

Przełomowe pięć lat w leczeniu czerniaka w Polsce

Czerniak, czyli wyścig z czasem

W Polsce czerniaki występują stosunkowo rzadko – rocznie w naszym kraju odnotowuje się około 3500 nowych przypadków, jednak są one nowotworami o największej dynamice wzrostu liczby zachorowań. W ostatnich latach liczba zachorowań na czerniaki w Polsce zwiększyła się niemal trzykrotnie. Wczesne usunięcie czerniaka daje szansę wyleczenia ponad 90 proc. chorych. Dlatego najistotniejsze jest wczesne wykrycie i rozpoznanie. W Polsce jednak ponad 1000 osób umiera z powodu tego nowotworu, czyli można powiedzieć, że w ok. 1/3 przypadków nie jesteśmy w stanie wyleczyć chorego. Dlaczego?

Jesteśmy źle zorganizowani

Wynika to z większego zaawansowania nowotworu (czyli późniejszego udania się do lekarza) w stosunku do innych krajów, np. Europy Zachodniej. A przecież wyleczalność powinna wynosić 90 proc., tak jak w Niemczech lub Skandynawii, gdzie czerniaki wykrywa się wcześniej i leczy głównie chirurgicznie. W Niemczech średnia grubość leczonego czerniaka to poniżej 0,8 mm, w Polsce ok. 2 mm. Dlatego czerniaki Polaków roją znacznie gorzej. I tak jest lepiej niż kiedyś – 20 lat temu, kiedy Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków Centrum Onkologii – Instytutu w Warszawie, którą kierują, zaczynała działalność, średnia grubość czerniaka wynosiła ponad 4 mm. Na szczęście poprawiają się także przeżycia, co wynika przede wszystkim z faktu, że zachowujemy się rozsądniej, jeśli chodzi o ekspozycję na promieniowanie UV i o zgłaszalność do lekarza.

Czynniki ryzyka i obligatoryjne badania

Najistotniejszymi czynnikami zwiększonego ryzyka są: intensywne działanie promieniowania ultrafioletowego naturalnego, czyli promieni słonecznych, oraz sztucznego, czyli solarium, stałe drażnienie mechaniczne lub chemiczne, niska zawartość barwnika w skórze oraz predyspozycje genetyczne. Szczególnie groźne są oparzenia słoneczne, do których doszło w młodym wieku. Z tego powodu Akademia Czerniaka – sekcja naukowa Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej złożyła w Ministerstwie Zdrowia propozycję prawnego ograniczenia dostępności solariów dla osób poniżej 18. roku życia.

Nadal podstawowym leczeniem onkologicznym w przypadku czerniaka jest leczenie chirurgiczne. W onkologii rzadko się zdarza, że nowotwór można tak łatwo zdiagnozować (gdyż większość niepokojących zmian na skórze trudno przeoczyć), a wycięcie tkanek

z odpowiednim marginesem i ewentualnie tzw. węzłem wartowniczym leczy nowotwór. Tym, co przez lata budziło frustrację lekarzy, były wyniki leczenia chorych na czerniaki z przerzutami poza możliwościami leczenia chirurgicznego, gdyż w takiej sytuacji klinicznej połowa chorych umierała w ciągu 6 miesięcy.

Przełom w leczeniu przerzutowych czerniaków

Przełomowe w leczeniu przerzutowych czerniaków jest ostatnie 5 lat, co wiąże się z rozwojem leczenia ukierunkowanego molekularnie (działającego na białko związane z wadliwym genem BRAF) i immunoterapii (działającej na układ immunologiczny). Nowe terapie wprowadzone do codziennej praktyki klinicznej sprawiły, że dzisiejszy sposób postępowania w przypadku stwierdzenia nieresekcyjnego, przerzutowego czerniaka skóry ma niewiele wspólnego z praktyką kliniczną sprzed 5 lat. W ostatnich latach zarejestrowano w Europie wemurafenib, ipilimumab, dabrafenib, trametynib, kobimetynib, pembrolizumab, niwolumab i T-VEC. W przypadku stwierdzenia zaawansowanego czerniaka niezbędne jest wykonanie badań obrazowych (przede wszystkim tomografii komputerowej) oceniających zakres zmian przerzutowych oraz oznaczenie mutacji genu BRAF.

