



Iwona Schymalla, 2018-11-16 12:08

Co nowego w terapii czerniaka?



Fot. Getty Images/iStockphoto

Czerniak odpowiada za śmierć blisko 80 proc. wszystkich chorych na nowotwory skóry. Jest jednym z najbardziej agresywnych schorzeń. Cechuje go wysoki stopień złośliwości i szybki rozwój. Jeszcze do niedawna pacjenci z zaawansowaną postacią czerniaka żyli około sześciu miesięcy. Dzięki połączeniu dwóch substancji: enkorafenibu i binimetynibu – mediana przeżycia tych pacjentów wzrosła do około trzech lat. To wielka wartość dla pacjentów, a także szansa na poprawienie wyników leczenia pacjentów z zaawansowaną postacią czerniaka.

Jakie są obecnie rokowania pacjentów z zaawansowanym czerniakiem?

Prof. Piotr Rutkowski, kierownik Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków Centrum Onkologii - Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie: One się niezwykle poprawiły w ostatnim czasie, ponieważ przez ostatnich siedem lat zarejestrowano dziesięć nowych terapii. To, o czym rozmawialiśmy w 2010 roku, a to, co mamy obecnie to niebo a ziemia, ponieważ w roku 2010 dwa lata przeżywało około 10 procent chorych na czerniaka. Teraz po trzech latach choroby przeżywalność to około 50 procent. Czyli, obecnie mamy 5-6-krotną poprawę wyników leczenia i przede wszystkim przeżyć chorych. Duża część z nich żyje w dobrej formie, czyli jakość życia też jest wysoka. Mamy dwa rodzaje terapii, które w większości są dostępne i to jest leczenie ukierunkowane molekularnie i immunoterapia. Ale nie wszystko mamy dostępne. Przede wszystkim brakuje nam leczenia skojarzonego anty-CTLA-4 (ipilimumab) z anty-PD-1 (niwolumab). To jest opcja, zresztą szeroko dyskutowana na ESMO. Mamy wyniki odległe tej terapii, które są bardzo dobre i potwierdzają, że szczególnie w niektórych podgrupach chorych, tych gorzej rokujących, to leczenie jest leczeniem z wyboru.

Czy niedawno zarejestrowana kombinacja enkorafenibu i binimetynibu może stanowić nowy standard w leczeniu pacjentów z zaawansowanym czerniakiem? Czy możemy tak powiedzieć?

P.R.: To jest druga rzecz, której nam brakuje. Enkorafenib z binimetynibem to kombinacja inhibitorów BRAF i MEK, która w tej chwili wykazuje największą skuteczność w badaniach klinicznych ze wszystkich tych inhibitorów. Mamy dotąd dostępne (refundowane) w Polsce tylko dwie kombinacje: dabrafenib/trametynib i wemurafenib z kobimetynibem. Enkorafenib z binimetynibem zarejestrowany został ostatnio w UE. Mediana przeżycia całkowitego wynosi prawie trzy lata. To fenomenalnie. Mediana przeżycia wolnego od progresji wynosi ponad 14 miesięcy. Oczywiście, wiąże się to też z dobrym profilem toksyczności, czyli działań ubocznych. Dlatego to powinno jak najszybciej przejść do oceny AOTMiT. Bo lepiej jak mamy więcej, nawet w tej samej grupie, ale coraz skuteczniejszych terapii. To jest z kolei terapia, którą każdy chory z obecnością mutacji BRAF, będzie mógł mieć w przyszłości proponowaną. I taki był wydźwięk sesji temu poświęconej podczas tegorocznego ESMO. To czego nam jeszcze brakuje, to nie tylko leczenie przypadków zaawansowanych nieresekcyjnych, ale leczenie chorych leczeniem uzupełniającym. Tu przepaść się pogłębia, bo dla nas lekarzy najważniejsze leczenie zapobiegawcze, zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby. My już wiemy, że zastosowanie inhibitorów BRAF i MEK, dabrafenibu z trametynibem jak i niwolumabu, zmniejsza o około 20 procent ryzyko nawrotu choroby, i to trwale. To jest bardzo dużo, bo te 20 procent mniej chorych po wycięciu węzłów chłonnych po prostu progresowało w kierunku stopnia czwartego przerzutów odległych. A teraz będzie ich o tych 20 procent mniej w czwartym stopniu, mniej chorych będzie wymagać przewlekłego leczenia paliatywnego. A tutaj chorzy są leczeni tylko przez rok leczeniem uzupełniającym. I to jest zmiana, na którą czekamy.

