

Čaká nás „nová éra“ v malígnom melanóme?

MUDr. Zuzana Hlavatá

Interné oddelenie E, Národný onkologický ústav, Bratislava

Incidenca malígneho melanómu má celosvetovo vzostupnú tendenciu a prognóza pacientov s vyšším rizikom recidívy naďalej zostáva nepriaznivá, napriek mnohým snahám. Štandardnou liečbou melanómu hrubšieho ako 2 mm, či už s postihnutím alebo bez postihnutia spádových lymfatických uzlín, je chirurgia a následná adjuvantná liečba IFNa podľa zváženého rizikových faktorov. Pacienti s metastatickým melanómom majú zlú prognózu a 5-ročné prežívanie okolo 5 %. Na poli molekulárnej biológie sa objavujú mnohé pokroky, pričom sme svedkami ich uplatnenia sa aj v klinickej praxi. Molekulárnou analýzou tumorov boli odhalené špecifické „vedúce“ signálne dráhy v melanómoch, ktoré sa stávajú cieľom liečby. Máme k dispozícii výsledky štúdií s dvoma novými liekmi pre pacientov s metastatickým ochorením. Ipilimumab je monoklonová protilátka namierená voči CTLA-4 receptoru lymfocytov s inhibičným účinkom. Druhým liekom je vemurafenib, pôsobiaci ako selektívny inhibítor u mutovanej formy BRAF melanómov.

Kľúčové slová: prognostické faktory, spádové lymfatické uzliny, liečba melanómu.

Can we expect „A new era“ in melanoma?

The incidence of melanoma is increasing worldwide, and the prognosis for patients with high-risk remains poor despite a lot of efforts. Standard treatment for patients with primary melanoma thicker than 2mm with or without regional metastases to lymph nodes is surgery followed by adjuvant IFN α therapy considering the risk factors. Patients with metastatic melanoma have a poor prognosis with a 5 year survival rate of about 5 %. There are many advances in the field of molecular biology to utilize the outcomes of the research in clinical practice. However, molecular analysis of tumors has revealed specific „driving“ pathways in melanomas that have become targets for therapy. Results of two new experimental agents have recently been reported for the treatment of patients with this disease. Ipilimumab, an antibody against the inhibitory lymphocyte receptor, CTLA-4 is the first and vemurafenib, an inhibitor of mutated BRAF melanoma, is the second one.

Key words: prognostic factors, sentinel lymph nodes, treatment of melanoma.

Onkológia (Bratisl.), 2011; roč. 6 (5): 282–285

Úvod

V Európe v roku 2006 bolo hlásených okolo 62 000 novodiagnostikovaných malígnych melanómov a zaznamenaných približne 13 800 úmrtí na toto ochorenie. Posledných 20 rokov liečby pacientov s malígnym melanómom v diseminovanom štádiu ochorenia by sa dalo nazvať „Dobou temna“. Boli vyjadrené viaceré predpoklady, ktoré predurčili v boji s melanómovými nádorovými bunkami významnú úlohu imunitnej reakcie. Ide hlavne o popísané melanómové antigény špeciálne rozoznávané antitumorovými lymfocytmi, ako aj dokumentované dlhodobé remisie ochorenia, či už po imunomodulačnej liečbe alebo aj spontánne. Navodenie antitumorovej imunitnej reakcie sa deje v spolupráci s ko-aktivačnými molekulami pri stimulácii a pri inhibícii zasa ko-inhibítormi, ktoré sú už teraz v klinickej praxi modulované špecifickými protilátkami.

V onkológii všeobecne sa liečba už niekoľko rokov uberať smerom ku cieleniu protinádorového účinku na konkrétne ochorenie, tzv. targetovej biologickej liečbe, eventuálne v kombinácii s klasickou cytostatickou liečbou. Doteraz sme nemali k dispozícii žiadnu účinnú cielenú liečbu, ktorá by špecificky zohľadňovala onkogenézu

v melanóme. Okrem toho, že poznanie genézy melanóm-špecifických procesov prináša benefit v podobe nových molekúl už použiteľných v praxi, podarilo sa v poslednom období hlavne lepšie stratifikovať pacientov pre riziko recidívy ochorenia, ako aj celkového prežitia.