Wynika to z faktu, że dominującym zaburzeniem molekularnym w czerniaku skóry jest mutacja genu kinazy BRAF, którego mutacje somatyczne BRAF (głównie V600) obserwuje się w 50–70 proc. czerniaków skóry powstających w miejscach nienarażonych na długotrwałe działanie promieni słonecznych. Wyniki badań II–III fazy wykazały medianę przeżyć u chorych na uogólnione czerniaki leczonych wemurafenibem lub dabrafenibem na poziomie 13–18 miesięcy (podobne uzyskano w grupie ok. 180 chorych leczonych wemurafenibem w ramach rutynowej praktyki klinicznej), co znacznie przewyższa obserwowane wcześniej przeżycia w tej grupie. Najnowsze wyniki badań nad leczeniem skojarzonym (COMBI-d i COMBI-v) wykazały, że u chorych na przerzutowe czerniaki z obecnością mutacji BRAF zastosowanie kombinacji inhibitora BRAF i MEK (dabrafenib z trametynibem) przynosi lepsze efekty niż monoterapia inhibitorem BRAF bez zwiększenia toksyczności. Mediana przeżyć całkowitych przy kombinacji tych leków wydłużyła się do ok. 25 miesięcy (czyli ok. 2 lat), a jeszcze 3 lata temu wynosiła 6 miesięcy.

Coraz lepsze wyniki

Odsetek 2-letnich przeżyć przy zastosowaniu łącznie dabrafenibu i trametynibu wyniósł 51 proc., a przy stosowaniu tylko pojedynczego leku jest o ok. 10 proc. mniejszy. Mediana czasu do progresji choroby w grupie chorych leczonych dabrafenibem oraz trametynibem wynosiła 11 miesięcy i była znamienne wyższa niż w przypadku dabrafenibu stosowanego samodzielnie – 8,8 miesiąca. Obiektywne odpowiedzi (odpowiedź częściowa i całkowita) wynosiły odpowiednio 70 proc.

„ W Niemczech średnia grubość leczonego czerniaka wynosi poniżej 0,8 mm, w Polsce ok. 2 mm ”

i 50 proc. Podobne wyniki uzyskano w badaniu co-BRIM, gdzie zastosowano wemurafenib lub wemurafenib z kobimetynibem: przeżycie wolne od progresji choroby (*progression-free survival* – PFS) wynosiło odpowiednio 7,20 vs 12,2 miesiąca (HR 95% CI: 0,58), całkowite odpowiedzi (*complete response* – CR) uzyskano odpowiednio u 10,5 proc. oraz 15,8 proc. pacjentów. Konieczne jest więc oznaczenie statusu mutacji BRAF w każdym przypadku przerzutowego czerniaka (stopnie I–IV) i zapewnienie polskim chorym dostępności kombinacji inhibitora BRAF i MEK w sytuacji stwierdzenia przerzutowego czerniaka z obecnością mutacji BRAF.

Nowe terapie

Od 1 lipca 2016 r. rozszerzono program leczenia zaawansowanego czerniaka o immunoterapię przeciwciałami anti-PD-1 (niwolumabem lub pembrolizumabem) w pierwszej lub drugiej linii. Oznacza to dostęp do pełnej gamy immunoterapii. Także pacjenci z dodatnim wynikiem testu w kierunku BRAF mają więc nową, skuteczniejszą opcję terapii drugiej linii za pomocą przeciwciał anti-PD-1. Jednak ze względu na ograniczenia administracyjne w tej populacji chorych należy nadal rozpoczynać terapię od leczenia ukierunkowanego molekularnie. Wciąż niestety nie mamy w ramach programu lekowego dostępu do kombinacji inhibitora BRAF i MEK.

