%-70%), OS (median > 24 months), and PFS (median values ranging from 11 to 14 months). Consequently, different toxicity profiles of each combination therapy presently help with the decision-making process. Despite these successful results, treatment resistance represents an issue during both immunotherapy and targeted therapy, and there is presently no consensus on the therapeutic journey of patients with BRAF mutant melanoma to optimize their survival results. Several strategies to further increase therapeutic results of targeted therapy have been investigated, by combining and/or sequencing different treatment approaches. In this review, we will present the molecular features of cutaneous melanoma, focusing on BRAF mutation, the therapeutic rationale of targeted therapies, their efficacy, and toxicity, and give an overview of future perspectives in the treatment of this disease.

Key words: BRAF, MAPK, melanoma, metastatic disease, targeted therapies

Tłumaczenie: dr n. med. Dariusz Stencel

Copyright © 2022 Via Medica

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2022; 8, 3: 214–226

Wprowadzenie

Wcześniejsze wyniki leczenia chorych na zaawansowanego/przerzutowego czerniaka [tj. nieoperacyjnego czerniaka w stadium III/IV według klasyfikacji *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), wydanie 8] przy użyciu chemioterapii były bardzo złe [1]. U pacjentów z zaawansowaną chorobą mediana przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) wynosiła około 7,5 miesiąca, a odsetek 5-letnich przeżyć około 6% [1]. W ciągu ostatnich dziesięcioleci dwie nowe strategie terapeutyczne istotnie poprawiły przeżywalność chorych na czerniaka z przerzutami. Pierwsza z nich polega na modulowaniu układu odpornościowego przeciwciałami monoklonalnymi działającymi jako inhibitory immunologicznego punktu kontrolnego (ICI, *immune-checkpoint inhibitor*), ukierunkowanymi na antygen-4 cytotoksycznych limfocytów T (CTLA-4, *cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen*) lub receptor programowanej śmierci komórki 1 (PD-1, *programmed cell-death 1*) [2–4]. Druga klasa leków jest ukierunkowana na szlak kinazy białkowej aktywowanej mitogenami (MAPK, *mitogen-activated protein kinase*) — konstytutywnie aktywny w czerniakach z mutacją *BRAF*^{V600} [5]. Dotychczas terapia ukierunkowana molekularnie inhibitorami *BRAF* i *MEK* stanowiła leczenie pierwszego rzutu u większości pacjentów z czerniakiem z mutacją *BRAF* ze względu na bardzo dobre wyniki dotyczące przeżycia uzyskane w określonych sytuacjach klinicznych (np. u pacjentów z małą masą nowotworu). Podjęto badania nad kilkoma strategiami dalszej poprawy wyników leczenia ukierunkowanego molekularnie poprzez skojarzenie i/lub sekwencyjne stosowanie różnych terapii. Mimo to rozwój oporności na leczenie stanowi problem zarówno w trakcie immunoterapii, jak i terapii ukierunkowanej molekularnie, w związku z tym dotychczas nie uzgodniono najlepszej sekwencji terapii u pacjentów z czerniakiem z mutacją *BRAF* umożliwiającej uzyskanie optymalnych wyników dotyczących przeżycia.

W niniejszym przeglądzie przedstawiono charakterystykę molekularną czerniaka skóry, zwłaszcza mutacji *BRAF* oraz dowody uzasadniające zastosowanie terapii ukierunkowanych molekularnie, ich skuteczność i toksyczność oraz perspektywy leczenia pacjentów z tym nowotworem w przyszłości.

Charakterystyka molekularna czerniaka skóry

Na podstawie danych dotyczących występowania najczęstszych istotnych mutacji genów w komórkach czerniaka skóry, *Cancer Genome Atlas Network* (TCGA) przeprowadziła wieloplatformową analizę 333 czerniaków skóry na poziomie DNA, RNA i białek. Na podstawie tej charakterystyki zaproponowano klasyfikację

genomową na cztery podtypy: mutacje genu *BRAF* (częstość występowania 52%), mutacje genu *RAS* (28%), mutacje genu *NF1* (14%) oraz podtyp bez mutacji w żadnym z genów [6]. Najczęstszą mutacją genu *BRAF* jest V600E, stanowiąca prawie 90% mutacji, natomiast pozostałe mutacje są znacznie rzadsze (np. V600K, V600D) [7]. Inne częste zmiany genetyczne stwierdzane w czerniaku skóry to mutacje genu *NF1* (15%) i mutacje aktywujące genu *RAS* nerwiaka zarodkowego (*NRAS*, *neuroblastoma RAS*) (15–30%) [6]. Mutacje nabycia funkcji w genach *BRAF* i *NRAS* oraz utraty funkcji w genie *NF1* prowadzą do konstytutywnej aktywacji kolejnych białek *RAS*/*RAF*/*MEK*/*ERK* (tj. szlaku *MAPK*), co podtrzymuje proliferację i przeżycie komórek nowotworowych oraz jest kluczowym czynnikiem w patogenezie czerniaka [8]. Jak dotąd, w badaniach klinicznych nie wykazano jednak skuteczności żadnego z inhibitorów *RAS* [9]. Opracowano leczenie skojarzone, obejmujące inhibitory *BRAF* i *MEK* ukierunkowane na szlak *MAPK*. W związku z tym jak dotąd nie zidentyfikowano żadnych istotnych celów terapeutycznych poza mutacją *BRAF*^{V600}.

Dostępne dowody i przyszłe wyzwania związane z inhibitorami *BRAF* i *MEK*

Wemurafenib (PLX4032; nazwa handlowa: Zelboraf[®]) był pierwszą cząsteczką, która wykazała aktywność kliniczną inhibitorów *BRAF* (*BRAF*i) w czerniaku z obecnością mutacji w genie *BRAF* [10]. Badanie BRIM-3 było badaniem klinicznym III fazy z randomizacją, porównującym wemurafenib z dakarbazyną u 675 wcześniej nieleczonych pacjentów z przerzutowym czerniakiem z mutacją *BRAF*^{V600E/K} [11]. Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) wyniósł 48% i 5%, odpowiednio w grupie leczonej wemurafenibem i dakarbazyną [11]. Korzyści kliniczne zaobserwowano u wszystkich pacjentów, w tym pacjentów z czerniakiem w stadium M1c i/lub podwyższoną początkową aktywnością dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*). Na podstawie wyników tego badania amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w 2011 roku zarejestrowała wemurafenib do leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem z mutacją *BRAF*^{V600}. W niedawno przeprowadzonej aktualizującej analizie wyników badania BRIM-3 wykazano, że odsetki OS obliczone metodą Kaplana-Meiera w grupie leczonej wemurafenibem a dakarbazyną wyniosły 56% vs. 46%, 30% vs. 24%, 21% vs. 19% i 17% vs. 16% odpowiednio po roku, 2, 3 i 4 latach [12].

Dabrafenib (GSK2118436; nazwa handlowa: Tafinlar[®]) był drugim *BRAF*i, którym wykazał statystycznie istotną przewagę w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) w porów-

naniu z konwencjonalną chemioterapią cytotoksyczną u pacjentów z czerniakiem z mutacją *BRAF*^{V600E} (odpowiednio 5,1 mies. vs. 2,7 mies. w grupie otrzymującej dabrafenib i dakarbazynę) [13]. Całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 50% i 6% u pacjentów, którzy otrzymywali odpowiednio dabrafenib i dakarbazynę. Amerykańska FDA zarejestrowała dabrafenib w 2013 roku do leczenia pacjentów z czerniakiem z mutacją *BRAF*^{V600E}.

Pomimo korzyści klinicznych obserwowanych u prawie wszystkich pacjentów z czerniakiem z mutacją *BRAF* otrzymujących monoterapię wemurafenibem lub dabrafenibem, mediana PFS wynosi tylko 6 miesięcy, a u 90% pacjentów dochodzi do rozwoju oporności w ciągu roku od rozpoczęcia leczenia [14]. Zidentyfikowano kilka nabytych mechanizmów molekularnych oporności, jednak najważniejszym jest reaktywacja szlaku MAPK poprzez alternatywną aktywację szlaku MEK [15, 16]. W prospektywnych badaniach klinicznych III fazy z randomizacją wykazano, że podwójne hamowanie szlaku MAPK za pomocą inhibitora MEK (MEKi) w skojarzeniu z BRAFi [17] prowadziło do poprawy skuteczności i tolerancji leczenia [18–20]. Skuteczność terapeutyczną skojarzenia wemurafenibu i kobimetynibu (GDC-0973; nazwa handlowa: Cotellic®) po raz pierwszy wykazano w otwartym badaniu fazy Ib z eskalacją dawki BRIM-7 [21]. Do badania włączono pacjentów z zaawansowanym czerniakiem z mutacją *BRAF*^{V600}, z progresją lub bez progresji choroby po leczeniu wemurafenibem. Leczenie obejmowało wemurafenib w dawce 720 mg lub 960 mg podawany dwa razy na dobę w sposób ciągły oraz kobimetynib w dawce 60 mg, 80 mg lub 100 mg raz na dobę w różnych schematach (14 dni leczenia/14 dni przerwy, 21 dni leczenia/7 dni przerwy, lub leczenie ciągłe). Całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 87% i 15%, a PFS — 13,7 i 2,8 miesiąca, odpowiednio u pacjentów nieleczonych i leczonych wcześniej wemurafenibem. Mediana OS w populacji nieleczonych BRAFi wyniosła 31,2 miesiąca, a OS po roku, 2, 3 i 4 latach — odpowiednio: 82,5%, 63,9%, 39,2 i 35,9%. Wynik tego badania wykazał, że najbezpieczniejszym schematem było ciągłe podawanie wemurafenibu w dawce 960 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z kobimetynibem w dawce 60 mg na dobę przez 21 dni z 7-dniową przerwą; schemat ten zaakceptowano do stosowania w praktyce klinicznej.