Nové skutočnosti v prognostických faktoroch

V novej AJCC klasifikácii (*American Joint Committee on Cancer*) – 7. edícia – je počet mitóz (MR), teda *mitotic rate*, zohľadnený u „tenkých“ melanómov (pT1). Vlastne tento nahradil Clark inváziu, lebo výsledky viacerých štúdií potvrdili MR ako závažný prognostický faktor (1). Podľa údajov z AJCC databázy u 13 296 pacientov v I. a II. klinickom štádiu, prežívanie bolo nižšie s narastajúcim MR. 10-ročné prežívanie u tumorov, ktoré nemali žiadnu mitózu v zornom poli (0/mm²), bolo 93 %, kým viac ako 20 mitóz na zorné pole (≥ 20 /mm²) znížilo prežívanie na 48 %, a to štatisticky signifikantne. Priemerný počet mitóz v zornom poli narastá s hrúbkou primárneho melanómu (1,0 pre melanómy ≤ 1 mm; 3,5 pre melanómy od 1,01 do 2 mm; 7,3 pre 3,01 do 4 mm a 9,6 pre > 4 mm). Taktiež ulcerácia bola asociovaná s vyšším MR. Kým ≥ 5 mitóz/mm²

malo 59 % ulcerovaných melanómov, tak u ne-ulcerovaných to bolo len u 16 % (2). Pričom napr. z niektorých starších prác vyplýva, že ulcerácia sa objavuje až u 19 % melanómov s hrúbkou do 2 mm (3).

Aktuálne otázky v manažmente spádových lymfatických uzlín

Za posledné desaťročie sa významne zmenil chirurgický prístup riešenia spádovej lymfatickej drenáže. Odklon je od primárnej extenzívnej disekcie spádových lymfatických uzlín ku menej agresívnej diagnostike a liečbe. Je totiž všeobecne známe, že postihnutie sentinelových lymfatických uzlín (SLN) je excelentný prognostický faktor (4). Pacienti s pozitívnymi vs. negatívnymi SLN majú 5-ročné prežívanie bez recidívy okolo 53 % vs. 83 % (5). Predpokladá sa, že 15 – 25 % pacientov má pri klinicky negatívnom vyšetrení lymfatických uzlín mikroskopickú pozitivitu. Preto SLNB (*Sentinel Lymph-node Biopsy*) by mala byť štandardným vyšetrením pre zhodnotenie rizika relapsu a celkového prežitia. SLNB je indikovaná u pacientov s malígnym melanómom od pT1 vyššie. V prípade negativity SLNB je riziko recidívy v lymfatických uzlinách pod 5 %. V prípade positivity SLNB je indikovaná CLND (*Complete*

Lymph-node Dissection), pričom približne 20 % pacientov má pozitívne ne-sentinelové lymfatické uzliny. Následne asi 7,5 % pacientov má relaps v spádových lymfatických uzlinách. Špeciálna je situácia pri mikrometastázach v SLNB ($\leq 0,1$ mm), keď je minimálna pravdepodobnosť postihnúť v non-SLN a dlhodobé prežívanie je rovnaké ako u pacientov SLNB negatívnych. Je čoraz viac nájstojivá otázka, či všetci pacienti s pozitívnou SLNB musia podstúpiť CLND. Preto sú teraz otvorené štúdie tak v Európe, ako aj v USA (MINITUBE, MSLT II) o nutnosti následnej CLND pri pozitívite SLNB.

Vieme, že u primárnych tumorov pod 1 mm nie je úplne štandardne indikovaná SLNB. Na druhej strane je fakt, že v závislosti od iných rizikových faktorov (pozri odsek vyššie) je i u týchto, relatívne pre prežitie priaznivých tumorov, riziko recidívy ochorenia až do 30 %. Preto v klinickej praxi je nutné zvážiť vykonanie SLNB u pacientov síce pT1, ale s rizikovými faktormi, ako je ulcerácia a prítomnosť aspoň jednej mitózy v zornom poli.

Adjuvantná liečba – zaznamenali sme posun?

