

Systemová liečba metastatického melanómu

MUDr. Iveta Andrežalová Vočyanová

Klinika klinickej onkológie, NOÚ, Bratislava

Aj keď incidencia malígneho melanómu stúpa, väčšina prípadov je diagnostikovaná v skorom štádiu. Mnohí pacienti vo IV. štádiu ochorenia vyžadujú systémovú liečbu. Prístupy, ktoré potvrdili významný klinický benefit pre pacientov s metastatickým ochorením u vhodného pacienta, sú imunoterapia s ipilimumabom, monoklonálnou protilátkou proti CTLA-4 a inhibícia MAK kinázovej dráhy vemurafenibom u pacientov, ktorých tumor obsahuje V600 mutáciu v BRAF géne. Tieto lieky zlepšujú prežívanie. Niektoré centrá používajú vysokodávkovaný interleukín 2 (IL-2) v prvej línii. Cytotoxická chemoterapia nemá stanovenú úlohu v iníciaľnom manažmente pacientov s pokročilým melanómom.

Kľúčové slová: malígný melanóm, liečba, ipilimumab, vemurafenib, cytotoxická chemoterapia.

Systemic treatment of malignant melanoma

Although the incidence of malignant melanoma is increasing, in most cases it is diagnosed at the early stage. In the majority of patients with stage IV disease a systematic treatment is required. Most patients with stage IV disease require a systematic treatment. Approaches that have been shown to provide clinically important benefit for patients with metastatic melanoma in appropriately selected patients include immunotherapy with ipilimumab, a monoclonal antibody targeting CTLA-4, and inhibition of the MAK kinase pathway with vemurafenib in patients whose tumors contain a V600 mutation in the BRAF gene. These drugs improve survival. Some centers use high-dose interleukine -2 (IL-2) as first line therapy. Cytotoxic chemotherapy does not have an established role in the initial management of patients with advanced melanoma.

Key words: malignant melanoma, treatment, ipilimumab, vemurafenib, cytotoxic chemotherapy.

Onkológia (Bratisl.), 2013; roč. 8(3): 147–151

Úvod

Malígný melanóm tvorí 5 % zo všetkých nádorov u mužov i žien. Spôsobuje až 90 % mortality na kožné nádory. Metastatické ochorenie má nepriaznivý priebeh, medián prežívania bol 6 – 9 mesiacov a 5 rokov preživa 5 – 10 % pacientov. Najvyšší medián výskytu je vo veku okolo 54 rokov, avšak stúpa počet ochorení v skupine osôb medzi 25. – 35. rokom života. Optimálna systémová liečba nie je jednoznačná, ale vďaka postupnému vývoju poznania máme k dispozícii imunoterapiu, cieleňú liečbu a systémovú chemoterapiu. Významný klinický benefit u časti pacientov s metastatickým melanómom majú imunoterapia s ipilimumabom (monoklonová protilátka cieleňá na CTLA-4) alebo vysokodávkovaným interleukínom 2 (IL-2) a cieleňá liečba – vemurafenibom u pacientov s metastatickým melanómom, ktorý má V600 mutáciu v BRAF géne. Manažment pacientov je náročný.

Imunoterapia

Imunoterapia vysokodávkovaným interleukínom 2 (IL-2) a ipilimumabom – humánnou monoklonálnou protilátkou, ktorá blokuje CTLA-4 receptor T lymfocyty, má svoje miesto v liečbe pacienta s metastatickým melanómom. Interferón alfa-2b a pegylovaný interferón majú svoje miesto v adjuvantnej liečbe pacienta s melanómom a vysokým rizikom recidívy ochorenia. Manažment pacienta liečeného imunoterapiou je iný v porovnaní s tými, ktorí sú liečení cieleňými liekmi alebo chemoterapiou.

Útlm imunitného systému spojený s inaktiváciou T lymfocytov spôsobí stimuláciu rastu melanómovej bunky a, naopak, aktivácia cytotoxických T lymfocytov navodí útlm rastu melanómovej bunky.

Uvedeným mechanizmom pôsobí monoklonová protilátka IgG2 proti antigénu 4 na T cytotoxických lymfocytoch nazývaná ipilimumab, ktorá po naviazaní na receptor stimuluje ich aktivitu a antitumorózný účinok.

Ipilimumab predlžuje prežívanie pacientov s metastatickým melanómom bez ohľadu na mutačný stav, ale potrebuje dlhší čas na dosiahnutie účinnej imunitnej odpovede. Preto je vhodný pre pacienta s malým rozsahom ochorenia s dobrým výkonnostným stavom. Navyše počas liečby sa môže u pacienta objaviť nová lézia alebo sa prechodne zhorší pôvodný klinický nálež.