Kolejne badanie CoBRIM stało się podstawą rejestracji wemurafenibu w skojarzeniu z kobimetynibem przez FDA [18]. W tym wieloośrodkowym badaniu III fazy wcześniej nieleczonych pacjentów z miejscowo zaawansowanym czerniakiem z mutacją *BRAF*^{V600} w stadium IIIC lub IV przydzielono losowo do grupy otrzymującej wemurafenib z kobimetynibem (n = 247) lub wemurafenib z placebo (n = 248). W grupie otrzymującej leczenie skojarzone uzyskano statystycznie istotną poprawę ORR w porównaniu z samym BRAFi (70% vs. 50%, p < 0,0001). Zaktualizowane wyniki po dłuższej

obserwacji (mediana 4,2 mies.) wykazały medianę PFS 12,3 miesiąca w grupie otrzymującej leczenie skojarzone i 7,2 miesiąca w grupie kontrolnej [HR (*hazard ratio*) dla zgonu lub progresji choroby 0,58, 95% CI (*confidence interval*) 0,46–0,72, p < 0,0001] [22]. Mediana OS w grupie otrzymującej leczenie skojarzone wyniosła 22,3 miesiąca (95% CI, 20,3 — niesosiągnięta) vs. 17,4 miesiąca (95% CI, 15–19,8) w grupie z monoterapią (HR 0,70, 95% CI 0,55–0,9, p = 0,005). Przewagę leczenia skojarzonego BRAFi z MEKi potwierdzono niezależnie od początkowych czynników prognostycznych, takich jak masa guza lub obecność przerzutów w narządach trzewnych: OS po roku, 2 i 3 latach wyniosło odpowiednio 74,5%, 48,3% i 37,4% w grupie leczonej wemurafenibem i kobimetynibem oraz 63,8%, 38,0% i 31,1% w grupie kontrolnej. Wyniki dotyczące przeżycia były jeszcze lepsze w podgrupie pacjentów z prawidłową w porównaniu z tymi o podwyższonej aktywności LDH. Wydłużenie PFS w grupie otrzymującej leczenie skojarzone obserwowano nawet u pacjentów z czerniakiem z mutacją *BRAF*^{V600K}, rzadką mutacją, o której wiadomo, że zmniejsza wrażliwość na BRAFi (HR 0,27) [22].

Aktywność farmakokinetyczną i bezpieczeństwo leczenia skojarzonego dabrafenibem i trametynibem (GSK1120212; nazwa handlowa: Mekinist®) analizowano w otwartym badaniu z udziałem 85 chorych na przerzutowego czerniaka z mutacją *BRAF*^{V600}. Następnie w tym samym badaniu 162 pacjentów z przerzutowym czerniakiem z mutacją *BRAF*^{V600} przydzielono losowo do leczenia skojarzonego dabrafenibem i trametynibem lub dabrafenibem w monoterapii [23]. Mediana PFS wyniosła 9,4 miesiąca w grupie otrzymującej leczenie skojarzone vs. 5,8 miesiąca w grupie otrzymującej monoterapię (HR dla progresji lub zgonu 0,39, 95% CI 0,25–0,62, p < 0,001). Do badania III fazy COMBI-d włączono 423 pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym czerniakiem z mutacją *BRAF*^{V600}, których przydzielono losowo do grupy otrzymującej w leczeniu pierwszego rzutu dabrafenib z trametynibem lub dabrafenib z placebo [24]. Całkowity odsetek odpowiedzi był wyższy w grupie otrzymującej terapię skojarzoną (67 vs. 51%, p = 0,002). W zaktualizowanej analizie mediana czasu przeżycia bez progresji choroby wyniosła 11,1 miesiąca. Odsetki PFS wynosiły 21% po 4 latach i 19% po 5 latach. U pacjentów z prawidłową początkową aktywnością LDH (na górnej granicy normy lub poniżej) odsetek 5-letniego PFS wyniósł 25%, w porównaniu z 8% u pacjentów z podwyższoną początkową aktywnością LDH. W podgrupie 216 pacjentów z prawidłową aktywnością LDH i mniej niż trzema lokalizacjami choroby na początku badania, odsetek 5-letnich PFS wyniósł 31% [25]. Mediana OS wyniosła 25,9 miesiąca, z odsetkiem OS wynoszącym 37% po 4 latach i 34% po 5 latach. Również w tym przypadku odsetek 5-letnich OS był wyższy wśród pacjentów z prawidłową początkową aktywnością LDH w porównaniu

z pacjentami z podwyższoną aktywnością (43% vs. 16%) (ryc. 2B). Szacowany odsetek 5-letnich OS w grupie pacjentów z prawidłową aktywnością LDH i mniej niż trzema lokalizacjami przerzutów na początku badania wyniósł 55% [25]. Warto podkreślić, że skojarzenie dabrafenibu z trametynibem wydaje się poprawiać jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL, *health-related quality of life*) w porównaniu z dabrafenibem w monoterapii [26].

Skuteczność dabrafenibu i trametynibu w porównaniu z samym wemurafenibem oceniano w badaniu III fazy COMBI-v [27]. Całkowity odsetek odpowiedzi był wyższy w ramieniu z dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z samym wemurafenibem (67 vs. 53%, $p < 0,001$). Mediana PFS była statystycznie istotnie większa u pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną (12,1 vs. 7,3 miesiąca; HR 0,61, 95% CI 0,51–0,73, $p < 0,001$); mediana OS również uległa poprawie i wyniosła odpowiednio 26,1 miesiąca i 17,8 miesiąca w grupie otrzymującej terapię skojarzoną i monoterapię. Również w tym badaniu podgrupa pacjentów z prawidłową początkową aktywnością LDH uzyskała jeszcze większe korzyści z terapii skojarzonej, z medianą PFS wynoszącą 17,5 miesiąca w grupie otrzymującej terapię skojarzoną (w porównaniu z 9,2 mies. w grupie z monoterapią, HR 0,55), natomiast w podgrupie pacjentów z podwyższoną aktywnością LDH mediana PFS w ramieniu z terapią skojarzoną wyniosła 5,5 miesiąca (w porównaniu z 4,0 miesiącami w grupie z monoterapią, HR 0,70). U pacjentów z prawidłową początkową aktywnością LDH mediana OS wyniosła 21,5 miesiąca w grupie leczonej samym wemurafenibem, natomiast w grupie otrzymującej leczenie skojarzone dotychczas nie osiągnięto mediany OS (HR 0,56) [27]. Zgodnie z ostatnią aktualizacją, korzyści w zakresie przeżycia utrzymywały się w czasie: analiza po 2 i 3 latach wykazała, że odpowiednio 53% i 45% pacjentów nadal żyło w grupie otrzymującej terapię skojarzoną w porównaniu z 39% i 31% pacjentów otrzymujących sam wemurafenib [28].

Warto zauważyć, że trametynib był jedynym MEKi, który wykazywał aktywność kliniczną w monoterapii u chorych na czerniaka z mutacją BRAF. W związku z wynikami badania II fazy z udziałem pacjentów nieleczonych wcześniej BRAFi, w którym wykazano statystycznie istotną aktywność kliniczną trametynibu u pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF [29], w badaniu III fazy METRIC porównano trametynib z konwencjonalną chemioterapią (dakarbazylna lub paklitaksel) w leczeniu I linii [30]. Pacjenci otrzymujący trametynib uzyskali wyższy ORR (22 vs. 8%), większą medianę PFS (4,8 vs. 1,5 miesiąca, $p < 0,001$) oraz zwiększenie odsetka 6-miesięcznych OS (81 vs. 67%, HR 0,54, $p = 0,01$). Na podstawie tych wyników FDA zarejestrowała w 2013 roku trametynib do leczenia chorych na czerniaka z mutacją *BRAF*^{V600E/K}, którzy nie byli wcześniej leczeni BRAFi.

Niedawno opracowano i zarejestrowano trzecie skojarzenie BRAFi i MEKi. W badaniu klinicznym III fazy z randomizacją COLUMBUS leczenie skojarzone enkorafenibem (LGX818; nazwa handlowa: Braftovi[®]) i binimetynibem (ARRY-162; nazwa handlowa: Mektovi[®]) wydłużało PFS i zmniejszało ryzyko zgonu w porównaniu z monoterapią wemurafenibem [20]. W pierwszej części badania pacjentów z przerzutowym czerniakiem z mutacją *BRAF*^{V600E/K} ($n = 577$) przydzielono losowo (1:1:1) do grupy leczonej enkorafenibem w dawce 450 mg raz na dobę w skojarzeniu z binimetynibem w dawce 45 mg dwa razy na dobę lub otrzymującej standardową dawkę wemurafenibu lub enkorafenibu 300 mg raz na dobę w monoterapii. Pierwszorzędowym punktem końcowym była mediana PFS dla leczenia skojarzonego w porównaniu z wemurafenibem. W głównej analizie (mediana okresu obserwacji 16,6 miesiąca) mediana PFS wyniosła 14,9 miesiąca w grupie z leczeniem skojarzonym i 7,3 miesiąca w grupie z samym wemurafenibem (HR 0,54, $p < 0,0001$). Odsetek całkowitych odpowiedzi wyniósł 63% w grupie z leczeniem skojarzonym i 40% w grupie leczonej samym wemurafenibem. We wcześniej zaplanowanej analizie mediana OS w grupie otrzymującej enkorafenib z binimetynibem wyniosła 33,6 miesiąca, w porównaniu z 16,9 miesiąca w grupie leczonej samym wemurafenibem (HR 0,61, $p < 0,0001$) [31]. Drugą część badania COLUMBUS przeprowadzono na wniosek FDA, w celu dokładniejszego określenia roli binimetynibu w terapii skojarzonej, poprzez porównanie enkorafenibu w dawce 300 mg raz na dobę w skojarzeniu z binimetynibem w dawce 45 mg dwa razy na dobę z enkorafenibem w dawce 300 mg raz na dobę w monoterapii. W tej części 344 pacjentów przydzielono losowo w stosunku 3:1 do obu grup terapeutycznych; badanie jest obecnie w toku. Wstępne wyniki z pierwotnej analizy części 2 wykazały wydłużenie PFS w grupie otrzymującej terapię skojarzoną ($n = 258$) w porównaniu z monoterapią enkorafenibem (tj. $n = 280$ pacjentów leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg w obu częściach badania COLUMBUS [32]. Mediana PFS wyniosła 12,9 i 9,2 miesiąca odpowiednio w grupie otrzymującej leczenie skojarzone i monoterapię (HR 0,77, $p = 0,029$) [32]. Niedawno przedstawiono pięcioletnią aktualizację części 1 badania COLUMBUS, która potwierdziła medianę OS wynoszącą 33,6 miesiąca i odsetek OS po 5 latach wynoszący 34,7% w grupie otrzymującej leczenie skojarzone (mediana obserwacji 70,4 miesiąca) [33]. Odsetek 5-letnich OS wśród pacjentów z prawidłową początkową aktywnością LDH otrzymujących terapię skojarzoną wyniósł 45,1%. Odsetek 5-letnich PFS w grupie otrzymującej terapię skojarzoną, enkorafenib w monoterapii i wemurafenib w monoterapii wyniósł odpowiednio 22,9%, 19,3% i 10,2%; ORR wyniósł 64,1%, 51,5% i 40,8%; a mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR, *duration of response*) wyniosła odpowiednio 18,6, 15,5 i 12,3 miesiąca [33].