Immunoterapia to innowacyjne leczenie skierowane na wzmocnienie odpowiedzi immunologicznej organizmu przeciwko komórkom czerniaka. Jest to leczenie czerniaka poprzez wzmocnienie limfocytów. Immunoterapia nieswoista za pomocą ipilimumabu (dostępnego w naszym kraju w ramach programu lekowego) stanowiła pierwszy przełom po latach nieskutecznych badań w zakresie immuno-onkologii. Uzyskano znamienne wydłużenie czasu przeżyć całkowitych (mediana poprawiła się o 3,5 miesiąca i ok. 10 proc. po 2 latach) u pacjentów z chorobą uogólnioną w porównaniu z peptydową szczepionką gp100. Obecnie przełom w terapii uogólnionego czerniaka stanowi wprowadzenie leków immunomodulujących działających na punkty kontrolne układu immunologicznego (takie jak receptor PD-1 i jego ligand PD-L1) i stymulujących czynność limfocytów specyficznie już na poziomie tkanki nowotworowej. Leki te powodują regresję zaawansowanych zmian przerzutowych. Przeciwciała anti-PD-1 (niwolumab

„ Obecnie chorym z przerzutowym nieoperacyjnym czerniakiem i mutacją genu BRAF możemy zaoferować leczenie celowane ”

lub pembrolizumab) wykazały w warunkach klinicznych długotrwałą korzyść kliniczną u części chorych na zaawansowane czerniaki i znaczne odsetki odpowiedzi (sięgające 50 proc.), w tym u pacjentów otrzymujących wcześniej leczenie ipilimumabem. Wyniki, które już zgromadzono, wykazują roczne przeżycie u 60–70 proc. chorych na przerzutowego rozsianego czerniaka, dwuletnie nawet u 50–60 proc., a 5-letnie u ok. 35 proc. Co więcej, odpowiedzi te następują stosunkowo szybko, przy toksyczności wynoszącej jedynie ok. 10 proc. Leczenie to ma jednak swoje ograniczenia, np. nie działa u chorych z aktywnymi przerzutami do mózgu, nie może być stosowane u wszystkich chorych, np. z chorobami autoimmunologicznymi, a także musi być prowadzone w wielospecjalistycznych ośrodkach onkologicznych doświadczonych w immunoterapii ze względu na potencjalne objawy uboczne. Obecnie ciężar leczenia zaawansowanych czerniaków z zastosowaniem immunoterapii przesunął się w kierunku leczenia przeciwciałami anti-PD-1 (niwolumabem lub pembrolizumabem) działającymi na punkty kontrolne układu immunologicznego (takie jak receptor PD-1 i jego ligand PD-L1) i stymulującymi czynność limfocytów T głównie poprzez blokowanie negatywnych cząsteczek sygnałowych dla ich aktywacji lub wdrożenie leczenia skojarzonego za pomocą przeciwciał anti-CTLA-4 i anti-PD-1 (przy uwzględnieniu większej toksyczności i kosztów tej kombinacji lekowej). Preparaty te wykazały w warunkach klinicznych w monoterapii lub w kombinacji z ipilimumabem długotrwałą korzyść kliniczną u części chorych na zaawansowane czerniaki i znaczne odsetki odpowiedzi (sięgające 50 proc.), przy przeżyciach rocznych na poziomie 70–80 proc. oraz mniejszej toksyczności niż przy zastosowaniu ipilimumabu. Ipilimumab nie powinien już stanowić pierwszej linii terapii zaawansowanych czerniaków.