Finálna analýza dvoch veľkých randomizovaných štúdií fázy III potvrdila významné predĺženie prežívania pacientov s metastatickým melanómom liečených ipilimumabom bez ohľadu na to, či dostali systémovú liečbu, alebo zatiaľ neboli liečení. Hodi v roku 2010 publikoval výsledky štúdie fázy III MDX010-020, ktorá porovnávala účinnosť ipilimumabu v kombinácii s proteínovou vakcínou gp-100 (glycoprotein 100 melanoma antigen vaccine), samotného ipilimumabu (IPI) alebo samotnej gp-100 u pacientov s HLA-A*0201 metastatickým melanómom po inej systémovej liečbe. Výsledky ukázali, že pacienti liečení IPI + gp 100 alebo IPI + placebo preživali dlhšie ako pacienti liečení samotnou vakcínou

gp-100 (10 mesiacov vs 6,4 mesiaca). Jeden rok preživalo 44 – 46 % pacientov a dva roky preživalo 22 – 24 % pacientov liečených IPI +- gp 100 vakcínou (1). Druhá štúdia fázy III CA184-024 potvrdila účinnosť a bezpečnosť lieku. Pacienti s inoperabilným alebo metastatickým melanómom liečení ipilimumabom + dakarbazínom (DTIC) v prvej línii preživali štatisticky signifikantne dlhšie ako pacienti liečení dakarbazínom (11,2 vs 9,1 mes). Jeden rok preživalo 47 % pacientov, dva roky 28,5 % pacientov, tri roky preživa 20,8 % a 4 roky 19 % pacientov liečených DTIC + ipilimu-

Tabuľka 1. Kritériá hodnotenia imunitou navodenej liečebnej odpovede pri malígnom melanóme

- **Kompletná remisia:** Kompletné vymiznutie všetkých merateľných lézií bez objavenia sa novej lézie. Kompletná remisia má byť potvrdená druhým kontrolným vyšetrením, ktoré treba realizovať po viac ako 4 týždňoch od prvého hodnotenia liečebnej odpovede.
- **Parciálna remisia:** Zmenšenie merateľných lézií bez objavenia sa novej lézie o $\geq 50\%$, ktoré musí byť potvrdené druhým vyšetrením po ≥ 4 týždňoch. Do tejto skupiny môže patriť aj pacient s progresiou niektorých lézií alebo objavením sa nových lézií, ktoré po časovom odstupe pri kontrolnom vyšetrení regresujú.
- **Stabilizácia ochorenia:** Liečebná odpoveď, ktorá nespĺňa kritériá na parciálnu alebo kompletnú remisiu, ale pacient nemá progresiu ochorenia.
- **Progresia ochorenia:** Zväčšenie tumoru o $\geq 25\%$ alebo objavenie sa nových lézií, alebo zväčšenie lézií v porovnaní s predchádzajúcou regresiou ochorenia. Výsledok musí byť potvrdený druhým následným vyšetrením po ≥ 4 týždňoch od vyšetrenia, ktoré hodnotilo liečebnú odpoveď ako progresiu ochorenia.

mabom. Zo skupiny pacientov liečených DTIC jeden rok preživalo 36 %, 2 roky prežilo 18 %, 3 roky prežilo 12 % a 4 roky 9,4 % pacientov.

Objektívna liečebná odpoveď na liečbu ipilimumabom + DTIC alebo DTIC + placebo nebola štatisticky signifikantne rozdielna (15,2 % IPI+DTIC vs 10,3 % DTIC + placebo) (2).

Hodnotenie liečebnej odpovede podľa uvedených kritérií u pacientov s metastatickým melanómom liečených ipilimumabom je dôležitá, pretože hodnotenie odpovede podľa RECIST kritérií by mohlo viesť k predčasnému ukončeniu liečby ipilimumabom aj u pacienta, ktorý by ešte mohol profitovať z liečby alebo by pri pokračovaní v liečbe dosiahol dlhodobú stabilizáciu ochorenia. V tabuľke č. 1 sú uvedené kritériá hodnotenia liečebnej odpovede pri malígnom melanóme pri liečbe imunoterapiou.

Doteraz nie je jednoznačne definovaná optimálna dávka ako aj význam udržiavacej liečby ipilimumabu. V prvej štúdií FIII MDX010-020 predliečení pacienti dostávali ipilimumab (IPI) v dávke 3 mg/kg à 3 týždne 4-krát a u pacientov, ktorí nemali progresiu ochorenia, udržiavaciu liečbu IPI 3 mg/kg à 3 mesiace (1). V druhej štúdií pacienti dostávali buď 10 mg/kg ipilimumabu + DTIC každé 3 týždne 4-krát (teda v týždni 1, 4, 7, 10), následne do týždňa 22 dostávali samotný DTIC à 3 týždne a v udržiavacom IPI pokračovali à 12 týždňov iba pacienti, ktorí nemali prítomnú toxicitu z ipilimumabu alebo progresiu v týždňoch 12 – 24 (2).