ECOG 1697 (*Eastern Cooperative Oncology Group*) bola štúdia iniciovaná na základe predpokladu, že pri podávaní „High dose“ interferónového (IFN) režimu pacientom s „vysokým rizikom“ recidívy, najúčinnejšia časť liečby je indukčná fáza. Preto dizajn tejto dvojramennej štúdie bol jeden mesiac indukčnej fázy IFN α 2b v dávke 20 MU/m² vs. observácia. Štúdia však zlyhala v definovaní primárneho cieľa, ktorým bolo prežívanie bez recidívy ochorenia. Od 1998 do 2010 bolo zaradených 1 150 pacientov s primárnym tumorom pT3 a viac alebo akýmkoľvek T, ale s postihnutím lymfatických uzlín, randomizovaných 581 na rameno s IFN a 569 do observácie. Napriek tomu, že ešte nie je dostatok „udalostí“ pre vyhodnotenie prežívania ako celkového, tak aj bez recidívy, štúdia bola ukončená na základe tretej interim analýzy z augusta 2010, keď jednomenačná intravenózna liečba neprekročila benefit oproti observácii (6).

Štúdia EORTC 18991 (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) s pegylovaným IFN α (pegIFN α 2b) voči observačnému ramenu bola naposledy vyhodnotená po 7,6-ročnom sledovaní, keď režim sa zdá byť menej toxický ako vysokodávkovaný IFN α , s benefitom v bezrelapsovom prežívaní u pacientov v štádiu III, dominantne N1. U podskupiny N2 neprekročil pegIFN α žiaden benefit. Zdá sa, že ulcerácia by mohla byť prediktívnym faktorom

pre IFN liečbu melanómu, preto je plánovaná prospektívna randomizovaná EORTC štúdia 18081 pre tumory > 1 mm ulcerované, v štádiu II, s aplikáciou pegIFN 2 roky opäť vs. observácia. Pegylovaný IFN α 2b, ktorý má FDA (*Food and Drug Administration*) schválenie od marca 2011 v USA a z európskych krajín je zatiaľ používaný len vo Švajčiarsku, sa teda etabluje v adjuvantnej liečbe hlavne u skupiny pacientov s N1 a ulceráciou (7).

V adjuvantnej liečbe stále zostáva otvorená otázka IFN režimu, optimálnej dávky a dĺžky trvania, pričom už vieme, že len indukčná fáza vo vysokodávkovanom režime nestačí. Nezmenený zostáva postoj ku adjuvantnej IFN liečbe ako takej, najkonzistentnejšie dáta má vysokodávkovaný IFN režim v 1-ročnom trvaní, pričom podľa posledných metaanalýz má významný vplyv na prežívanie bez recidívy a predpokladaný vplyv na celkové prežívanie.

Liečba metastatického ochorenia – skutočne „nová éra“

Bunky melanómu sú veľmi geneticky nestabilné, čo v hlavnej miere robí toto ochorenie agresívnym a zle liečiteľným. Geneticky a aj histologicky ide o heterogénne ochorenie pravdepodobne s rôznymi následnými dráhami smerujúcimi ku onkogénnej transformácii (8). V poslednom období boli odhalené viaceré kľúčové molekulárne dráhy v patogenéze melanómu, predpokladajúc dopad pre klinickú prax, v zmysle rozdelenia do jednotlivých podskupín. V závislosti od „vedúcej“ onkogénnej dráhy by sme potom boli schopní vyvinúť a aj aplikovať tzv. cieľnú biologickú liečbu. Za najdôležitejšie dráhy, ktoré ovplyvňujú diferenciáciu, proliferáciu, prežívanie a migráciu melanocytov, by sme mohli považovať MAPK (*Mitogen – Activated Protein Kinase*) a c-kit kinázovú dráhu.

Prevalencia BRAF mutácií je rozdielna u rôznych onkologických ochorení, väčšinou však sa vyskytuje na kodóne 600 a má za následok substitúciu glutamátu za valín. U malígnych melanómov predstavuje cca 50 – 60 % (9). Miesto výskytu primárneho ložiska je zdá sa späť s génomou expresiou. Melanómy lokalizované na miestach s malou expozíciou slnečného žiarenia, ako sú akralne a slizničné melanómy, alebo v miestach s chronickým poškodením kože slnečným žiarením, majú nízky výskyt BRAF mutácií.