Czy możemy powiedzieć, że połączenie enkorafenibu z binimetynibem przyczyni się do znaczącej poprawy leczenia zaawansowanej postaci czerniaka?

P.R.: Oczywiście, że tak. Bo my generalnie potrzebujemy nowych, skutecznych kombinacji. I co więcej, enkorafenib z binimetynibem ma dobry profil toksyczności. To nie jest rewolucja, ale ewolucja, bo to drugi etap rozwoju terapii inhibitorami BRAF i MEK. Czyli bardziej specyficznymi lekami. Oczywiście, każdy z nas chce mieć dostęp do tej terapii. I w części krajów on już istnieje. Mam nadzieję, że Polska, biorąc pod uwagę, że mamy dobrze zorganizowane programy lekowe oraz ośrodki, które wiedzą, jak leczyć chorych na czerniaki, dołączy również do tej grupy.

Co jest warunkiem wysokiej skuteczności tego nowego połączenia, o którym mówimy? Z czego ona wynika?

P.R.: Z dwóch rzeczy. Pierwsza, że to bardzo specyficzny lek enkorafenib, który wiąże się dobrze z receptorem, czyli białkiem BRAF. Druga, że ma dobry profil toksyczności, w związku z tym chorzy generalnie dobrze utrzymują się przez długi czas na tej terapii. Te dwa elementy decydują o tym, że mamy wysoką skuteczność przez długi okres czasu, czy to będzie stosowane w pierwszej czy drugiej linii? Praktyka w Polsce jest bardzo różna i zależy to od indywidualnej oceny [stanu] pacjenta. W związku z tym dlatego potrzebujemy leczyć chorych w ośrodkach, które mają dostęp do wszystkich rodzajów terapii.

Jakie są w tej chwili niezaspokojone potrzeby medyczne jeśli chodzi o leczenie pacjentów z zaawansowaną postacią czerniaka?

Prof. Maciej Krzakowski, konsultant krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej: To są potrzeby zarówno medyczne, jak i organizacyjne. Zacznę od medycznych. W tej chwili potrzebą jest wprowadzenie leczenia uzupełniającego, adjuwantowego, które stosujemy po wycięciu [guza] i po

limfadenektomii. Wiadomo, że w stopniach IIIC i IV zastosowanie uzupełniającej immunoterapii lub leczenia ukierunkowanego molekularnie u chorych z mutacją w genie BRAF – jest efektywne. A ta efektywność polega na zmniejszeniu o 44 procent ryzyka nawrotu i o 30-kilka procent ryzyka wystąpienia przerzutów w odległych narządach u chorych, którzy byli operowani. I to są wyniki badań trzeciej fazy, które dotyczą obu inhibitorów PD-1 i leków anty-BRAF, anty-MEK. To jest potrzeba numer jeden w moim przekonaniu, dlatego że są to chorzy, których można uratować. Nie posiadamy możliwości stosowania leku anty-PD-1 w skojarzeniu z lekiem anty-CTLA4. Jest to leczenie wartościowe, oczywiście nie dla wszystkich chorych stosowne, ponieważ jest nieco bardziej toksyczne. Ale, myślę, że u wybranych chorych warto by było je stosować. Natomiast, jeśli chodzi o problemy organizacyjne, to od długiego czasu towarzystwa naukowe, zarówno Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej oraz Polskie Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej zabiegają o usystematyzowanie, uporządkowanie w zakresie ośrodków realizujących immunoterapię. Ponieważ leczenie ukierunkowane molekularnie i immunoterapia są metodami komplementarnymi, uważamy, że one powinny uzupełniać się nawzajem. W pewnych sytuacjach bardziej wartościowe jest leczenie ukierunkowane molekularnie, kiedy chodzi o szybkie uzyskanie regresji. Natomiast w innych sytuacjach bardziej wskazana jest immunoterapia. I uważamy, że te ośrodki, które realizują czy chcą realizować immunoterapię powinny być również ośrodkami, które posiadają możliwość stosowania leczenia ukierunkowanego molekularnie. A tak nie jest. I to nas martwi. To jest decyzja, która powinna być wprowadzona przez Ministerstwo Zdrowia. My przygotowaliśmy określone kryteria kwalifikowania tych ośrodków do leczenia. A druga sprawa, o jaką zwracamy się, to stworzenie tzw. wakacji terapeutycznych. W przypadku immunoterapii leczenie nie musi być prowadzone do progresji choroby, ono może być w pewnym momencie przerwane po to, by zmniejszyć ewentualne działania niepożądane, i wznowione ponownie w razie potrzeby w przypadku progresji.