W 4 badaniach klinicznych III fazy z randomizacją porównujących skuteczność terapeutyczną skojarzenia BRAFi i MEKi w porównaniu z samym BRAFi (COMBI-D, COMBI-V, CoBRIM i COLUMBUS) uzyskano dość zgodne wyniki dotyczące odsetka odpowiedzi (63–70%), OS (mediana > 24 miesięcy) i PFS (mediana w zakresie 11–14 mies.). Ten ostatni parametr odzwierciedla rozwój mechanizmów oporności u większości pacjentów. Z molekularnego punktu widzenia nabyta oporność wiąże się z reaktywacją szlaku MAPK [15–17]. Z klinicznego punktu widzenia analiza drzewa regresyjnego zidentyfikowała trzy niezależne korzystne czynniki prognostyczne dotyczące leczenia BRAFi w skojarzeniu z MEKi: aktywność LDH przed leczeniem, obecność mniej niż 3 ognisk przerzutowych i suma średnic zmian poniżej 66 mm. W grupie z najkorzystniejszym rokowaniem odsetek 3-letnich PFS wyniósł 42%, co sugeruje, że niewielkie obciążenie chorobą na początku leczenia może być czynnikiem rokowniczym w odniesieniu do długoterminowych korzyści z terapii ukierunkowanych molekularnie [34, 35].

We wszystkich badaniach z zastosowaniem BRAFi w skojarzeniu z MEKi kontynuowano leczenie do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności związanej z leczeniem, co jest również aktualnym standardem postępowania w praktyce klinicznej. Doświadczenie pochodzące z małych serii przypadków w piśmiennictwie sugeruje, że przerwanie leczenia, nawet po osiągnięciu całkowitej odpowiedzi, prowadzi do nawrotu choroby u 50% do 100% pacjentów [36, 37] i nie jest zalecane.

W przeciwieństwie do tego, w przypadku oligoprogresji można kontynuować terapię ukierunkowaną molekularnie w celu uzyskania najlepszych wyników terapeutycznych. W retrospektywnej serii przypadków wykazano, że tak zwane „leczenie po progresji” może poprawić kontrolę choroby poprzez dodatkowe zastosowanie leczenia miejscowo-regionalnego i utrzymanie terapii ukierunkowanej molekularnie. W retrospektywnej analizie 114 pacjentów włączonych do badań klinicznych u 31% wykazano progresję choroby w izolowanych lokalizacjach [38]. Nawet po skorygowaniu o potencjalne czynniki prognostyczne w czasie progresji kontynuowanie leczenia BRAFi wydłużało OS w porównaniu z zaprzestaniem leczenia. W długoterminowej analizie pacjentów leczonych wemurafenibem w badaniu I fazy mediana przeżycia wyniosła 26 miesięcy (zakres 7,7–56,1) u 20 pacjentów, którzy kontynuowali leczenie wemurafenibem po leczeniu miejscowym [39]. Niemniej jednak na podstawie tych retrospektywnych analiz nie można wykluczyć błędów selekcji i różnych ścieżek rozwoju czerniaka u pacjentów, którzy kontynuowali lub nie kontynuowali leczenia po progresji.

W tabeli 1 podsumowano wyniki i najważniejsze analizy dostępnych dwulekowych terapii skojarzonych. Obecnie długoterminowa aktywność i skuteczność różnych dostępnych do tej pory skojarzonych terapii

ukierunkowanych molekularnie wydaje się być dość podobna. W związku z tym decyzje terapeutyczne podejmowane w praktyce klinicznej powinny opierać się głównie o zróżnicowane profile toksyczności każdej z terapii skojarzonej.

Terapie ukierunkowane molekularnie w leczeniu przerzutów do mózgu

Aktywność dabrafenibu w monoterapii oraz dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem analizowano u pacjentów z czerniakiem z przerzutami do mózgu. Wyniki badania II fazy BREAK-MB dostarczyły dowodów na aktywność kliniczną i profil bezpieczeństwa obejmujący działania niepożądane podające się leczeniu objawowemu dabrafenibu w monoterapii u pacjentów z przerzutami czerniaka do mózgu z mutacją *BRAF*^{V600E/K}, niezależnie od wcześniejszego leczenia miejscowego [40]. W kolejnym badaniu II fazy COMBI-MB oceniano skojarzenie dabrafenibu z trametynibem w czterech kohortach pacjentów z czerniakiem: (A) z mutacją *BRAF*^{V600E}, bez objawów, bez wcześniejszej miejscowej terapii w obrębie mózgowia; (B) z mutacją *BRAF*^{V600E}, bez objawów, po wcześniejszej miejscowej terapii w obrębie mózgowia; (C) z mutacją *BRAF*^{V600D/K/R}, bez objawów, bez lub po wcześniejszej miejscowej terapii w obrębie mózgowia; oraz (D) z mutacją *BRAF*^{V600D/E/K/R}, z objawami, bez lub po wcześniejszej miejscowej terapii w obrębie mózgowia [41]. Pierwszorzędowy punkt końcowy, odsetek odpowiedzi śródczaszkowej (IRR, *intracranial response rate*), został osiągnięty tylko w kohorcie A (IRR 58%). Odpowiedzi wewnątrzczaszkowe obserwowano również w kohortach B, C i D (IRR odpowiednio 56%, 44% i 59%), ale ze względu na małą liczebność próby w tych kohortach, wyniki te należy uznać za eksploracyjne. Mediana czasu trwania odpowiedzi była stosunkowo krótka, w zakresie od 4,2 do 7,2 miesiąca [41].

Wyniki badania II fazy GEM1802/EBRAIN-MEL, oceniającego skojarzenie enkorafenibu i binimetynibu w dwóch różnych kohortach pacjentów z przerzutami do mózgu (tj. pacjentów z objawami i bez objawów) wykazały, że takie skojarzenie pozwala na uzyskanie odsetka odpowiedzi śródczaszkowych wynoszących odpowiednio 64,3 % i 63,6%, potwierdzając tym samym aktywność kliniczną terapii ukierunkowanych molekularnie niezależnie od obecności objawów [42].

Profil bezpieczeństwa i toksyczność inhibitorów BRAF i MEK

Inhibitory BRAF i MEK wiążą się z występowaniem charakterystycznych działań niepożądanych (AE, *adverse event*), w pewnym zakresie podobnych w obu klasach

Tabela 1. Przegląd najczęstszych działań niepożądanych związanych z inhibitorami BRAF i MEK w monoterapii lub w skojarzeniu w głównych badaniach klinicznych

Badanie	Monoterapia				Leczenie skojarzone				
	BREAK-3	BRIM-3	METRIC	NEMO	BRF112320 (część c)	COMBI-d	COMBI-v	coBRIM	COLUMBUS
Lek(i)	Dabrafenib	Wemurafenib	Trametynyb	Binimetynyb	Dabrafenib + Trametynyb	Dabrafenib + Trametynyb	Dabrafenib + Trametynyb	Wemurafenib + Kobimetynyb	Encorafenib + Binimetynyb
Pacjenci (n)	187	336	211	269	55 ^a	209	350	247	192
Wszystkie AE (%)	-	99	-	-	100	87	98	99	98
AE 3-4 stopnia	-	71	-	-	58	32	48	75	58
Najczęstsze AE (częstość występowania ≥ 20%), Wszystkich stopni/stopnia 3-4 (%)									
Gorączka	33/4	21/<1	-	10/0	71/5	52/7	53/4	29/1	16/4
Dreszcze	12/0	7/0	-	-	58/2	28/0	31/1	-	-
Zmęczenie	26/2	46/3	26/4	20/2	53/4	27/2	29/1	37/4	27/2
Nudności	29/<1	38/2	18/1	28/1	44/2	20/0	35/<1	42/1	42/2
Wymioty	22/2	21/2	13/1	19/2	40/2	14/<1	29/1	25/2	30/2
Biegunka	17/1	36/1	43/0	39/1	36/2	18/<1	32/1	61/6	35/2
Ból stawów	39/2	56/6	-	-	27/0	16/<1	24/1	38/2	27/1
Ból głowy	36/0	33/1	-	-	29/0	19/0	29/<1	-	23/2
Wysypka	19/0	41/9	57/8	32/4	27/0	24/0	22/1	72/17 ^b	27/2 ^b
Kaszel	18/0	13/0	-	-	29/0	-	20/0	-	12/1
Obrzęk obwodowy	-	20/<1	26/1	36/<1	29/0	11/1	12/<1	-	10/2
Zmniejszenie łaknienia	13/0	22/<1	-	11/1	22/0	-	12/<1	-	9/0
Świąd	-	25/1	10/2	11/1	-	7/0	9/0	-	12/1
Trądzikopodobne zapalenie skóry	-	5/0	19/<1	33/3	16/0	8/0	6/0	-	-
Wyłysienie	29/<1	48/0	17/<1	-	5/0	5/0	6/0	17/<1	14/0
Zaparcie	14/2	14/<1	14/0	13/1	22/0	-	13/0	-	24/0
Oslabienie	20/<1	14/<1	-	15/3	-	-	16/1	-	19/2
Ból mięśni	17/0	15/1	-	-	22/2	-	-	-	16/0
Reakcje nadwrażliwości na światło	3/0	41/4	-	-	-	-	4/0	48/4	3/1
cuSCC/KA	12/7	30/29	0	-	7/5	3/3	1/1	6/5	3/1
Suchość skóry	13/0	23/0	11/0	-	-	9/0	8/0	-	16/0

Tabela 1 cd. Przegląd najczęstszych działań niepożądanych związanych z inhibitarami BRAF i MEK w monoterapii lub w skojarzeniu w głównych badaniach klinicznych