Ďalšou „aktivačnou dráhou“ u melanómu sa zdá byť c-kit signálna kaskáda. Skoršie štúdie poukázali na to, že rast a invázia melanómu môžu byť spojené so stratou c-kit expresie (10). Posledné štúdie selektujú význam tejto dráhy,

a tým aj selektujú melanómy ako také. V rámci juxtamembránovej domény c-kit-u bývajú prítomné aktivačné mutácie, napr. až u 21 % slizničných melanómov, 11 % akralných melanómov, 17 % melanómov vznikajúcich v koži po slnečnom žiarení, 15 % u análnych melanómov (11, 12). Takto definovaná podskupina melanómov s c-kit aberáciami vo všeobecnosti bude pravdepodobne kandidátom pre cieľnú liečbu tyrozín kinázovými inhibítormi (TKi) špeciálne voči c-kit mutovanej forme. Prebiehajú zatiaľ fázy III klinických štúdií s niekoľkými preparátmi, problém je však okrem relatívne malého počtu pacientov aj v náboře do štúdie, keďže musia mať vhodnú mutáciu.

Imunomodulačné liečby

Ipilimumab je antagonistická a plne humánna IgG1 protilátka namierená proti antigénu 4 na cytotoxických T lymfocytoch (CTLA-4), jej mechanizmus účinku spočíva v blokovaní negatívnej signálnej dráhy cez CTLA-4, a to potlačením blokácie ko-stimulácie. Keďže CTLA-4 blokuje CD28 ko-stimuláciu a T-bunková aktivácia ju potrebuje, podaním anti-CTLA-4 dosiahneme vlastne žiadaný „imuno“ efekt. Posledné dva roky bolo prezentovaných niekoľko klinických štúdií s ipilimumabom, či už fáz II alebo III, v monoterapii, v kombináciách s vakcínou gp100, či dakarbazínom u pacientov s metastatickým malígnym melanómom tak predliečených, ako aj v I. línii.

Na základe dosiahnutých výsledkov má ipilimumab od marca 2011 FDA schválenie pre liečbu pacientov s metastatickým malígnym melanómom. Nepoznáme zatiaľ žiaden biomarker, ktorý by slúžil ako prediktor liečby ipilimumabom. Registračná štúdia s ipilimumabom a zároveň aj historicky prvá, dokazujúca predĺženie celkového prežívania u pacientov s metastatickým alebo neresekovateľným štádiom III malígneho melanómu bola štúdia MDX010-20, s celkovým počtom 676 predliečených HLA-A 0201-pozitívnych pacientov.

Tito boli randomizovaní do troch ramien: ipilimumab/gp vakcína, ipilimumab a gp vakcína samostatne v pomere 3:1:1. V oboch ramenách s ipilimumabom (v dávke 3 mg/kg) bolo dosiahnuté štatisticky významné zlepšenie dlhodobého prežívania. Medián celkového prežívania (OS) bol 10,0 mesiaca u pacientov dostávajúcich ipilimumab spolu s vakcínou v porovnaní so 6,4 mesiaca u pacientov, ktorí boli len vakcinovaní, HR 0,68; p < 0,001. Najlepšie výsledky boli dosiahnuté u pacientov liečených len sólo ipilimumabom, napr. 2-ročné prežívanie v ramenách je 22 %, 24 %, resp. 14 %. Vhodní pacienti (n = 31)

mohli pokračovať v reindukčnej liečbe. Toxicita stupňa 3/4 bola v ipilimumabových ramenách 10 – 15 %, a to vo forme imunitne navodených nežiaducich účinkov, dokonca s toxickými úmrtiami. Najčastejšie prejavy boli na koži a tráviacom trakte, manažovateľné komplexnou liečbou vrátane systémových kortikoidov (13).