Toxicita ipilimumabu bola značná. Závažná toxicita navodená imunitnou odpoveďou stupňa 3 a 4 sa vyskytla u 10 – 15 % pacientov. Ipilimumab v dávke 3 mg/kg spôsobil u 60 % pacientov imunitnú toxicitu najčastejšie enterokolitídu, hepatitídu, dermatitídu a endokrinopatiu. Liečba imunotoxicity musí byť promptná, pretože včasná podanie kortikosteroidov je vhodnou liečbou a zabráni progresii toxicity.

- Pacient s imunotoxicitou G2 (stredne závažná) musí prerušiť liečbu ipilimumabom, pokračovať môže až po úprave toxicity na G1 alebo jej vymiznutí. Ak neustupuje toxicita po 1. týždni, pacient by mal byť liečený kortikosteroidmi (prednison 0,5 mg/kg alebo ekvivalentná dávka kortikoidu)
- Pacient s imunotoxicitou G3 – 4 musí ukončiť liečbu ipilimumabom a začať liečbu vysokodávkovým kortikosteroidom (prednison 1 mg/kg alebo 2 mg/kg/deň alebo iný kortikoid). Keď sa symptómy zmiernia na stupeň 1 alebo úplne ustúpia, je vhodné postupne redukovať dávku kortikosteroidu počas 1 mesiaca. (6)

Tabuľka 2. Prehľad niektorých štúdií systémovej liečby metastatického melanómu

Názov štúdie a klinická fáza skúšania	Dizajn štúdie	Počet pacientov	Primárny cieľ	Liečebná odpoveď RR	Prežívanie pacientov
MDX010-20 F III	IPI + gp 100 IPI + placebo Gp 100 + placebo	n = 676 predliečení	Celkové prežívanie (OS)	5,7 % 11,0 %	10,0 mes 10,1 mes 6,4 mes
CA184-024 F III	IPI + DTIC DTIC	n = 502 neliečení	Celkové prežívanie (OS)	15,2 % 10,3 %	11,2 mes 9,1 mes
BRIM-2 F II	Vemurafenib	n = 132 Predliečení + BRAF mut	Liečebná odpoveď (RR)	53 %	58%/1 rok
BRIM-3 F III	Vemurafenib+DTIC DTIC	n = 675 neliečení + BRAF mutácia	Celkové prežívanie (OS)	48,4 % 5,5 %	13,2 mes 9,6 mes
Tremelimumab F III	Tremelimumab DTIC alebo TEM	n = 655 neliečení	Celkové prežívanie (OS)	10,7 % 9,8 %	12,6 mes 10,7 mes
Imatinib F II	Imatinib	n = 43 c-KIT mutácia	Liečebná odpoveď (RR)	23,3 %	15 mes*

Vysvetlivky: F II, III fáza klinického skúšania II/III; RR = liečebná odpoveď; OS = overall survival – celkové prežívanie; IPI = ipilimumab; gp 100 = glycoprotein 100 melanoma antigen vaccine; DTIC = dakarbazin; TEM = temozolomid; malígnym melanóm s BRAF mutáciou; malígnym melanóm s c-KIT mutáciou; OS len pacientov, ktorí odpovedali na liečbu Imatinibom; neliečení = pacienti neliečení systémovej liečbou pred zaradením do štúdie; mes = mesiace

Tremelimumab – druhá humánna monoklonálna protilátka anti-CTLA4 v randomizovanej štúdií fázy III nedemonštrovala prínos pre pacienta s metastatickým malígnym melanómom. Pacienti nepreživali dlhšie, ak užívali tremelimumab v porovnaní s pacientmi liečenými chemoterapiou, ale u pacientov, ktorí odpovedali na tremelimumab, liečebná odpoveď trvala dlhšie (3).

Ďalším cieľom imunitnej liečby je inhibičný receptor PD-1 (the programmed death cell-1), ktorý exprimujú T lymfocyty infiltrujúce tumor (TILs – tumor infiltrating lymphocytes).

Účinnosť humánnej monoklonálnej protilátky, ktorá špecificky blokuje inhibičný receptor PD-1 (programmed death 1) na T lymfocytoch, je predmetom niekoľkých štúdií fázy I/II. Tento receptor je negatívny regulátor imunitnej odpovede organizmu, lebo jeho aktivácia navodí imunosupresiu a neumožní imunitnému systému rejekciu tumoru. Podaná monoklonálna protilátka zablokuje PD-1 receptor na T lymfocytoch a následne aktivuje proliferáciu a migráciu T-buniek s ich následnou infiltráciou nádorového tkaniva. Tieto lymfocyty zastavujú proliferáciu a navodia apoptózu nádorovej bunky. Zdá sa, že predikciou odpovede na liečbu je expresia PD-L1 ligandu v tkanive nádoru.

V súčasnosti máme dva inhibítory PD-1 receptora – humánne monoklonálne protilátky: nivolumab a lambrolizumab.

V klinickej štúdií fázy I/II (F I/II) je nivolumab podávaný v dávke 0,1 – 10 mg/kg i. v. každé 2 týždne u pacientov s rôznymi nádormi. Je dobre tolerovaný. Najčastejšie nežiaduce účinky sú lymfopénia, únava, hnačky, abdominálne bolesti, pankreatitída a pneumotoxicita. Nežiaduce

účinky 3 – 4 stupňa sa vyskytli u 16 % pacientov. Do klinickej štúdie bolo zaradených aj 94 pacientov s metastatickým melanómom, ktorí v minulosti dostali systémovú liečbu. Nivolumab bol účinný u 28 % pacientov s malígnym melanómom a liečebná odpoveď bola dlhodobá. Zdá sa, že liečebná odpoveď bude závisieť od expzie PD-1 ligandu v tumore (4).

Ipilimumab spôsobuje imunotoxicitu rôzneho stupňa. U 26 % pacientov má závažnú toxicitu G3-4 na rozdiel od nivolumabu, ktorý spôsobuje závažnú imunitou spôsobenú toxicitu G3 – 4 u 6 – 14 % pacientov. Sľubné sú výsledky s lambrolizumabom. Výsledky štúdie FII potvrdili, že 36 % pacientov s metastatickým melanómom odpovedá na liečbu labrolizumabom. Pacientom s metastatickým melanómom s malou náložou choroby a progresiou ochorenia po liečbe dabrafenibom, cytostatikami alebo ipilimumabom liečba lambrolizumabom predĺžila prežívanie.

Avšak jednoznačný prínos liečby anti-PD1 monoklonálnymi protilátkami musia potvrdiť ďalšie prebiehajúce klinické štúdie.

Interleukín-2 (IL-2) sa podáva v dávke 600 000 U/kg i.v. à 8 hodín celkovo 14 dávok s následnou 5- až 9-dňovou pauzou, pokračovaním v 14 dávkach počas 5 dní (maximum 28 dávok počas cyklu podľa tolerancie pacienta), ktoré sa opakujú po 6- až 12-týždňovej prestávke. Je účinný u pacientov s metastatickým malígnym melanómom. Atkins v roku 1999 zhodnotil účinnosť a toxicitu vysoko-dávkovaného IL-2. Išlo o analýzu ôsmich klinických štúdií, v ktorých bolo zaradených 270 pacientov s metastatickým melanómom. Z celkového počtu pacientov 16 % odpovedalo na liečbu, kompletnú remisiu dosiaholo 6 % a parciálnu remisiu 10 % pa-

cientov. Celková liečebná odpoveď bola nízka, ale dlhodobá. Pacienti s parciálnou remisiou prežívali bez choroby 5,9 mesiaca a pacienti s kompletnou remisiou prežívali bez choroby \geq 54 mesiacov. Uvedená liečba je vhodná pre pacientov s metastatickým melanómom, ktorí nedostali systémovú liečbu, s výkonnostným stavom (ECOG 1) bez iného ochorenia (5).

Cielená liečba

Malígný melanóm môže mať rôzne mutácie génov. Mutácia BRAF génu je najčastejšia, vyskytuje sa u 45 – 50 %. Tento gén je kľúčová súčasť MAPK dráhy. Pri mutácii vzniká RAF-kináza známa aj ako inhibítor apoptózy melanómových buniek. Ďalšie mutácie v melanómových bunkách sú mutácia génu NRAS (20 %), génu MEK, génu c-kit mutácia (2-3 %). Asi 8 – 12 % pacientov s melanómom má vrodennú mutáciu génu CDKN2. Vemurafenib, dabrafenib a trametinib zvyšujú liečebnú odpoveď a/alebo predlžujú prežívanie pacientov s metastatickým melanómom so špecifickou mutáciou génu.

Približne 45 – 50 % pacientov má malígný melanóm, ktorý má mutáciu V600E BRAF génu. Rozdiel v expresii mutácie súvisí s lokalitou primárneho melanómu a expozíciou lokality k slnečnému žiareniu. Mutáciu BRAF má 50 – 80 % kožných melanómov, ktoré sú lokalizované v miestach intermitentne vystavených slnečnému žiareniu, ale najzriedkavejšie má uvedenú mutáciu slizničný a uveálny melanóm.

Vemurafenib je kinázový inhibítor so špecifitou pre V600E mutovaný gén BRAF v nádorovej bunke. Tento gén je jedným z mnohých, ktoré kontinuálne aktivujú MAP kinázový signálnu dráhu (MAPK – mitogen-activated protein kinas), čím sa podieľa na stimulácii proliferácie a zastavuje apoptózu nádorovej bunky. Aby bol vemurafenib účinný, pacient musí mať malígný melanóm, ktorý má V600E alebo V600K mutovaný BRAF gén. Výsledky štúdie fázy III BRIM-3 publikovanej v roku 2011 potvrdili, že vemurafenib v kombinácii s dakarbazínom predlžuje prežívanie bez progresie ochorenia u pacientov s metastatickým melanómom a zvyšuje liečebnú odpoveď v porovnaní s dakarbazínom (DTIC). Pacienti s inoperabilným alebo metastatickým melanómom s BRAF mutáciou, neliečení žiadnou systémovou liečbou pred zaradením do štúdie, boli randomizovaní do 2 ramien – na liečbu vemurafenibu + dakarbazínu alebo na liečbu dakarbazínom + placebom. Rok preživalo 56 % pacientov na vemurafenibe + DTIC a 44 % pacientov na DTIC. Autori zistili štatisticky významný rozdiel v liečebnej odpovedi u pacientov liečených vemurafenibom k DTIC (vemurafeni-

nib + DTIC 48,4 % vs 5,5 % DTIC), ako aj predĺženie prežívania bez progresie ochorenia v prospech vemurafenibu + DTIC, ktoré bolo 5,3 mesiaca. Medián času do liečebnej odpovede bol 1,45 mesiaca. Keď sa robila prvá analýza výsledkov štúdie, trvanie sledovania pacientov bolo 6 mesiacov (7). Pri neskoršej analýze štúdie BRIM-3 pacienti liečení kombináciou prežívali štatisticky signifikantne dlhšie v porovnaní s pacientmi liečenými dakarbazínom (13,6 mes vs 9,7 mes). Sosman et al. (8) v roku 2012 publikoval analýzu štúdie fázy II BRIM-2. Do štúdie boli zaradení pacienti s BRAF mutovaným metastatickým melanómom predliečení aspoň jednou líniou systémovej liečby. Pacienti mohli mať aj asymptomatické metastázy v CNS a absolvovali pred užívaním lieku lokálnu rádioterapiu alebo chirurgickú intervenciu. Pacienti užívali 960 mg vemurafenibu 2-krát denne p.o. do progresie ochorenia alebo objavenia sa závažných nežiaducich účinkov. Z pacientov 53 % odpovedalo na liečbu, liečebná odpoveď bola pozorovaná v 6 týždni a odpoveď trvala 6,7 mesiaca. Medián prežívania pacientov bol 15,9 mesiaca a 43 % pacientov preživalo 18 mesiacov. Kim pri poslednej analýze štúdie BRIM-2 uvádza, že 32 % pacientov liečených vemurafenibom prežíva 2 roky. Vemurafenib preniká cez hematoencefalicú bariéru a môže spomaliť progresiu v CNS a oddialiť symptómy u pacienta s metastatickým postihnutím mozgu. Najčastejším nežiaducim účinkom je kožná toxicita, fotosenzitivita, myalgia, artralgia, slabosť a hepatotoxicita. U 26 % pacientov vzniká sekundárna kožná malignita, ako sú keratoakantóm alebo skvamocelulárny karcinóm (SCC), zriedka melanóm. Pacienti musia mať pravidelné kontrolné vyšetrenie u dermatológa. Ak sa u pacienta objaví keratoakantóm alebo skvamocelulárny karcinóm (SCC), liečbu vemurafenibom stačí prerušiť v deň chirurgickej extirpácie tumoróznej lézie a pokračovať v liečbe vemurafenibom. Vemurafenib zvyšuje kožnú toxicitu u pacienta počas rádioterapie. Vzhľadom na dermatologickú toxicitu a/alebo riziko intrakraniálnej hemorágie je otázne, či pacienti s metastázami v CNS počas intrakraniálnej alebo extrakraniálnej iradiácie by mali užívať vemurafenib. Na základe publikovaných údajov (kazuistiky) môžeme uvažovať, že pacient môže užívať vemurafenib počas stereotaktickej rádioterapeutickej liečby metastáz v CNS. Objavujú sa abstrakty, v ktorých autori opísali bezpečnosť konkomitantnej liečby. Pacienti s metastázami v CNS pokračovali v užívaní vemurafenibu aj počas extrakraniálnej iradiácie na CNS bez závažnej dermatologickej toxicity. V súčasnosti zatiaľ väčšina pacientov počas rádioterapie vemurafenib neužíva. Druhou skupinou