Badanie	Monoterapia				Leczenie skojarzone				
	BREAK-3	BRIM-3	METRIC	NEMO	BRF112320 (część c)	COMBI-d	COMBI-v	COBRIM	COLUMBUS
Hiperkeratoza	41/2 ^c	29/1	–	–	9/0	6/0	4/0	10/<1	15/1
Zespół ręką-stopą/PPE	20/2	9/<1	–	–	–	6/<1	4/0	–	16/0
Brodawczak skóry	26/0	28/<1	–	–	4/0	1/0	2/0	–	8/0
Nadciśnienie	–	3/1	15/12	6/7	9/2	–	26/14	–	8/6
Zwiększenie aktywności ALT	–	8/2	–	6/3	–	10/2	14/3	26/11	6/5
Zwiększenie aktywności AST	–	7/<1	–	11/2	11/3	11/1	11/1	24/9	7/2
Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej	–	7/<1	–	23/19	–	–	–	35/12	18/8
Zwiększenie aktywności GGTP	–	–	–	2/1	–	–	–	22/15	6/9
Retinopatia surowicza ^d	–	–	–	–	2/2	<1/0	1/0	27/3	–

^aDane dotyczą ramienia z dawkowaniem dabrafenibu 150 mg dwa razy na dobę z trametynibem 2 mg raz na dobę; ^bTerminy łączone obejmują preferowane terminy; wysypka, wysypka grudkowo-plamista, rumień, trądzikopodobne zapalenie skóry, zapalenie skóry, zapalenie mieszków włosowych, wysypka plamkowa, wysypka grudkowa, wysypka rumieniowa, trądzik, zapalenie skóry, wysypka świądowa, czyrak, wysypka uogólniona, alergiczne zapalenie skóry, wysypka grudkowa, wysypka skórna, rumień uogólniony, wysypka odropodobna i wysypka polekowa; ^cHiperkeratoza obejmowała acanthoma, acrochordon, rogowacenie słoneczne, rogowacenie mieszkowe, liszajowate, brodawczaka, lojotokowe i brodawczaka skóry; ^dTerminy połączone obejmują terminy preferowane: chororetinopatia, odwarstwienie siatkówki, odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki, obrzęk płamki żółtej, zwłóknienie płamki żółtej, zaburzenie siatkówki, retinopatia, płyn podsiatkówkowy i odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki plamki żółtej; AE (adverse event) — działanie niepożądane; ALT (alanine aminotransferase) — aminotransferaza alaninowa; AST (aspartate aminotransferase) — aminotransferaza asparaginianowa; cUSCC (cutaneous squamous cell carcinoma) — rak płaskonabłonkowy skóry; g-GT (gamma-glutamyltransferase) — gamma-glutamylotransferaza; KA (keratoacanthoma) — rogowiek kolczystokomórkowy; PPE (palmar-plantar erythrodyse) — erytrodyzesteza dłoniowo-podeszwową

leków, choć niektóre są specyficzne dla określonego leku. Odnotowano AE związane z działaniem ukierunkowanym molekularnie oraz działaniem poza docelową molekułą, przy czym AE związane z ukierunkowanym działaniem leków wiążą się z paradoksalnie zwiększoną aktywnością szlaku MAPK. Nasilenie większości AE jest łagodniejsze w trakcie leczenia skojarzonego, natomiast część AE ulega nasileniu. Z uwagi na przewlekłe podawanie terapii ukierunkowanych molekularnie do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności, szybkie rozpoznanie i leczenie działań niepożądanych oraz utrzymanie jakości życia (QoL, *quality of life*) są ważnymi celami postępowania terapeutycznego [43].

Profil bezpieczeństwa inhibitorów BRAF i MEK został dobrze scharakteryzowany zarówno w badaniach klinicznych, jak i w rutynowej praktyce klinicznej. Wydaje się, że najwyższe odsetki AE występują na początku leczenia, a częstość ich występowania zmniejsza się z czasem [43]. Większość AE stanowią łagodne [tj. stopień 1–2 zgodnie z *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), wersja 4.03], przemijające i łatwe do opanowania po odstawieniu leczenia zdarzenia, bez konieczności dostosowania dawki. W badaniach z leczeniem skojarzonym odsetek chorych, u których konieczne było zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych wahał się w zakresie odpowiednio od 11–58% do 46–67%, natomiast odsetek chorych, u których konieczne była całkowite zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych wynosił 11–14%. Co ważne, zdarzenia niepożądane związane z inhibitorami BRAF i MEK zwykle ustępują po przerwaniu leczenia, a późne objawy toksyczności po zakończeniu leczenia są rzadkie [43].

Każda terapia skojarzona wykazuje charakterystyczny profil działań niepożądanych, w większości podobnych, z różną częstością występowania w zależności od określonego skojarzenia. Tabela 2 podsumowuje

częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych w głównych badaniach klinicznych z lekami ukierunkowanymi molekularnie podawanymi w monoterapii i skojarzeniu. Najczęstszymi działaniami niepożdanymi podczas leczenia wemurafenibem i kobimetynibem były objawy żołądkowo-jelitowe (tj. biegunka, nudności i wymioty), wysypka skórna, zmęczenie, gorączka, ból stawów, reakcje nadwrażliwości na światło, zwiększenie aktywności kinazy kreatyninowej (CK, *creatinine kinase*) i nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby (LFT, *liver function test*). Niektóre z AE występowały częściej w trakcie leczenia skojarzonego w porównaniu z monoterapią BRAFi (np. objawy żołądkowo-jelitowe, reakcje nadwrażliwości na światło i zaburzenia wyników LFT). Podobnie też terapia skojarzona charakteryzowała się częstszym występowaniem działań niepożądanych MEKi, takich jak zwiększenie aktywności CK i objawy oczne. Toksyczność oczna zależy od odpowiedzi zapalnej i przerwania bariery krew-siatkówka wywołanych hamowaniem szlaku MAPK. Działania niepożądane mogą obejmować objawy od łagodnego upośledzenia wzroku i pogorszenia funkcji widzenia, po poważniejsze zapalenie błony naczyniowej oka, odwarstwienie siatkówki i niedrożność żył siatkówki. Ten ostatni efekt jest na ogół wskazaniem do całkowitego zakończenia leczenia. Większość zdarzeń ocznych ma jednak charakter przemijający i samoograniczający się albo ustępuje po zmniejszeniu dawki lub czasowym przerwaniu podawania leku [44]. W trakcie terapii skojarzonej rzadziej obserwowano hiperproliferacyjne zmiany skórne, często występujące w trakcie monoterapii wemurafenibem [18, 21, 22]. Ten rodzaj toksyczności skórnej, występujący praktycznie u wszystkich pacjentów otrzymujących BRAFi w monoterapii, wynika z paradoksalnej aktywacji szlaku MAPK prowadzącej do późniejszej hiperprolifracji keratynocytów i rozwoju raka płaskonabłonkowego skóry (SCC, *squamous cell carcinoma*), rogowacenia

Tabela 2. Przegląd i porównanie głównych cech badań klinicznych ze skojarzeniem terapii ukierunkowanych molekularnie u chorych na czerniaka

Badanie (referencja)	ORR	Mediana PFS	Mediana OS	OS (%)			≥ 3 lokalizacji przerzutów	LDH > GGN	Późniejsza immunoterapia	Zakończenie leczenia
				1 rok	2 lata	3 lata				
COBRIM	70%	12,3	22,3	75%	48%	–	–	46%	18%	16.6%
COMBI-d	68%	11,0	25,1	74%	52%	44%	48%	36%	20%	14%
COMBI-v	67%	12,1	26,1	72%	53%	45%	50%	34%	9%	16%
COLUMBUS	76%	14,9	33,6	75,5%	57,6%		45%	29%	20%	15%
	64% BIRC									6% związane z badanym lekiem

BIRC — *Blinded Independent Review Committee*; GGN — górna granica normy; LDH (*lactate dehydrogenase*) — dehydrogenaza mleczanowa; ORR objective response rate — odsetek obiektywnych odpowiedzi; PFS (*progression-free survival*) — czas przeżycia wolny od progresji; OS (*overall survival*) — czas przeżycia całkowitego

brodawkowego i hiperkeratozy podeszwowej [45]. Dane pochodzące ze szczegółowej analizy charakterystyki i schematów występowania działań niepożądanych w badaniu coBRIM wskazują, że większość działań niepożądanych związanych z leczeniem występuje na ogół na wczesnym etapie terapii, ma nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i można je kontrolować przez monitorowanie pacjenta, modyfikację dawki i leczenie wspomagające [43].

Profil bezpieczeństwa dabrafenibu i trametynibu oceniano w trzech badaniach klinicznych [19, 24, 27]. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były gorączka, dreszcze, zmęczenie, ból głowy, zdarzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, biegunka), bóle stawów, wysypka i nadciśnienie. Gorączka była jedną z głównych przyczyn modyfikacji dawki, przerwania i całkowitego zakończenia leczenia [24]. Również w przypadku leczenia dabrafenibem i trametynibem działania niepożądane MEKi [tj. obrzęk obwodowy, zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) i trądzikopodobne zapalenie skóry] były najczęstsze w terapii skojarzonej, natomiast rzadziej obserwowano hiperproliferacyjne zmiany skórne [24].

Dane dotyczące bezpieczeństwa enkorafenibu i binimetynibu sugerują, że pod względem tolerancji może to być korzystniejsze leczenie w porównaniu z innymi terapiami skojarzonymi. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w części 1 badania COLUMBUS były objawy żołądkowo-jelitowe, zmęczenie, zwiększenie aktywności CK i ból głowy [31]. Częstość występowania i nasilenie gorączki były znacznie mniejsze niż w przypadku dabrafenibu i trametynibu. W badaniu COLUMBUS gorączka po podaniu enkorafenibu i binimetynibu występowała rzadko (18%) z kilkoma zdarzeniami 3. stopnia (4%) i tylko u niewielkiego odsetka pacjentów wymagała modyfikacji dawki lub przerwania leczenia. Większość działań niepożądanych wyższego stopnia wiązała się z równoczesnym zakażeniem lub progresją choroby. Nadwrażliwość na światło obserwowano rzadko.

Wyniki badań III fazy sugerują, że większość AE można opanować po czasowym przerwaniu leczenia, natomiast tylko nietolerowane AE wymagają modyfikacji dawki i/lub całkowitego zakończenia leczenia. Zazwyczaj lek, który najprawdopodobniej odpowiada za wystąpienie AE, należy przerwać i/lub zredukować jego dawkę. Wczesne wykrywanie i leczenie działań niepożądanych związanych z leczeniem ma ogromne znaczenie dla optymalizacji odpowiedzi klinicznej przy jednoczesnym utrzymaniu QoL. Opisy serii przypadków pacjentów, u których przerwano leczenie BRAFi i MEKi z powodu wystąpienia działań niepożądanych po osiągnięciu całkowitej odpowiedzi wskazują, że prawie u połowy tych pacjentów ostatecznie dochodzi do nawrotu choroby [36, 37, 46, 47]. Nawet jeśli wydaje się, że większość

z tych pacjentów odnosi korzyści z ponownego leczenia [47, 48], sugeruje to, że w miarę możliwości należy kontynuować terapię, nawet u pacjentów uzyskujących całkowitą odpowiedź na leczenie. Warto zauważyć, że istnieją mocne dowody wskazujące, że ogólny stan zdrowia oraz większość ocen czynnościowych i dotyczących objawów klinicznych ulega statystycznie istotnej poprawie w trakcie terapii skojarzonej w porównaniu z BRAFi w monoterapii [49–51].

W celu optymalizacji skuteczności i różnych profili toksyczności terapii ukierunkowanych molekularnie i immunoterapii obecnie trwają badania kliniczne analizujące czy sekwencyjne i/lub przerywane podawanie BRAFi i MEKi, również w skojarzeniu z innymi strategiami terapeutycznymi (głównie immunoterapią), może poprawić odpowiedź na leczenie i wyniki terapii (patrz kolejny rozdział).

Perspektywy

Skojarzenie BRAFi i MEKi zrewolucjonizowało leczenie pacjentów z przerzutowym czerniakiem. Jednak pomimo niewątpliwej poprawy odsetka odpowiedzi i kontroli choroby uzyskanej za pomocą skojarzonych terapii ukierunkowanych molekularnie, u ponad połowy pacjentów po około 12 miesiącach od rozpoczęcia terapii ostatecznie rozwija się nabyta oporność na leczenie [51]. Trwają intensywne badania, mające na celu określenie sposobu uzyskania możliwie najlepszej odpowiedzi poprzez skojarzenie BRAFi i MEKi oraz ustalenie sposobu sekwencyjnego lub skojarzonego podawania terapii ukierunkowanych molekularnie z ICI. Co najważniejsze, należy też określić biomarkery i/lub cechy kliniczne, pozwalające wyselekcjonować pacjentów z mutacją BRAF, którzy mogą odnieść większe korzyści z leczenia skojarzonego BRAFi z MEKi, oraz tych, którzy mogliby uzyskać lepszą kontrolę choroby dzięki zaplanowanemu podawaniu sekwencyjnemu lub skojarzeniu ICI z BRAFi + MEKi już w pierwszej linii leczenia.

Wiele dowodów wskazuje, że BRAFi i MEKi mają właściwości immunomodulujące [52]. BRAFi może obniżyć poziom cytokin immunosupresyjnych, zmniejszać rekrutację regulatorowych limfocytów T (Tregs) i komórek macierzystych pochodzenia szpikowego (MDSC, *myeloid-derived stem cell*) oraz zwiększać ekspresję antygenów głównego układu zgodności tkankowej (MHC) klasy I. Blokowanie szlaku MAPK w liniach komórkowych w warunkach *in vitro* prowadzi do zwiększenia ekspresji antygeny i zwiększenia reaktywności na limfocyty T swoiste dla antygeny [53]. W eksperymentach *in vitro* wykazano, że MEKi mogą promować mikrośrodowisko supresyjne dla komórek T [54, 55], jednak na podstawie biopsji guza od pacjentów z czerniakiem otrzymujących BRAFi i MEKi (w monoterapii lub w skojarzeniu)

stwierdzono, że hamowanie dwóch etapów w szlaku przekazywania sygnałów MAPK wywiera podobny wpływ na immunosupresyjne mikrośrodowisko [55–57].

Pomimo obiecujących wstępnych wyników większość badań klinicznych dotyczących skojarzenia ICI z terapią ukierunkowaną molekularnie nie wykazała istotnej poprawy ORR i odsetka przeżycia po zastosowaniu trójlekowego skojarzenia, jednak kosztem zwiększonej toksyczności [58, 59]. Jedynym badaniem III fazy, w którym wykazano poprawę PFS po podaniu skojarzenia ICI z terapią ukierunkowaną molekularnie było badanie IMspire150. W tym badaniu klinicznym z randomizacją 514 pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem w stadium IIIc-IV, z mutacją *BRAF*^{V600} przydzielono losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej atezolizumabu, wemurafenibu i kobimetynibu lub placebo zamiast atezolizumabu, wemurafenibu i kobimetynibu (grupa kontrolna) [60]. Po obserwacji z medianą wynoszącą 18,9 miesiąca PFS było statystycznie istotnie wydłużone w grupie otrzymującej atezolizumab w porównaniu z grupą kontrolną (15,1 vs. 10,6 miesiąca; $p = 0,025$). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem w grupie otrzymującej atezolizumab i w grupie kontrolnej były zwiększenie aktywności CPK we krwi (51,3% vs. 44,8%), biegunka (42,2% vs. 46,6%), wysypka (40,9%, obie grupy), ból stawów (39,1% vs. 28,1%), gorączka (38,7% vs. 26,0%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (33,9% vs. 22,8%) oraz zwiększenie aktywności lipazy (32,2% vs. 27,4%). Łącznie u 13% pacjentów w grupie otrzymującej atezolizumab i 16% w grupie kontrolnej przerwano badane leczenie z powodu działań niepożądanych [60].

W kontekście kojarzenia terapii ukierunkowanych molekularnie z immunoterapią, w badaniach I i I/II fazy oceniano skojarzenie BRAFi + MEKi z nowymi cząsteczkami, takimi jak inhibitor białka szoku cieplnego 90 (Hsp90i) (NCT02721459), inhibitor receptora czynnika 1 stymulującego tworzenie kolonii (CSF-1Ri, *colony stimulating factor 1-receptor inhibitor*) (NCT 03101254) oraz cytokiny, takie jak IFN i IL-2. Inne innowacyjne strategie terapeutyczne obejmują skojarzenie standardowych terapii (tj. BRAFi i chemioterapii) z adoptywnym transferem komórek (ACT, *adoptive cell transfer*) i/lub limfocytami naciekającymi nowotwór (TIL, *tumor infiltrating lymphocytes*). Biorąc pod uwagę, że takie skojarzenia mogą nie być odpowiednie dla wszystkich pacjentów, zarówno pod względem toksyczności, jak i zwiększonych kosztów, w badaniach klinicznych analizuje się możliwie najlepsze schematy leczenia sekwencyjnego z BRAFi + MEKi i ICI. Uzasadnieniem strategii terapii sekwencyjnych są różnice w zakresie kinetyki odpowiedzi między skojarzoną terapią ukierunkowaną molekularnie a immunoterapią. W rzeczywistości pacjenci z początkowymi niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi (tj. zwiększoną aktywnością LDH

w surowicy, dużym obciążeniem guzem) mają mniejsze szanse na odpowiedź na pierwszą immunoterapię, ale mogą odnieść korzyści z immunoterapii po normalizacji aktywności LDH i zmniejszeniu masy guza po leczeniu indukcyjnym opartym na BRAFi + MEKi. W celu ustalenia najlepszej strategii leczenia sekwencyjnego pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF zainicjowano trójramienne badanie kliniczne II fazy z randomizacją i bez formalnego testu porównawczego SECOMBIT (NCT02631447). W badaniu tym 251 pacjentów przydzielono losowo do ramienia A (enkorafenib plus binimetynib do progresji choroby, następnie ipilimumab plus niwolumab do progresji choroby) lub do ramienia B (ipilimumab plus niwolumab do progresji choroby, następnie enkorafenib plus binimetynib do progresji choroby) lub ramienia C (enkorafenib plus binimetynib przez 8 tygodni, następnie ipilimumab plus niwolumab do progresji choroby, następnie enkorafenib plus binimetynib do progresji choroby) [61]. Pierwszorzędowy punkt końcowy badania OS osiągnięto we wszystkich ramionach, choć w żadnym nie określono dotychczas mediany OS. Odsetek przeżycia po 2 i 3 latach wyniósł odpowiednio 65% i 54% w ramieniu A, 73% i 62% w ramieniu B oraz 69% i 60% w ramieniu C. Całkowity odsetek PFS po 2 i 3 latach wyniósł odpowiednio 46% i 41% w ramieniu A, 65% i 53% w ramieniu B, 57% i 54% w ramieniu C.

W badaniu DREAMseq łącznie 265 wcześniej nieleczonych pacjentów z czerniakiem z przerzutami i mutacją *BRAF*^{V600} przydzielono losowo do grupy otrzymującej w 1 etapie leczenie niwolumabem z ipilimumabem (ramię A) lub dabrafenibem z trametynibem (ramię B). Po progresji choroby pacjentów kwalifikowano do 2 etapu badania: pacjenci z ramienia A otrzymali dabrafenib z trametynibem, natomiast pacjenci z ramienia B otrzymali niwolumab z ipilimumabem [62]. Po obserwacji z medianą wynoszącą 27,7 miesiąca wykazano tendencję PFS ($p = 0,054$) wskazującą na korzyść pacjentów w ramieniu A. W odniesieniu do OS zaobserwowano 20% różnicę ($p = 0,0095$) po 2 latach (72% i 52% odpowiednio w ramieniu A i ramieniu B) [62]. Mimo że wstępne dane są interesujące, wyniki obu badań nie umożliwiają sformułowania istotnych zaleceń dotyczących stosowania w praktyce kliniczne.

Inną interesującą strategią synergistycznego działania BRAFi +/- MEKi jest hamowanie kinazy zależnej od cyklin (CDK, *cyclin-dependent kinase*) 4–6, która wykazuje wyraźne zaburzenia u chorych na czerniaka. Wyniki badań *in vitro* i *in vivo* nad skojarzeniem inhibitora CDK 4/6, palbocyklibu z BRAFi i/lub MEKi, wydają się wskazywać na możliwość uniknięcia oporności komórkowej i uzyskania trwałej regresji nowotworu [63, 64]. Co więcej, jednoczesne ukierunkowane działanie na MEK i CDK 4/6 wydaje się wykazywać skuteczność terapeutyczną w podgrupie czerniaków skóry niezależ-

nie od ich statusu mutacyjnego (tj. NRAS, z mutacją BRAF, a także czerniaki typu dzikiego) [65]. Stosowanie inhibitorów CDK 4/6 w skojarzeniu z BRAFi i/lub MEKi jest obecnie przedmiotem prowadzonych badań klinicznych [66].