V prvej línii, teda u nepredliečených metastatických pacientov bola ako pozitívna hodnotená štúdia CA184-024, fáza III, kde bolo 502 pacientov randomizovaných do 2 ramien ipilimumab (10 mg/kg) s dakarbazínom (850 mg/m²) vs. dakarbazín plus placebo v pomere 1:1. Dizajn štúdie spočíval v indukčnej fáze, keď v týždňoch 1, 4, 7 a 10 boli podané všetky lieky a následne po týždeň 22 bol dakarbazín podávaný samostatne každé 3 týždne. Pacienti so stabilizovaným ochorením, alebo s dosiahnutím odpovede a bez závažnej toxicity dostali ipilimumab alebo placebo každých 12 týždňov ako udržiavaciu liečbu. Opäť primárnym cieľom bolo celkové prežítie. V kombinovanom liečebnom ramene ipilimumab/dakarbazín bol OS štatisticky signifikantne predĺžený, a to na 11,2 mesiaca voči placebo, kde prežítie bolo 9,1 mesiaca. V kombinovanej liečbe bolo vyššie 1-ročné prežítie 47,3 % vs. 36,3 % ako aj 3-ročné 20,8 % vs. 12,2 %, HR (95 % CI) 0,72 (0,59 – 0,87) $p < 0,001$. Toxicita stupňa 3 a 4 sa vyskytla v 56,3 % v ramene s kombinovanou liečbou, u dakarbazínu s placebo to bolo len 27,5 % ($p < 0,001$) (14).

Keďže je ipilimumab efektívny v metastatickom ochorení, je logická snaha posunúť ho do adjuvantnej liečby. Zahajujú sa dve štúdie, EORTC 18071 ipilimumab vs. observácia a ECOG 1609 ipilimumab vs. vysokodávkovaný IFN α 2b. Liek, a predpokladá sa, že sa čoskoro objaví viacero liekov s podobným mechanizmom účinku, je zaujímavý aj čo sa týka vyhodnotenia efektivity. Nakoľko ide o imunitne sprostredkovanú odpoveď, ktorá sa vyvíja v čase pomalšie, s oneskorením niekoľko týždňov až mesiacov, nedajú sa exaktne uplatniť štandardné RECIST kritéria (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) pre objektívne odpovede, na ktoré sme v onkologickej praxi zvyknutí.

V imunitne navodenej reakcii prichádza v mieste tumoru ku infiltrácii lymfocytmi a lézie sa paradoxne zväčšia, dokonca v zobrazovacích metódach sa objavajú „nové“ lézie, ktoré však sa stávajú viditeľnými a merateľnými len vďaka imunitnej, vlastne liečebnej odpovedi. V klinickej praxi nás to núti prehodnotiť doterajšie zhodnocovanie objektívnej odpovede a budeme nie konfirmovať remisiu ochorenia, ale progresiu, a to s časovým odstupom. V oboch vyššie spo-

mínaných štúdiách boli najvyššie objektívne odpovede do 15,2 % (CA184-024), ale s trvaním aj viac ako 2 roky.

Molekula OncoVEX(GM-CSF) je replikačne kompetentný vírusový vektor odvodený od vírusu *Herpes simplex typ-1*, používaný v liečbe solídnych nádorov. Ide o II. generáciu onkolytických herpetických vakcín s expresiou kolónie stimulačného rastového faktoru pre neutrofilu a makrofágy. Podáva sa intratumorálne. Na základe výsledkov fázy II u metastatického melanómu u 60 pacientov, keď sa celkové odpovede (regresia aj vzdialených metastáz, aj lokálne) pohybovali okolo 30 %, a to väčšina z nich v trvaní viac ako 6 mesiacov, prebieha III fáza u pacientov s hmatateľnými neresekovateľnými léziami (15). Výsledky očakávame v priebehu nasledujúceho roku.

Liečba inhibítorom tyrozínkináz

Je dávnejšie známe, že približne 50 – 60 % melanómov má BRAF mutáciu, čo vedie ku stálej aktivácii dráhy MAPK a asi 90 % z týchto mutácií je spôsobených substitúciou kyseliny glutámovej za valín na kodóne 600 (BRAF V600E) v 15. exóne, ale môžu sa vyskytovať aj iné aktívujúce mutácie.

Vemurafenib (PLX4032) je BRAF inhibítor (BRAFi) efektívny u selektívnej skupiny melanómov, a to s mutáciou, kde navodzuje rýchlu klinickú odpoveď a podľa výsledkov klinických štúdií celkové objektívne odpovede presahujú 50 %. Nefunguje u pacientov s melanómom bez mutácie BRAF. Potláča MAPK signálnu dráhu cez supresiu BRAF aktivity, pričom substrátom pôsobenia je MEK kináza. Vo fáze II, kde boli predliečení pacienti s metastatickým malígnym melanómom, bolo 53 % objektívnych odpovedí s mediánom trvania 6,7 mesiaca.