Obserwujemy duży postęp jeśli chodzi o nowe metody leczenia zaawansowanej postaci czerniaka. Jeszcze do niedawna ci pacjenci przeżywali maksymalnie 6 miesięcy. Teraz są połączenia leków, które powodują, że ta mediana rośnie do 3 lat. Czy nowe terapie to przyszłość?

M.K.: Tak. To jest doprowadzenie do sytuacji, kiedy choroba zaawansowana, nie tylko czerniak, ale inne nowotwory w stopniu zaawansowanym, staje się rzeczywiście chorobą przewlekłą. To nie jest choroba, w której określony jest kilkumiesięczny czas życia. To są bardzo długie przeżycia, przy czym należy pamiętać, żeby osiągnąć ten cel, trzeba umiejętnie „manipulować” posiadanymi możliwościami terapeutycznymi. To wszystko powinno się odbywać w ośrodkach referencyjnych, kwalifikowanych ośrodkach, które nie tylko rzeczywiście znajdują się na leczeniu nowotworowym, ale także na leczeniu powikłań terapii onkologicznej.

Jakie są w tej chwili potrzeby jeśli chodzi o poprawę profilu tolerancji leków stosowanych w zaawansowanym czerniaku?

Prof. Witold Owczarek, kierownik Kliniki Dermatologii WIM: Proszę zwrócić uwagę, że jakość życia pacjenta z zaawansowanym nowotworem ma zdecydowane znaczenie jeśli chodzi o kontynuację terapii i ewentualne jej skutki w przyszłości. Ci pacjenci, często w złym stanie, jeśli chodzi o zdarzenia niepożądane z leczeniem, mają różnego rodzaju odczucia. I często jest to przyczyną przerwy w terapii a także zaprzestania w ogóle terapii onkologicznej.

Słyszemy ostatnio o nowatorskim połączeniu dwóch substancji enkorafenibu i binimetynibu. To połączenie spowodowało wzrost przeżycia u pacjentów, którzy do tej pory przeżywali maksymalnie 6 miesięcy. Teraz mediana przeżycia wynosi blisko 3 lata. Czy w kontekście profilu tolerancji spodziewa się Pan Profesor jakiś zmian po

wprowadzeniu tego połączenia?

W.O.: To połączenie znane jest już od kilku lat. Natomiast, ciągle ulega rozwojowi, jeśli chodzi o nowoczesne terapie. Między innymi jest to związane z poprawą efektywności klinicznej a także z obniżeniem działań niepożądanych leku, dlatego że istotnie to wpływa na przyjmowanie leku, jak i również efektywność kliniczną w trakcie przyjmowanej terapii. Mówiąc o nowych terapiach, proszę zwrócić uwagę, że większość z nich ma coraz lepszy profil bezpieczeństwa jeżeli chodzi o działania niepożądane. Również to połączenie, o którym Pani Redaktor wspomniała. Jest to związane m.in. z tym, że mediana ekspozycji na lek, bez działań niepożądanych, również istotnie się wydłużyła w stosunku do poprzednich terapii. Stąd też rozwój terapii w zakresie istniejących już mechanizmów działania ma istotne znaczenie w dwóch aspektach: efektywności klinicznej a także obniżenia działań niepożądanych. Co widzimy w tej połączonej terapii.

Jak dużym postępowaniem generalnie jest wprowadzenie takich terapii, które ograniczają ten profil toksyczności?

W.O.: Przede wszystkim istotnie wpływają one na wydłużenie czasu terapii oraz, co się z tym wiąże, również na wydłużenie całkowitego czasu przeżycia chorych. Dlatego jakość życia pacjenta onkologicznego w zakresie przyjmowanej terapii ma kluczowe znaczenie, zarówno dla funkcjonowania jego w społeczeństwie, w normalnym bliskim mu świecie, ale także na efektywność kliniczną związaną z efektywnością leku, jaki pacjent przyjmuje, i którego ewentualne działania niepożądane nie powodują, że pacjent będzie chciał taki lek odstawić.