Przyszłe badania kliniczne obejmą badania trans-lacyjne (próbki tkanek i osocza pobrane na początku leczenia, z analizą ich dynamicznych zmian w trakcie terapii), które pomogą określić, którzy pacjenci mają większe szanse na uzyskanie długoterminowych korzyści z sekwencyjnego lub skojarzonego leczenia obejmującego leki ukierunkowane molekularnie i immunoterapię.

Podsumowanie

W ciągu ostatniej dekady doszło do bezprecedensowej zmiany paradygmatu leczenia czerniaka z przerzutami. Terapia ukierunkowana molekularnie z użyciem inhibitorów BRAF i MEK umożliwiła niewątpliwą poprawę wyników leczenia pacjentów z mutacją *BRAF*. Kwalifikacja pacjentów do terapii i rozwój oporności nabytej na leczenie nadal stanowią jednak ważny problem. Jedną z najbardziej fascynujących kwestii pozostaje sposób zintegrowania immunoterapii z terapiami ukierunkowanymi molekularnie u pacjentów z czerniakiem z mutacją *BRAF*. Obecnie dostępne są już przekonujące dowody potwierdzające pogląd, że skuteczność terapeutyczna inhibitorów BRAF i MEK opiera się na innych czynnikach, w tym immunomodulacji mikrośrodowiska. Niemniej jednak nadal pozostaje kilka pytań bez odpowiedzi, głównie dotyczących potencjalnych terapii skojarzonych i sekwencji leczenia. Konieczne są prospektywne badania kliniczne, określające najlepsze strategie terapeutyczne u chorych na czerniaka z mutacją *BRAF* umożliwiające dalszą poprawę wyników leczenia w tej grupie chorych.

Konflikt interesów

Autorzy zgłaszają brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009; 27(36): 6199–6206, doi: [10.1200/JCO.2009.23.4799](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.4799), indexed in Pubmed: [19917835](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19917835/).
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010; 363(8): 711–723, doi: [10.1056/NEJMoa1003466](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003466), indexed in Pubmed: [20525992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20525992/).
- Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(4): 375–384, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)70076-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70076-8), indexed in Pubmed: [25795410](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25795410/).
- 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/).
- Tsao H, Chin L, Garraway LA, et al. Melanoma: from mutations to medicine. *Genes Dev.* 2012; 26(11): 1131–1155, doi: [10.1101/gad.191999.112](https://doi.org/10.1101/gad.191999.112), indexed in Pubmed: [22661227](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22661227/).
- Rajkumar S, Watson IR. Cancer Genome Atlas Network. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell.* 2015; 161(7): 1681–1696, doi: [10.1016/j.cell.2015.05.044](https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.05.044), indexed in Pubmed: [26091043](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26091043/).
- Hodis E, Watson IR, Kryukov GV, et al. A landscape of driver mutations in melanoma. *Cell.* 2012; 150(2): 251–263, doi: [10.1016/j.cell.2012.06.024](https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.06.024), indexed in Pubmed: [22817889](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22817889/).
- Farooq A, Zhou MM. Structure and regulation of MAPK phosphatases. *Cell Signal.* 2004; 16(7): 769–779, doi: [10.1016/j.cell-sig.2003.12.008](https://doi.org/10.1016/j.cell-sig.2003.12.008), indexed in Pubmed: [15115656](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15115656/).
- Samatar AA, Poulidakos PI. Targeting RAS-ERK signalling in cancer: promises and challenges. *Nat Rev Drug Discov.* 2014; 13(12): 928–942, doi: [10.1038/nrd4281](https://doi.org/10.1038/nrd4281), indexed in Pubmed: [25435214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25435214/).
- Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011; 364(26): 2507–2516, doi: [10.1056/NEJMoa1103782](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103782), indexed in Pubmed: [21639808](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21639808/).
- McArthur GA, Chapman PB, Robert C, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol.* 2014; 15(3): 323–332, doi: [10.1016/S1470-2045\(14\)70012-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70012-9), indexed in Pubmed: [24508103](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24508103/).
- Chapman PB, Robert C, Larkin J, et al. Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma: final overall results of the randomized BRIM-3 study. *Ann Oncol.* 2017; 28(10): 2581–2587, doi: [10.1093/annonc/mdx339](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx339), indexed in Pubmed: [28961848](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28961848/).
- Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2012; 380(9839): 358–365, doi: [10.1016/S0140-6736\(12\)60868-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60868-X), indexed in Pubmed: [22735384](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22735384/).
- Zhao Y, Adjei AA. The clinical development of MEK inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014; 11(7): 385–400, doi: [10.1038/nrclinonc.2014.83](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.83), indexed in Pubmed: [24840079](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24840079/).
- Lito P, Rosen N, Solit D. Tumor adaptation and resistance to RAF inhibitors. *Nat Med.* 2013; 19(11): 1401–1409, doi: [10.1038/nm.3392](https://doi.org/10.1038/nm.3392).
- Trunzer K, Pavlick AC, Schuchter L, et al. Pharmacodynamic effects and mechanisms of resistance to vemurafenib in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2013; 31(14): 1767–1774, doi: [10.1200/JCO.2012.44.7888](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.7888), indexed in Pubmed: [23569304](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23569304/).
- Villanueva J, Vultur A, Lee JT, et al. Acquired resistance to BRAF inhibitors mediated by a RAF kinase switch in melanoma can be overcome by cotargeting MEK and IGF-1R/PI3K. *Cancer Cell.* 2010; 18(6): 683–695, doi: [10.1016/j.ccr.2010.11.023](https://doi.org/10.1016/j.ccr.2010.11.023), indexed in Pubmed: [21156289](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21156289/).
- Wongchenko MJ, McArthur GA, Dréno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2014; 371(20): 1867–1876, doi: [10.1056/NEJMoa1408868](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408868), indexed in Pubmed: [25265494](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25265494/).
- Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2015; 386(9992): 444–451, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)60898-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60898-4), indexed in Pubmed: [26037941](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26037941/).
- Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19(5): 603–615, doi: [10.1016/S1470-2045\(18\)30142-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30142-6), indexed in Pubmed: [29573941](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29573941/).
- Ribas A, Gonzalez R, Pavlick A, et al. Combination of vemurafenib and cobimetinib in patients with advanced BRAFV600-mutated melanoma: a phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2014; 15(9): 954–965, doi: [10.1016/s1470-2045\(14\)70301-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70301-8).
- 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/).
- Flaherty KT, Infante JR, Daud A, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med.* 2012; 367(18): 1694–1703, doi: [10.1056/NEJMoa1210093](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1210093), indexed in Pubmed: [23020132](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23020132/).

24. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med*. 2014; 371(20): 1877–1888, doi: [10.1056/NEJMoa1406037](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406037), indexed in Pubmed: [25265492](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25265492/).
25. 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/).
26. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol*. 2017; 28(7): 1631–1639, doi: [10.1093/annonc/mdx176](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx176), indexed in Pubmed: [28475671](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28475671/).
27. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015; 372(1): 30–39, doi: [10.1056/NEJMoa1412690](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412690), indexed in Pubmed: [25399551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25399551/).
28. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Three-year estimate of overall survival in COMBI-v, a randomized phase 3 study evaluating first-line dabrafenib (D) + trametinib (T) in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K–mutant cutaneous melanoma. *Ann Oncol*. 2016; 27: vi575, doi: [10.1093/annonc/mdw435.37](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw435.37).
29. Kim KB, Kefford R, Pavlick AC, et al. Phase II study of the MEK1/MEK2 inhibitor Trametinib in patients with metastatic BRAF-mutant cutaneous melanoma previously treated with or without a BRAF inhibitor. *J Clin Oncol*. 2013; 31(4): 482–489, doi: [10.1200/JCO.2012.43.5966](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.5966), indexed in Pubmed: [23248257](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23248257/).
30. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. METRIC Study Group. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2012; 367(2): 107–114, doi: [10.1056/NEJMoa1203421](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203421), indexed in Pubmed: [22663011](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22663011/).
31. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018; 19(5): 603–615, doi: [10.1016/S1470-2045\(18\)30142-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30142-6), indexed in Pubmed: [29573941](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29573941/).
32. Dummer R, Ascierto PA, Gogas H, et al. Results of COLUMBUS Part 2: A phase 3 trial of encorafenib (ENCO) plus binimetinib (BINI) versus ENCO in BRAF-mutant melanoma. *Ann Oncol*. 2017; 28: v429–v430, doi: [10.1093/annonc/mdx377.002](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx377.002).
33. Dummer R, Flaherty K, Robert C, et al. Five-year overall survival (OS) in COLUMBUS: A randomized phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients (pts) with BRAF V600-mutant melanoma. *J Clin Oncol*. 2021; 39(15_suppl): 9507–9507, doi: [10.1200/jco.2021.39.15_suppl.9507](https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.9507).
34. Long GV, Grob JJ, Nathan P, et al. Factors predictive of response, disease progression, and overall survival after dabrafenib and trametinib combination treatment: a pooled analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet Oncol*. 2016; 17(12): 1743–1754, doi: [10.1016/S1470-2045\(16\)30578-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30578-2), indexed in Pubmed: [27864013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27864013/).
35. Schadendorf D, Long GV, Stroyakovskiy D, et al. Three-year pooled analysis of factors associated with clinical outcomes across dabrafenib and trametinib combination therapy phase 3 randomised trials. *Eur J Cancer*. 2017; 82: 45–55, doi: [10.1016/j.ejca.2017.05.033](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.05.033), indexed in Pubmed: [28648698](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28648698/).
36. Carlino MS, Vanella V, Girgis C, et al. Cessation of targeted therapy after a complete response in BRAF-mutant advanced melanoma: a case series. *Br J Cancer*. 2016; 115(11): 1280–1284, doi: [10.1038/bjc.2016.321](https://doi.org/10.1038/bjc.2016.321), indexed in Pubmed: [27711085](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27711085/).
37. Desvignes C, Abi Rached H, Templier C, et al. BRAF inhibitor discontinuation and rechallenge in advanced melanoma patients with a complete initial treatment response. *Melanoma Res*. 2017; 27(3): 281–287, doi: [10.1097/CMR.0000000000000350](https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000350), indexed in Pubmed: [28240681](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28240681/).
38. Chan MMK, Haydu LE, Menzies AM, et al. The nature and management of metastatic melanoma after progression on BRAF inhibitors: effects of extended BRAF inhibition. *Cancer*. 2014; 120(20): 3142–3153, doi: [10.1002/cncr.28851](https://doi.org/10.1002/cncr.28851), indexed in Pubmed: [24985732](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24985732/).
39. Puzanov I, Amaravadi RK, McArthur GA, et al. Long-term outcome in BRAF(V600E) melanoma patients treated with vemurafenib: Patterns of disease progression and clinical management of limited progression. *Eur J Cancer*. 2015; 51(11): 1435–1443, doi: [10.1016/j.ejca.2015.04.010](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.04.010), indexed in Pubmed: [25980594](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25980594/).
40. Long GV, Trefzer U, Davies MA, et al. Dabrafenib in patients with Val-600Glu 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/).
41. 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/).
42. Marquez-Rodas I, Arance A, Guerrero MAB, et al. 1038MO Intracranial activity of encorafenib and binimetinib followed by radiotherapy in patients with BRAF mutated melanoma and brain metastasis: Preliminary results of the GEM1802/EBRAIN-MEL phase II clinical trial. *Ann Oncol*. 2021; 32: S870, doi: [10.1016/j.annonc.2021.08.1423](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.1423).
43. Dréno B, Ribas A, Larkin J, et al. Incidence, course, and management of toxicities associated with cobimetinib in combination with vemurafenib in the coBRIM study. *Ann Oncol*. 2017; 28(5): 1137–1144, doi: [10.1093/annonc/mdx040](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx040), indexed in Pubmed: [28444112](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28444112/).
44. Urner-Bloch U, Urner M, Jaberg-Bentele N, et al. Transient MEK inhibitor-associated retinopathy in metastatic melanoma. *Ann Oncol*. 2014; 25(7): 1437–1441, doi: [10.1093/annonc/mdu169](https://doi.org/10.1093/annonc/mdu169), indexed in Pubmed: [24864047](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24864047/).
45. Carlos G, Anforth R, Clements A, et al. Cutaneous Toxic Effects of BRAF Inhibitors Alone and in Combination With MEK Inhibitors for Metastatic Melanoma. *JAMA Dermatol*. 2015; 151(10): 1103–1109, doi: [10.1001/jamadermatol.2015.1745](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.1745), indexed in Pubmed: [26200476](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26200476/).
46. Tolk H, Satzger I, Mohr P, et al. Complete remission of metastatic melanoma upon BRAF inhibitor treatment - what happens after discontinuation? *Melanoma Res*. 2015; 25(4): 362–366, doi: [10.1097/CMR.000000000000169](https://doi.org/10.1097/CMR.000000000000169), indexed in Pubmed: [26061438](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26061438/).
47. Schreuer M, Jansen Y, Planken S, et al. Combination of dabrafenib plus trametinib for BRAF and MEK inhibitor pretreated patients with advanced BRAF-mutant melanoma: an open-label, single arm, dual-centre, phase 2 clinical trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(4): 464–472, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30171-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30171-7), indexed in Pubmed: [28268064](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28268064/).
48. Valpione S, Carlino MS, Mangana J, et al. Rechallenge with BRAF-directed treatment in metastatic melanoma: A multi-institutional retrospective study. *Eur J Cancer*. 2018; 91: 116–124, doi: [10.1016/j.ejca.2017.12.007](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.12.007), indexed in Pubmed: [29360604](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29360604/).
49. Grob JJ, Amonkar MM, Karaszewska B, et al. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16(13): 1389–1398, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)00087-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00087-X), indexed in Pubmed: [26433819](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26433819/).
50. Schadendorf D, Amonkar MM, Stroyakovskiy D, et al. Health-related quality of life impact in a randomised phase III study of the combination of dabrafenib and trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with BRAF V600 metastatic melanoma. *Eur J Cancer*. 2015; 51(7): 833–840, doi: [10.1016/j.ejca.2015.03.004](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.03.004), indexed in Pubmed: [25794603](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25794603/).
51. Rizos H, Menzies AM, Pupo GM, et al. BRAF inhibitor resistance mechanisms in metastatic melanoma: spectrum and clinical impact. *Clin Cancer Res*. 2014; 20(7): 1965–1977, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-13-3122](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-3122), indexed in Pubmed: [24463458](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24463458/).
52. Mandalà M, De Logu F, Merelli B, et al. Immunomodulating property of MAPK inhibitors: from translational knowledge to clinical implementation. *Lab Invest*. 2017; 97(2): 166–175, doi: [10.1038/labinvest.2016.132](https://doi.org/10.1038/labinvest.2016.132), indexed in Pubmed: [27991907](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27991907/).
53. Boni A, Cogdill AP, Dang P, et al. Selective BRAFV600E inhibition enhances T-cell recognition of melanoma without affecting lymphocyte function. *Cancer Res*. 2010; 70(13): 5213–5219, doi: [10.1158/0008-5472.CAN-10-0118](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-0118), indexed in Pubmed: [20551059](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20551059/).
54. Ott PA, Henry T, Baranda SJ, et al. Inhibition of both BRAF and MEK in BRAF(V600E) mutant melanoma restores compromised dendritic cell (DC) function while having differential direct effects on DC properties. *Cancer Immunol Immunother*. 2013; 62(4): 811–822, doi: [10.1007/s00262-012-1389-z](https://doi.org/10.1007/s00262-012-1389-z), indexed in Pubmed: [23306863](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23306863/).
55. Wilmott JS, Long GV, Howle JR, et al. Selective BRAF inhibitors induce marked T-cell infiltration into human metastatic melanoma. *Clin Cancer Res*. 2012; 18(5): 1386–1394, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-11-2479](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-2479), indexed in Pubmed: [22156613](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22156613/).
56. Frederick DT, Piris A, Cogdill AP, et al. BRAF inhibition is associated with enhanced melanoma antigen expression and a more favorable tumor microenvironment in patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res*. 2013; 19(5): 1225–1231, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-12-1630](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-1630), indexed in Pubmed: [23307859](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23307859/).
57. Kakavand H, Wilmott JS, Menzies AM, et al. PD-L1 Expression and Tumor-Infiltrating Lymphocytes Define Different Subsets of MAPK Inhibitor-Treated Melanoma Patients. *Clin Cancer Res*. 2015; 21(14): 3140–3148, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-14-2023](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2023), indexed in Pubmed: [25609064](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25609064/).
58. Ferrucci PF, Di Giacomo AM, Del Vecchio M, et al. KEYNOTE-022 international team. KEYNOTE-022 part 3: a randomized, double-blind, phase 2 study of pembrolizumab, dabrafenib, and trametinib in -mutant

- melanoma. *J Immunother Cancer*. 2020; 8(2), doi: [10.1136/jitc-2020-001806](https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001806), indexed in Pubmed: [33361337](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33361337/).
59. Dummer R, Long GV, Robert C, et al. Randomized Phase III Trial Evaluating Spaltalizumab Plus Dabrafenib and Trametinib for V600-Mutant Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*. 2022 [Epub ahead of print]: JCO2101601, doi: [10.1200/JCO.21.01601](https://doi.org/10.1200/JCO.21.01601), indexed in Pubmed: [35030011](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35030011/).
60. Gutzmer R, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAF mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020; 395(10240): 1835–1844, doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30934-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30934-X), indexed in Pubmed: [32534646](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32534646/).
61. Ascierto PA, Mandala M, Ferrucci PF, et al. LBA40 SECOMBIT: The best sequential approach with combo immunotherapy [ipilimumab (I) /nivolumab (N)] and combo target therapy [encorafenib (E)/binimetinib (B)] in patients with BRAF mutated metastatic melanoma: A phase II randomized study. *Ann Oncol*. 2021; 32: S1316–S1317, doi: [10.1016/j.annonc.2021.08.2118](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.2118).
62. Atkins MB, Lee SJ, Chmielowski B, et al. DREAMseq: A phase III trial – ECOG Acrin ECOG-ACRIN EA6134. ASCO Plenary Series. Abstract 356154. Presented November 16, 2021.
63. Martin CA, Cullinane C, Kirby L, et al. Palbociclib synergizes with BRAF and MEK inhibitors in treatment naïve melanoma but not after the development of BRAF inhibitor resistance. *Int J Cancer*. 2018; 142(10): 2139–2152, doi: [10.1002/ijc.31220](https://doi.org/10.1002/ijc.31220), indexed in Pubmed: [29243224](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29243224/).
64. Lee B, McArthur GA. CDK4 inhibitors an emerging strategy for the treatment of melanoma. *Melanoma Manag*. 2015; 2(3): 255–266, doi: [10.2217/mmt.15.14](https://doi.org/10.2217/mmt.15.14), indexed in Pubmed: [30190853](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30190853/).
65. Posch C, Sanlorenzo M, Ma J, et al. MEK/CDK4,6 co-targeting is effective in a subset of NRAS, BRAF and 'wild type' melanomas. *Oncotarget*. 2018; 9(79): 34990–34995, doi: [10.18632/oncotarget.26204](https://doi.org/10.18632/oncotarget.26204), indexed in Pubmed: [30405888](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30405888/).
66. Taylor M, Sosman J, Gonzalez R, et al. Phase Ib/II Study of Lee011 (Cdk4/6 Inhibitor) and Lgx818 (Braf Inhibitor) in Braf-Mutant Melanoma. *Ann Oncol*. 2014; 25: iv374, doi: [10.1093/annonc/mdu344.2](https://doi.org/10.1093/annonc/mdu344.2).

Piotr Rutkowski, Katarzyna Kozak

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

Komentarz

do pracy Leczenie ukierunkowane molekularnie chorych na zaawansowanego czerniaka skóry

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Rutkowski P, Kozak K. Commentary to Targeted therapy for advanced cutaneous melanoma. *Oncol Clin Pract.* 2022; 18. DOI: 10.5603/OCP.2022.0010.

Należy cytować wersję pierwotną.