Počas roka 2010 boli preto zaradení pacienti do štúdie fázy III, porovnanie efektivity vemurafenibu voči dakarbazínu v prvej línii – štúdia BRIM-3. Pacienti ($n = 675$) s mutáciou BRAF V600 boli randomizovaní 1:1 na rameno: vemurafenib v dávke 960 mg dvakrát denne p.o. alebo rameno: dakarbazín 1 000 mg/m² i.v. v trojtýždňovom režime. Primárnymi cieľmi bolo celkové a bezrelapsové prežítie. 6-mesačné celkové prežítie bolo 84 % (95 % CI, 78 – 89 %) vs. 64 % (95 % CI, 56 – 73 %) v prospech vemurafenibu. V interim analýze pre OS a definitívnej analýze pre bezrelapsové prežítie, vemurafenib redukoval relatívne riziko úmrtia o 63 % a riziko úmrtia a progresie ochorenia o 74 %, v porovnaní s dakarbazínom, čo bolo štatisticky signifikantné v oboch prípadoch ($p < 0,001$). Prospech z neho mali všetky podskupiny na

experimentálnom ramene vrátane M1c štádia s veľmi zlou prognózou. Následne po interim analýze bol povolený crossover pacientom na vemurafenibové rameno.

Objektívne odpovede boli 48 % vs. 5 % v dakarbazínovom ramene, s mediánom času do odpovede na vemurafenib veľmi rýchlo, a to 1,45 mesiaca. Najčastejšími nežiaducimi účinkami zo strany vemurafenibu boli artralgia, raš, únava, vyčerpanosť, alopecia, keratoakantómy alebo skvamocelulárne karcinómy, fotosenzitivita, nauzea, hnačky. Približne 38 % pacientov muselo mať dávkovú modifikáciu či prerušenie liečby vemurafenibom pre toxicitu. Iniciácia skvamocelulárneho karcinómu a keratoakantómov, čo predstavovalo v tejto štúdií 18 %, by sa dala považovať za liek-špecifickú toxicitu. Po excízií a histologizácii lézií autori neodporúčajú prerušovať ani modifikovať liečbu. Možným vysvetlením pre tento nežiaduci účinok je zahrnutie aktivačného efektu vemurafenibu na preneoplastické bunky, u ktorých je BRAF wild-typ cesta aktivácie (16). Veľmi pravdepodobne nie je imunosupresívny v pravom slova zmysle, je preto vhodný do liečebných kombinácií. Liečebná odpoveď je promptná, miesto lieku v komplexnom manažmente by sa javilo i v neoadjuvantnom ponímaní, ale je pravda, že uvažovať v tejto diagnóze a v takejto intencii nie sme pripravení. Každopádne sú už iniciované viaceré klinické štúdie, ktoré budú hľadať optimálne miesto tohto lieku, lebo trvanie odpovedí v mediáne do 7 mesiacov je relatívne krátke voči dlhodobým remisiám, ktoré sú dosiahnuté po odpovedi na imunomodulačné liečby. Z tohto pohľadu je zaujímavý aj rýchlo postupujúci výskum a odznievajú názory a teórie už aj o rezistencii na liečbu BRAFi. Z experimentálnych prác vyplýva, že dominantné sú hlavne mutácie v NRAS, interferujúce v signálnej dráhe, kde môžu aktivovať MAP kinázu, alternatívna cesta aktivácie AKT dráhy a príp. iná kináza schopná aktivovať MEK proteín a obísť blokádu. Preto najbližšie ďalšie liečebné snahy sa vyvíjajú hlavne smerom ku kombinácii BRAFi (MEKi) a MAPKi.

Záver

Napriek tomu, že tzv. prvá generácia imunomodulačnej liečby, hlavne výsledky s vakcínami, boli sklamaním, je dobré, že za posledných 20 rokov výskum na tomto poli nezaostal. Vďaka poznaniu princípov fungovania nádorovej bunky na subcelulárnej úrovni spolu s rozvojom v oblasti genetiky a imunológie máme teraz možnosť odskúšať si v praxi „druhú“ generáciu imunostimulans. CTLA-4 blokáda je asociovaná