Co niesie przyszłość

Leczenie skojarzone inhibitorami BRAF i MEK oraz przeciwciałami anti-PD-1 są zlecane zarówno w rekomendacjach polskich, europejskich (ESMO), jak i amerykańskich (NCCN) jako standardowa opcja o potwierdzonej skuteczności w terapii zaawansowanych czerniaków. Ipilimumab nie powinien już stanowić wyjściowej immunoterapii u chorych na zaawansowane czerniaki, a leczenie należy rozpoczynać od przeciwciał anti-PD-1. Odpowiedź objawowa przy stosowaniu anti-PD-1 jest stosunkowo szybka – następuje

w ciągu ok. 9 tygodni, czyli szybciej niż w przypadku ipilimumabu, ale wolniej niż w przypadku leków ukierunkowanych molekularnie. Zarówno dla pembrolizumabu/niwolumabu, jak i terapii skojarzonej inhibitorem BRAF i MEK w grupie chorych na przerzutowe czerniaki z obecnością mutacji BRAF mediana przeżyć całkowitych z badań klinicznych wynosi obecnie ok. 2 lat (czyli ok. 4 razy dłużej niż przed 5 laty). Nie jest więc ostatecznie wiadomo, czy należy rozpoczynać w tej grupie leczenie od immunoterapii czy od leków ukierunkowanych molekularnie, stąd konieczność pozostawienia możliwości podjęcia decyzji zespołowi leczącemu (niestety w Polsce nadal nie mamy swobody tej decyzji).

Leczenie celowane

Obecnie chorym z przerzutowym nieoperacyjnym czerniakiem i mutacją genu BRAF możemy zaoferować leczenie celowane – inhibitory BRAF dabrafenib i wemurafenib dostępne w Polsce w ramach programu lekowego. Odpowiedzi na leczenie uzyskujemy u ok. 90 proc. pacjentów. Mediana przeżyć wynosi 12–18 miesięcy, co stanowi istotny postęp, ponieważ jeszcze 4 lata temu była o połowę krótsza. To leczenie w Polsce jest jednak sztucznie ograniczone tylko do pierwszej linii terapii. Ponadto jest u nas stosowane wyłącznie w monoterapii: tylko dabrafenib albo tylko wemurafenib. Tymczasem ostatni rok przyniósł odkrycie, że leki te działają lepiej w skojarzeniu z inhibitorami MEK, przy czym nie zwiększa się toksyczność leczenia. Ponadto działają dłużej niż pojedynczy lek, tj. nie 6–7 miesięcy, ale 10–12 miesięcy. Dłuższa jest także mediana przeżyć – ok. 2 lata.

Dostęp do leczenia skojarzonego mamy jednak jedynie w ramach współpracy z producentami leków. Nadal brakuje uznanych czynników predykcyjnych dla immunoterapii, gdyż wartość ekspresji PD-L1 w czerniaku jest wciąż niepewna. Chociaż przy braku stwierdzonej immunohistochemicznie ekspresji PD-L1 odpowiedzi na leczenie anti-PD-1 są znacznie rzadsze, to jednak wciąż uzyskuje się odpowiedzi u pewnego odsetka chorych bez ekspresji PD-L1. Z kolei w przypadku stwierdzenia obecności mutacji BRAF u chorego na przerzutowego czerniaka leczeniem ukierunkowanym molekularnie z wyboru jest skojarzenie inhibitora BRAF i MEK w pierwszej lub drugiej linii terapii. Nie jest ostatecznie znana właściwa sekwencja terapii w tej sytuacji klinicznej (leczenie ukierunkowane molekularnie czy immunoterapia). Czy immunoterapia powinna składać się z kombinacji przeciwciał anti-PD-1 i anti-CTLA-4 sekwencyjnie, czy w sposób skojarzony? Następnym krokiem bez wątpienia będzie połączenie leczenia ukierunkowanego z immunoterapią. Badania takie obecnie się rozpoczynają.

Piotr Rutkowski
Autor jest profesorem nauk medycznych,
prezesem Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej.