



**Iwona Schymalla**, 2016-10-25 08:00

## Prof. Rutkowski: Klasyczna chemioterapia to w tej chwili leczenie ratunkowe trzeciej linii

**Jak leczyć chorych z przerzutowym czerniakiem? O tym z prof. Piotrem Rutkowskim, kierownikiem Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków z Centrum Onkologii w Warszawie rozmawia Iwona Schymalla.**

**Obserwujemy dynamiczną zmianę, jeśli chodzi o możliwości i standardy leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem. Na czym to spektrum nowych możliwości polega?**

Ostatnie pięć lat to niesamowity czas, ponieważ od 2011 do 2016 roku zarejestrowano aż siedem nowych terapii. Większość jest, na szczęście, dostępnych w naszym kraju. Z drugiej strony, jeśli porównujemy historyczne dane przeżyć długoletnich chorych z zaawansowanym, przerzutowym nieoperacyjnym czerniakiem, to kształtowały się na poziomie 4-5 procent. Ostatnie dane wskazują, że jest to ponad trzydzieści procent, czyli siedem razy więcej! Osiągnęliśmy to za pomocą dwóch mechanizmów. Po pierwsze wprowadzono immunoterapię. Pierwsze przeciwciała to były anty CTLA-4 czyli ipilimumab, który mniej więcej dał kontrolę choroby u co piątego chorego na czerniaki, a druga generacja immunoterapii to przeciwciała anty-PD1, które są mniej toksyczne i dają kontrolę choroby u około 40 procent chorych. Wszystkie terapie mamy w tej chwili w Polsce. Dostępność immunoterapii nie odbiega od Europy i świata. Następnym krokiem w immunoterapii jest prawdopodobnie połączenie anty CTLA-4 z anty-PD1. Nie mamy jeszcze danych dotyczących przeżyć całkowitych, ale dane dotyczące przeżyć wolnych od progresji są fascynujące, bo mediana wynosi prawie rok.

**Czyli następnym przełomem jest zastosowanie terapii skojarzonej?**

Skojarzonej immunoterapii. W tej chwili w naszej Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich i COI w Warszawie prowadzimy badanie nad skojarzeniem immunoterapii anty-PD1 z epacadostatem, lekiem również działającym na układ immunologiczny, albo anty-PD1 z T-vec, czyli wirusem onkolitycznym podawanym doustowo. Okazuje się, że możemy jeszcze więcej uzyskać przy pomocy dwóch różnych stymulacji układu immunologicznego. A następnym krokiem jest połączenie leczenia ukierunkowanego molekularnie anty-BRAF i anty-MEK z immunoterapią. Teraz przechodzimy do leczenia ukierunkowanego molekularnie. Podstawowym u około 50 proc. czerniaków mechanizmem jest mutacja genu BRAF. Ta mutacja jest w chwili obecnej łatwo oznaczalna. Każdy chory na przerzutowego czerniaka powinien mieć od razu oznaczoną mutację BRAF. W Polsce mamy dostępność dwóch leków, inhibitorów BRAF - dabrafenibu i

wenurafenibu. Teraz już wiemy, że dają one bardzo szybką odpowiedź, ale związaną z dość szybką opornością. Dlatego inhibitory BRAF połączono z inhibitorami MEK, czyli dabrafenib z tramatynibem i wemurafenib z kobimetynibem, gdzie wydłużono medianę czasu przeżycia wolnego od progresji choroby od około 6,7 miesięcy do 12 miesięcy, więc istotnie. Ale, przede wszystkim wydłużono przeżycia całkowite, gdzie mediana przeżycia całkowitego przekracza dwa lata. Na ESMO pokazano długoletnie przeżycia, czyli trzyletni odsetek przeżycia 45 proc. Czyli u części chorych leczenie ukierunkowane daje długotrwałą kontrolę choroby i co więcej, jest to leczenie działające bardzo szybko. Również w grupie z „negatywnymi czynnikami”: z podwyższoną aktywnością dehydrogenazy mleczanowej, z dużą masą przerzutów odpowiedzi następują szybko. To leczenie działa w ośrodkowym układzie nerwowym. W Polsce, niestety, nie mamy cały czas formalnej możliwości skojarzenia inhibitora BRAF z inhibitorem MEK, bo nie ma takiego programu lekowego. To jest szczerze mówiąc nieetyczne, bo stosowanie samego inhibitora BRAF jest nieuzasadnione. Dodatkowo, wszystkie dane podają, że skojarzenie tych dwóch leków wiąże się z lepszą jakością życia chorego. Mamy dużą grupę takich chorych, którzy pracują podczas leczenia inhibitorami w monoterapii, gdzie jest więcej toksyczności uniemożliwiających normalne funkcjonowanie chorego.

**Czy można powiedzieć, że skojarzenie inhibitorów MEK i BRAF powoduje wzrost jakości życia pacjentów, ale też odpowiedź na to leczenie, porównując z klasyczną terapią, jest większa.**

Inhibitory BRAF i MEK, czyli leczenie ukierunkowane dla chorych z czerniakiem z mutacją BRAF jest nieporównywalne z klasyczną chemioterapią. Klasyczna chemioterapia to jest w tej chwili leczenie ratunkowe trzeciej linii, jeżeli nic innego nie mamy do zaproponowania i nie mamy badania klinicznego. To nie jest już żadne leczenie w pierwszej linii. Żaden chory na przerzutowego czerniaka nie powinien w chwili obecnej dostać chemioterapii. Trzeba oznaczyć mutację BRAF i wybrać terapię. Jak chory ma mutację BRAF, to musi dostać inhibitory anty-BRAF. Jeżeli nie ma mutacji BRAF - przeciwciała anty-PD1. To jest to, czym dysponujemy. Jest to imponujący wynik, bo w tej chwili biorąc pod uwagę dowody z praktyki klinicznej, połowa chorych na przerzutowego czerniaka powinna przeżywać dwa lata i, być może żyć bardzo długo po odbyciu leczenia.