s iniciálne nízkym počtom navodených objektívnych odpovedí, ale v trvaní sú dlhodobého charakteru, čo sa premieta do signifikantného predĺženia celkového prežívania. Z úplne iného pohľadu sa treba pozeráť na pôsobenie BRAF inhibítorov. U pacientov s BRAF mutáciou je ich použitie spojené s veľmi rýchlou odpoveďou, a to až u 50 %. Vplyv na celkové prežívanie však nepoznáme. Vo všeobecnom kontexte sa teraz uplatňujú snahy spojiť nejakým spôsobom benefity „imunitnej“ úrovne a „molekulárnej“. Do klinickej praxe sa to premieta spustením nových buď kombinovaných režimov alebo sekvencií vo forme klinických skúšaní. V metastatickom štádiu ochorenia máme teda na obzore minimálne dva nové lieky a veľa otázok, ktorých zodpovedanie nám prinesie dúfajme skorá budúcnosť.

Literatúra

1. Sekula-Gibbs SA, Shearer MA. Sentinel node biopsy should be offered in thin melanoma with mitotic rate greater than one. *Dermatol Surg.* 2011 Aug; 37(8): 1080-8.
2. Thompson JF, Soong SJ, Balch CM, et al. Prognostic significance of mitotic rate in localized primary cutaneous me-

lanoma: an analysis of patients in the multi-institutional AJCC melanoma staging database. *J Clin Oncol.* 2011 Jun 1; 29(16): 2199-205.

3. Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, et al. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol.* 1999; 17(3): 976-983.
4. Valsecchi ME, Silbermins D, de Rosa N et al. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients With Melanoma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol.* 2011 Apr 10; 29(11): 1479-87.
5. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. MSLT Group. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med.* 2006; 355(13): 1307-1317.
6. Agarwala SS, Lee SJ, Flaherty LE, et al. Randomized phase III trial of high-dose IFN α 2b for 4 weeks induction only in patients with intermediate and high-risk melanoma (Intergroup trial E 1697). *J Clin Oncol.* 29: 2011 (suppl; abstr 8505).
7. Eggermont AM, Suci S, Santinami M, et al. EORTC 18991 phase III trial: Long-term adjuvant pegylated interferon- α 2b (PEG-IFN) versus observation in resected stage III melanoma: Long-term results at 7.6 years follow-up. *J Clin Oncol.* 29: 2011 (suppl; abstr 8506b).
8. Fecher LA, Cummings SD, Keefe MJ, et al. Toward a molecular classification of melanoma. *J Clin Oncol.* 2007; 25(12): 1606-20.
9. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; 417(6892): 949-54.
10. Huang S, Jean D, Luca M, et al. Loss of AP-2 results in downregulation of c-KIT and enhancement of melanoma

tumorigenicity and metastasis. *EMBO J.* 1998 Aug 3; 17(15): 4358-69.

11. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, et al. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol.* 2006; 24(26): 4340-6.
12. Antonescu CR, Busam KJ, Francone TD, et al. L576P KIT mutation in anal melanomas correlates with KIT protein expression and is sensitive to specific kinase inhibition. *Int J Cancer.* 2007 Jul 15; 121(2): 257-64.
13. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010 Aug 19; 363(8): 711-723. Epub 2010 Jun 5. Erratum in *N Engl J Med.* 2010 Sep 23; 363(13): 1290.
14. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2011 Jun 30; 364(26): 2517-26. Epub 2011 Jun 5. *N Engl J Med* 2011; 364: 2517-2526.
15. Sivedran S, Pan M, Kaufman HL et al. Herpes simplex virus oncolytic vaccine therapy in melanoma. *Expert Opin Biol Ther* 2010 Jul; 10(7): 1145-53.
16. Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600 Mutation. *N Engl J Med* 2011 Jun 30; 364(26): 2507-16. Epub 2011 Jun 5.

MUDr. Zuzana Hlavatá

Interné oddelenie E, Národný onkologický ústav,
Klenová 1, 833 10 Bratislava
zuzana.hlavata@nou.sk

City Hotel

Bratislava

Konferencie & Eventy

Conferences & Events



City Hotel Bratislava

Seberíniho 9, 821 03 Bratislava
Tel: +421 2 20 606 154/153
e-mail: conference@cityhotels.sk
www.cityhotelbratislava.sk

Kongresová sála do 340 osôb
9 konferenčných miestností s možnosťou prepojenia
Ubytovanie 270 izieb / 600 lôžok