pacientov, ktorí sú indikovaní na antalgickú rádioterapiu, sú pacienti s oseálnymi metastázami. Títo pacienti by nemali začať užívať vemurafenib, ak neabsolvujú antalgickú rádioterapiu. Potrebnú liečebnú pauzu počas rádioterapie však treba minimalizovať. Fotosenzitivita je závažná a vyžaduje od pacienta preventívne používanie ochranných opaľovacích krémov. Prežívanie pacientov bez progresie ochorenia je 5,3 – 6,7 mesiaca a nástup účinku je pozorovaný v 6. týždni liečby. Ak má pacient symptómy a veľký rozsah ochorenia, má začať liečbu vemurafenibom v prípade potvrdenia mutácie BRAF v melanóme. Táto liečebná stratégia je vhodná, pretože pacient má šancu na rýchly nástup účinku, vysokú liečebnú účinnosť a zlepšenie kvality života.

Druhým účinným BRAF inhibítorom je dabrafenib. U pacientov s metastatickým melanómom s mutáciou BRAF génu je efektívny podobne ako vemurafenib. V štúdiu BREAK-3 53 % pacientov liečených dabrafenibom v dávke 150 mg denne odpovedá na liečbu, ktorá trvá priemerne 6,7 mesiaca. Pri liečbe dakarbazínom 19 % pacientov odpovedá na liečbu a odpoveď trvá 2,9 mesiaca. Dabrafenib je dobre tolerovaný, má najmä kožnú toxicitu, u 7 % pacientov vznikol skvamocelulárny karcinóm a keratoakantóm. Dabrafenib je účinný u pacientov s melanómom a metastatickým postihnutím CNS. V multicentrickej štúdiu fázy II 172 pacientov s asymptomatickými metastázami v CNS bolo liečených dabrafenibom. Pacienti boli rozdelení do skupín podľa typu mutácie BRAF a podľa toho, či absolvovali lokálnu liečbu metastáz v CNS. Z 139 pacientov na liečbu dabrafenibom odpovedalo 39 % bez predchádzajúcej lokálnej liečby na CNS a 31 % pacientov po predchádzajúcej lokálnej liečbe (9). Výsledky štúdie potvrdili, že je možné liečiť pacienta s asymptomatickými metastázami v CNS BRAF inhibítorom bez lokálnej liečby rádioterapiou, ale jednoznačný prínos tejto liečebnej stratégie v klinickej praxi pre pacienta so symptomatickým rozsiahlym ochorením a malým počtom asymptomatických metastáz v CNS musia potvrdiť výsledky ďalších štúdií.

Trametinib je MEK kinázový inhibítor, ktorý blokuje MAP kinázový signálnu dráhu na inom mieste ako vemurafenib alebo dabrafenib. Výsledky štúdie fázy II METRIC potvrdili, že trametinib v dávke 2 mg denne v porovnaní s chemoterapiou predlžuje prežívanie bez progresie (4,8 vs 1,5 mes) a zvyšuje liečebnú odpoveď pacientov s metastatickým melanómom s BRAF mutáciou, ktorí boli už liečení chemoterapiou alebo imunoterapiou. Šesť mesiacov preživalo 73 % pacientov liečených trametinibom a 55 % pacientov chemoterapiou. Pacienti liečení trame-

tinibom mali najčastejšie raš, diarrhoe, periférne edémy, hypertenziu, ale ani jeden nemal keratoakantóm alebo skvamocelulárny karcinóm (10). Trametinib je ďalšou alternatívou liečby pacientov s metastatickým melanómom s BRAF mutáciou.

Už sú k dispozícii predbežné údaje, že pacient s metastatickým melanómom, ktorý má NRAS mutáciu, môže profitovať z terapie MEK kinázovými inhibítormi (11).