W artykule pt. „Leczenie ukierunkowane molekularnie chorych na zaawansowanego czerniaka skóry” przygotowanym przez zespół ekspertów z Włoch szczegółowo przedstawiono możliwości współczesnego leczenia chorych na zaawansowane czerniaki za pomocą leczenia ukierunkowanego molekularnie. W ciągu ostatniej dekady poza przełomem w immunoterapii doszło również do dynamicznego rozwoju leków ukierunkowanych molekularnie w terapii chorych na czerniaka. Postęp ten jest przede wszystkim związany z blokadą szlaku kinazy białkowej aktywowanej mitogenami (MAPK, *mitogen-activated protein kinase*), do którego nadmiernej aktywacji dochodzi na skutek mutacji w genie *BRAF* obecnej u około połowy chorych na czerniaka [1]. Zastosowanie inhibitora *BRAF* u chorych na czerniaka z obecną mutacją w genie *BRAF* pozwoliło na uzyskanie odpowiedzi na leczenie u około połowy chorych, co przełożyło się zarówno na poprawę przeżycia wolnego od progresji choroby, jak i przeżycia całkowitego. Dalszy rozwój terapii celowanych doprowadził do wprowadzenia drugiego inhibitora szlaku MAPK, inhibitora MEK. Ta podwójna blokada okazała się istotnie skuteczniejsza przy zachowanym podobnym profilu bezpieczeństwa. Rozwój immunoterapii, w szczególności wprowadzenie do codziennej praktyki klinicznej skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem sprawił jednak, że inhibitory *BRAF*/MEK stosowane są zwykle dopiero po niepowodzeniu immunoterapii [2]. Ma to związek z innym mechanizmem działania immunoterapii umożliwiającym u części chorych uzyskanie wieloletnich remisji choroby. Obecnie kierunki badań dotyczą terapii skojarzonych, czyli łączenia inhibitorów kinaz z immunoterapią oraz leczenia sekwencyjnego w celu ustalenia optymalnego postępowania terapeutycznego u chorych na zaawansowanego czerniaka z obecną mutacją w genie *BRAF*, gdyż leczenie inhibitorami *BRAF* w monoterapii lub

w skojarzeniu z inhibitorami MEK zwiększa ekspresję antygenów nowotworowych, nacieki limfocytów T CD8+ oraz ekspresję PD-L1 [3].

Wyniki badań (COMBI-d, COMBI-v, coBRIM i COLUMBUS) wykazały, że u chorych na przerzutowe czerniaki z obecnością mutacji *BRAF* zastosowanie kombinacji inhibitorów *BRAF* i MEK (dabrafenibu z trametynibem, wemurafenibu z kobimetynibem lub enkorafenibu z binimetynibem) przynosi lepsze efekty niż monoterapia, bez zwiększenia toksyczności i przy poprawie jakości życia chorych [4–6]. Mediana przeżyć przy stosowaniu tych leków wydłużyła się do około 23–33 miesięcy, przy medianie czasu wolnego od progresji choroby wynoszącej około 12–14 miesięcy. Najlepsze przeżycia całkowite uzyskuje się u chorych z prawidłową aktywnością dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) oraz prawidłowym stężeniem LDH i mniej niż 3 narządami zajętymi przez przerzuty. Obecnie w Polsce refundowane są wszystkie trzy kombinacje inhibitorów *BRAF* i MEK (dabrafenib + trametynib, enkorafenib + binimetynib, wemurafenib + kobimetynib). Program lekowy Ministerstwa Zdrowia B.59 pozwala na stosowanie wymienionych kombinacji w dowolnej linii leczenia, umożliwia również zmianę jednej kombinacji na drugą w przypadku nietolerancji oraz powrót do terapii inhibitorami w kolejnych liniach leczenia. Wymienione leki mają korzystne działanie również u chorych ze stabilnymi lub/i bezobjawowymi przerzutami w mózgu.

Nową opcją w leczeniu ukierunkowanym molekularnie jest powrót do terapii skojarzonej inhibitorami *BRAF* i MEK po wcześniejszym ich odstawieniu z powodu progresji. W badaniu II fazy wykazano, że u 8 z 25 chorych (32%) uzyskano przy ponownym wdrożeniu leczenia dabrafenibem i trametynibem częściową remisję choroby, a stabilizację u kolejnych 40%, przy czym mediana czasu wolnego od progresji choroby przy

takiej reindukcji leczenia wyniosła 4,9 miesiąca [7]. Podobne są wyniki analizy 116 chorych na zaawansowanego czerniaka, którzy otrzymywali leczenie z inhibitorem BRAF i po przerwie w terapii (związanej z leczeniem kolejnej linii po progresji podczas wcześniejszej terapii) ponownie stosowano u nich leczenie inhibitorem BRAF ± MEK. Mediana czasu trwania tej terapii za pierwszym razem wyniosła 9,4 miesiąca oraz 7,7 miesiąca przy powrocie do leczenia ukierunkowanego molekularnie. Po powrocie do leczenia inhibitorami BRAF ± MEK odsetek odpowiedzi wyniósł 43%: całkowite odpowiedzi — 3%, częściowe odpowiedzi — 39%, stabilizacja choroby — 24% i progresja choroby — 30%, brak danych — 4%. Mediana czasu przeżycia całkowitego od rozpoczęcia ponownego leczenia wyniosła 9,8 miesiąca (III, 2A) [8, 9].

Nie ma ostatecznych danych dotyczących optymalnej sekwencji stosowania immunoterapii i leczenia ukierunkowanego molekularnie u chorych na czerniaki z obecnością mutacji *BRAF*. Należy zauważyć, że aktywność inhibitorów BRAF jest zachowana po wcześniejszej immunoterapii, jak również skuteczność immunoterapii (anty-PD-1) występuje po wcześniejszym leczeniu inhibitorami BRAF [10]. Wyniki badań SECOMBIT i DREAMseq wskazują jednak, że kombinacja niwolumabu z ipilimumabem daje najlepsze przeżycia przy zastosowaniu jej jako opcję pierwszej linii w grupie chorych na zaawansowane czerniaki z obecnością mutacji *BRAF*. Brakuje również istotnych danych, co do preferowanego leczenia systemowego w razie nieoperacyjnego nawrotu lub rozsiewu choroby po wcześniejszej terapii uzupełniającej [11]. Należy wspomnieć, że inhibitory BRAF i MEK są również wartościową opcją leczenia uzupełniającego w III stopniu zaawansowania [12]. Ponieważ inhibitory BRAF + MEK u chorych na zaawansowane czerniaki z mutacją *BRAF* powodują szybką odpowiedź i kontrolę nowotworu u większości chorych, przy ograniczonym czasie trwania odpowiedzi związanym z aktywacją mechanizmów oporności, leki te powinno się rozważać obecnie jako postępowanie z wyboru u chorych z objawami choroby i znaczną dynamiką choroby i/lub dużą masą nowotworu, ale w większości przypadków preferowaną opcję postępowania stanowi immunoterapia (najlepiej skojarzona anty-PD-1 + anty-CTLA-4) [13, 14].

Konflikt interesów

P. Rutkowski otrzymał honoraria za wykłady i udział w Advisory Board od Novartis, MSD, BMS, Roche,

Pierre Fabre, Pfizer, Sanofi, Merck, Blueprint Medicines, Philogen.

Piśmiennictwo

1. Rutkowski P, Mandal M. (ed.). *New Therapies in Advanced Cutaneous Malignancies*. Springer Nature 2021.
2. Rutkowski P, Wysocki PJ, Kozak K, et al. xpert recommendations on diagnostic-therapeutic management of melanoma patients. *Oncol Clin Pract*. doi: [10.5603/2021.0042](https://doi.org/10.5603/2021.0042).
3. Frederick DT, Piris A, Cogdill AP, et al. BRAF inhibition is associated with enhanced melanoma antigen expression and a more favorable tumor microenvironment in patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res*. 2013; 19(5): 1225–1231, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-12-1630](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-1630), indexed in Pubmed: [23307859](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23307859/).
4. Ascierto PA, Dréno B, Larkin J, et al. 5-Year Outcomes with Cobimetinib plus Vemurafenib in Mutation-Positive Advanced Melanoma: Extended Follow-up of the coBRIM Study. *Clin Cancer Res*. 2021 [Epub ahead of print], doi: [10.1158/1078-0432.CCR-21-0809](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-0809), indexed in Pubmed: [34158360](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34158360/).
5. 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/).
6. 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 V600-mutant melanoma. *Eur J Cancer*. 2020; 126: 33–44, doi: [10.1016/j.ejca.2019.11.016](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.11.016), indexed in Pubmed: [31901705](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31901705/).
7. Schreuer M, Jansen Y, Planken S, et al. Combination of dabrafenib plus trametinib for BRAF and MEK inhibitor pretreated patients with advanced BRAFV600-mutant melanoma: an open-label, single arm, dual-centre, phase 2 clinical trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(4): 464–472, doi: [10.1016/s1470-2045\(17\)30171-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30171-7).
8. Valpione S, Carlino M, Mangana J, et al. Re-challenge with BRAF-directed treatment: A multi-institutional retrospective study. *J Clin Oncol*. 2017; 35(15_suppl): 9512–9512, doi: [10.1200/jco.2017.35.15_suppl.9512](https://doi.org/10.1200/jco.2017.35.15_suppl.9512).
9. Cybulska-Stopa B, Rogala P, Czarnecka AM, et al. BRAF and MEK inhibitors rechallenge as effective treatment for patients with metastatic melanoma. *Melanoma Res*. 2020; 30(5): 465–471, doi: [10.1097/CMR.0000000000000662](https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000662), indexed in Pubmed: [32221131](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32221131/).
10. Czarnecka AM, Tetrycz P, Mariuk-Jarema A, et al. Treatment Sequencing and Clinical Outcomes in BRAF-Positive and BRAF-Negative Unresectable and Metastatic Melanoma Patients Treated with New Systemic Therapies in Routine Practice. *Target Oncol*. 2019; 14(6): 729–742, doi: [10.1007/s11523-019-00688-8](https://doi.org/10.1007/s11523-019-00688-8), indexed in Pubmed: [31754963](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31754963/).
11. Keilholz U, Ascierto PA, Dummer R, et al. ESMO consensus conference recommendations on the management of metastatic melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol*. 2020; 31(11): 1435–1448, doi: [10.1016/j.annonc.2020.07.004](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.004), indexed in Pubmed: [32763453](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32763453/).
12. Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, et al. Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected V600-Mutant Stage III Melanoma. *J Clin Oncol*. 2018; 36(35): 3441–3449, doi: [10.1200/JCO.18.01219](https://doi.org/10.1200/JCO.18.01219), indexed in Pubmed: [30343620](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30343620/).
13. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2019; 381(16): 1535–1546, doi: [10.1056/NEJMoa1910836](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910836), indexed in Pubmed: [31562797](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31562797/).
14. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*. 2022; 40(2): 127–137, doi: [10.1200/JCO.21.02229](https://doi.org/10.1200/JCO.21.02229), indexed in Pubmed: [34818112](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34818112/).