Systémová chemoterapia

V súčasnosti cytostatická liečba nemá jednoznačné postavenie v liečbe pacientov s metastatickým melanómom. V klinickej praxi však máme rôzne skupiny pacientov. Sú to pacienti bez mutácie BRAF, ktorí nie sú vhodní na liečbu BRAF inhibítormi, ďalšími sú pacienti, ktorí nemôžu byť liečení ipilimumabom z rôznych dôvodov a časť pacientov má recidívu alebo progreduje po imunoterapii a/alebo cielenej liečbe. Do klinických štúdií nemôže byť zaradená časť pacientov, pretože nespĺňa kritériá. V súčasnosti sa používajú dakarbazín, temozolomid, platinové analógy, taxány, fotemustin alebo kombinácia liekov. Dakarbazín (DTIC) je považovaný za cytostatikum voľby v praxi, ako aj v klinických štúdiách. Kombinovaná chemoterapia paklitaxelom s karboplatinou alebo kombinácia cisplatiny, vindensinu a dakarbazínu je vhodná pre pacientov s agresívnym metastatickým ochorením, pretože zvyšuje pravdepodobnosť, že pacient môže dosiahnuť parciálnu remisiu alebo stabilizáciu ochorenia. Kombinovaná chemoterapia však nepredlžuje prežívanie pacientov v porovnaní s monoterapiou (11).

Výsledky štúdií fázy I/II naznačovali prínos nab-paklitaxelu v liečbe metastatického melanómu. Pohľad na jeho postavenie v liečbe sa zmenil po údajoch zo štúdie, ktorá porovnala nab-paklitaxel s dakarbazínom u pacientov s metastatickým melanómom. Pacienti neprežívali dlhšie, ak užívali nab-paklitaxel v porovnaní s pacientmi liečenými dakarbazínom, ale u pacientov, ktorí odpovedali na nab-paklitaxel, liečebná odpoveď trvala dlhšie (prežívanie bez progresie – PFS: 4,8 mes vs 2,5 mes).

Bevacizumab

Na otázku, či bevacizumab ovplyvní prežívanie pacientov s metastatickým maligným melanómom, mala odpovedať klinická štúdia fázy II BEAM. Pacienti boli rozdelení do dvoch skupín. Jedna skupina bola liečená kombináciou paklitaxel + karboplatina + bevacizumab (15 mg/kg à 3 týždne) a druhá kombináciou paklitaxel + karboplatina + placebo. Z celkového počtu 26 %

pacientov odpovedalo na kombinovanú liečbu bevacizumabom + chemoterapiou v porovnaní s 16 % pacientov liečených len chemoterapiou. Prežívanie pacientov bez progresie bolo dlhšie po pridaní bevacizumabu, ale rozdiel v celkovom prežívaní nebol štatisticky signifikantný (12 mes vs 9,2 mes) (12).

Kombinovaná liečba

Zvýšiť účinnosť liečby alebo predĺžiť rezistenciu na liečbu môže kombinácia liekov. Pacienti s metastatickým maligným melanómom s BRAF mutáciou po niekoľkomesačnej liečbe inhibítormi BRAF môžu byť na liečbu rezistentní. Jednou z možností, ako predĺžiť rezistenciu, je použiť kombináciu dabrafenibu a trametinib. Kombináciou týchto liekov možno zvýšiť účinnosť a predĺžiť trvanie liečebnej odpovede v porovnaní s dabrafenibom. V klinickej štúdií FII pacienti s metastatickým melanómom, ktorí užívali dabrafenib 150 mg + trametinib 2 mg denne, 76 % pacientov odpovedalo na liečbu, liečebná odpoveď trvala 10 mesiacov a 1 rok preživalo 71 % pacientov.

U pacientov s melanómom s mutovaným BRAF génom sa zdala vhodná kombinácia ipilimumabu a vemurafenibu. Avšak v roku 2013 boli publikované predbežné výsledky klinickej štúdie FI/II, ktoré upozornili na výskyt závažnej hepatotoxicity a dermatologickej toxicity kombinácie uvedených liekov, pre ktoré bolo potrebné redukovat' alebo ukončiť podávanie ipilimumabu (13). Účinok kombinácie ďalších liekov sú predmetom prebiehajúcich klinických štúdií.

Zdá sa, že možným liečebným postupom u pacienta s metastatickým melanómom s BRAF mutáciou je sekvenčná liečba BRAF inhibítora a ipilimumabu. Ascierto a kolektív autorov realizovali retrospektívnu analýzu svojich pacientov liečených vemurafenibom 960 mg alebo dabrafenibom 150 mg 2-krát denne a po progresii ochorenia ipilimumabom 3 mg/kg à 3 týždne celkovo 4 dávky alebo vice versa. Z 34 pacientov šesť pacientov dostalo iniciálne IPI a pri progresii ochorenia BRAF inhibítor. Dvadsaťosem pacientov, ktorí boli iniciálne liečení BRAF inhibítormi, dostalo pri progresii ochorenia ipilimumab. Z 28 pacientov u 43 % pacientov, ktorí boli liečení v druhej línii ipilimumabom, ochorenie rýchlo progredovalo, exitovali alebo nemohli ukončiť liečbu IPI. Medián prežívania tejto skupiny pacientov bol 5,7 mesiaca. Skupina pacientov, ktorá v druhej línii ukončila liečbu ipilimumabom, preživala 18,6 mesiaca. Pacienti s rýchlou progresiou ochorenia na sekvenčnej liečbe IPI mali tieto nepriaznivé prognostické faktory: zvýšenú hodnotu LDH, horší výkonostný stav (ECOG 1)

a metastázy v CNS. Autori upozorňujú na možné prognostické faktory, ktoré môžu pomôcť pri rozhodovaní o liečbe pacienta s metastatickým melanómom a mutáciou BRAF (14). Význam sekvenčnej liečebnej stratégie je predmetom ďalších klinických štúdií.

Záver

Manažment pacientov s metastatickým melanómom je náročný. Ipilimumab pre pacientov bez ohľadu na prítomnosť mutácie BRAF a vemurafenib pre pacientov s mutáciou BRAF génu, sú možno optimálnou liečbou metastatického melanómu v prvej línii. Stratégia liečby pacienta závisí od viacerých faktorov. Sú to mutačný stav BRAF génu alebo cKIT génu (15), rozsah choroby a lokality metastáz, symptómy ochorenia, jeho agresivita, výkonostný stav a komorbidita pacienta. Ipilimumab je vhodný pre pacienta s metastatickým melanómom bez ohľadu na mutačný stav BRAF génu, ale malým rozsahom a pomalou progresiou ochorenia. Vemurafenib je vhodný len pre skupinu pacientov s melanómom, ktorý má BRAF mutáciu. Nástup účinku lieku je rýchlejší, preto je vhodnejší pre pacienta so symptómami a veľkou náložou choroby. Pacient s melanómom bez mutácie BRAF, symptómami a veľkou náložou choroby by mal byť liečený v prvej línii chemoterapiou. Vďaka pokročilému výskumu a pokroku v liečbe pribúdajú klinické štúdie, do ktorých by sa mali zaradiť vhodní pacienti. V prípade, ak pacient nemôže byť liečený v klinickej štúdií alebo novými liekmi, môže dostať cytostatiká ako dakarbazín, temozolomid, taxány, fotemustin, platinový derivát alebo iné lieky a ich kombinácie. Niektoré centrá používajú v prvej línii u prísne selektovanej skupiny pacientov s metastatickým melanómom a malým rozsahom ochorenia vysokodávkovaný interleukín 2 (IL-2). Vďaka novým liečebným možnostiam pacienti prežívajú viac ako 11,2 mesiaca, bez progresie ochorenia môžu prežívať 7 – 10 mesiacov a 20 % – 30 % pacientov má šancu prežiť 3 roky. Európska medicínska agentúra (EMA) na podklade výsledkov z klinických štúdií schválila použitie vemurafenibu v prvej a druhej línii a použitie ipilimumabu v druhej línii liečby pokročilého metastatického melanómu (ESMO guidelines 2012).

Literatúra

1. Hodi FS, O Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 711–723.
2. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazin for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364: 2517–2526.

3. Ribas A, Kefford R, Marshall MA, et al. Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2013; 31: 616–622.
4. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2443–2454.
5. Aktins MB, Lotze MT, Dutcher JP, et al. High-dose recombinant Interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: Analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2105–2116.
6. Advanced melanoma: anti-CTLA-4 antibodies and other immune checkpoint strategies [on-line]. Dostupný z www.UpToDate.com.
7. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364: 2507–2516.
8. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med* 2012; 366: 707–714.
9. Long GS, Trefzer U, Davies MA, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu 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.
10. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. Improved survival with MEK inhibitor in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012; 367(2): 107–114.
11. Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2012; 23(Suppl.7): vii 86-vii 91.
12. Kim KB, Sosman JA, Fruehauf JP, et al. BEAM: a randomized phase II study evaluating the activity of bevacizumab in combination with carboplatin plus paclitaxel in patients with previously untreated advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2012; 30(1): 34–41.
13. Ribas A, Hodi FS, Callan M, et al. Hepatotoxicity with Combination of Vemurafenib and Ipilimumab. *N Engl J Med* 2013; 368: 1365–1366.
14. Ascierto PA, Simeone E, Giannarelli D, et al. Sequencing of BRAF inhibitors and ipilimumab in patients with metastatic melanoma: a possible algorithm for clinical use. *J Transl Med* 2012; 28(10):107.
15. Guo J, Si Lu, Kong Yan, et al. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-kit mutation or amplification. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2904–2909.

MUDr. Iveta Andrežalová Vočyanová

Klinika klinickej onkológie, NOÚ
Klenová 1, 822 10 Bratislava
iveta.andrezalova@nou.sk
