

Moderní trendy v léčbě pokročilého maligního melanomu

Radek Lakomý¹, Alexandr Poprach¹, Renata Koukalová², Jiří Šána³

¹Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno a Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

²Oddělení nukleární medicíny, Masarykův onkologický ústav, Brno

³CEITEC – Středoevropský technologický institut, Masarykova univerzita, Brno a Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Standardní léčba pokročilého maligního melanomu se v posledních letech zásadně změnila. Používaná chemoterapie a imunoterapie před rokem 2011 nebyla schopna významně prodloužit život našich pacientů. K pokroku dochází až díky cílené léčbě (BRAF a MEK inhibitory) a moderní imunoterapii (protilátky proti molekulám CTLA-4 a potenciálně PD-1/PD-L1). Kombinace cílených preparátů jsou intenzivně studovány, úkolem je oddálit nebo zabránit vývoji lékové rezistence a progresi onemocnění. Potřebujeme další molekulární cíle, zvláště u pacientů bez mutace BRAF. Nové znalosti týkající se optimálních lékových kombinací a sekvencí jsou důležité k překonání dnešních limitů léčby.

Klíčová slova: melanom, imunoterapie, cílená léčba.

Modern trends in the treatment of advanced malignant melanoma

The standard treatment of advanced malignant melanoma was radically changed. The available chemotherapy and immunotherapy have not been able to significantly prolong survival of our patients before 2011. The progress has been made with targeted therapy (BRAF and MEK inhibitors) and modern immunotherapy (antibody against CTLA-4 and potentially PD-1/PD-L1). Combinations of targeted drugs are being intensively studied to delay or prevent of resistance and tumor progression. New molecular targets are needed, particularly for patients without BRAF mutations. The evolving knowledge of optimal combinations and sequence of therapeutic agents is important to overcome limitations of current treatment.

Key words: melanoma, immunotherapy, targeted therapy.

Onkologie 2014; 8(2): 86–91

Úvod

Incidence maligního melanomu celosvětově dramaticky narůstá. V roce 2010 bylo v České republice hlášeno 2 058 nových případů melanomu, což je téměř 4× více než v roce 1980. Mortalita také roste, naštěstí díky osvětě a časné diagnostice pomalejším tempem (1). Společenská závažnost tohoto zhoubného onemocnění narůstá s jeho častějším výskytem v mladších věkových kategoriích a omezenými šancemi na trvalé vyléčení. Do roku 2011 jsme používali k léčbě pacientů s pokročilým melanomem jen chemoterapii založenou na dakarbazinu, cisplatině, vinblastinu, fotemustinu, případně kombinovanou s imunoterapií jako interferon alfa (IFN alfa) a interleukin 2 (IL-2) (2, 3). Výsledky naší léčby nebyly uspokojivé, ojedinělé léčebné odpovědi byly krátkodobé a často vykoupené významnými nežádoucími účinky. Na konci roku 2010 jsme mohli díky „expanded access“ programu našim pacientům nabídnout moderní imunoterapii s ipilimumabem a v roce 2011 specifický léčebný program s vemurafenibem. Na podzim 2013 pak přichází specifický léčebný program s kombinací dabrafenibu a trametinibu. Pohled na léčbu a prognózu pacientů s pokročilým melanomem se s příchá-

zejícími léky zásadně mění. Vzhledem k tématu práce se v textu dále věnujeme jen lékům, se kterými máme vlastní zkušenosti.

Moderní imunoterapie

Léčba založená na stimulaci protinádorové imunity je dnes považována za jednu z nejperspektivnějších cest v onkologii obecně. Kromě maligního melanomu výzkum v této oblasti slaví dílčí úspěchy i u nádorů ledvin, prostaty nebo plic. Moderní imunoterapie u pokročilého melanomu je dnes založena na monoklonální protilátce – ipilimumabu, namířené proti negativním regulačním molekulám na T lymfocytech – CTLA-4 (T lymphocyte-associated antigen-4) (4). Velmi perspektivní jsou protilátky proti další inhibiční molekule PD-1 (programmed cell death-1) na T lymfocytech – nivolumab a lambrolizumab nebo proti jejímu ligandu PD-L1 (programmed cell death ligand 1) na nádorových buňkách – MPDL3280A, zde zatím probíhají jen klinické studie 1. fáze (5, 6, 7, 8).

Ipilimumab (Yervoy)

Ipilimumab je IgG1 lidská monoklonální protilátka proti CTLA-4 receptoru na T lymfocytech. Bloádou této inhibiční molekuly můžeme násled-

ně očekávat zesílení vlastní protinádorové imunity, i když za cenu určitého rizika autoimunitních reakcí (dermatitida, kolitida, hepatitida, hypofysitida, thyreoiditida a další). Ipilimumab v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií (dakarbazin) dokázal signifikantně prodloužit celkové přežití (OS – overall survival) ve dvou randomizovaných klinických studiích 3. fáze, a to jak u předléčených, tak u nepředléčených pacientů s pokročilým melanomem (9, 10). Na ESMO 2013 v Amsterdamu byly prezentovány výsledky dlouhodobého přežití z 5letého sledování klinické studie 3. fáze u nepředléčených pacientů (ipilimumab 10 mg/kg + dakarbazin vs. dakarbazin). Dle této recentní analýzy se v rameni s ipilimumabem 5 let dožívá 18% pacientů, v rameni s samotným dakarbazinem pouze necelých 9%. Zajímavá jsou také data o 3letém přežití z metaanalýzy klinických studií 2. a 3. fází (1 861 pacientů, různé dávky, nejčastěji 3 mg/kg a 10 mg/kg) a expanded access programů (2 985 pacientů). Křivky přežití ukazují, že po 3 letech dochází k fázi plateau. Dle této nejnovější metaanalýzy s téměř 5 000 pacienty se 3leté přežití pohybuje kolem 21 %, což bylo v době samotné chemoterapie nebo její kombinací s IFN alfa a/nebo IL-2 nemožné (11). Díky ipilimumabu se, s určitou nadsázkou,

Obrázek 1. PET vyšetření před zahájením léčby s ipilimumabem



Obrázek 2. PET vyšetření, kompletní remise 15 měsíců od zahájení léčby s ipilimumabem



Obrázek 3. PET vyšetření, suspektní uzlinový relaps v levé axile 24 měsíců od zahájení léčby s ipilimumabem, histologicky bez malignity



začíná řada předních onkologů vyjadřovat o melanomu jako o chronickém onemocnění. Zda jde jen o dlouhodobý léčebný efekt, nebo se dokonce jedná o skupinu vyléčených pacientů, ukáže až čas. V budoucnu bude potřeba vyřešit řada otázek týkající se dávky (3 vs. 10 mg/kg), kombinací a sekvencí s další imunoterapií (nivolumab) a cílenou léčbou (BRAF inhibitory), uplatnění v adjuvanci u rizikových pacientů a další. Aktuálně s tímto cílem probíhá řada klinických studií, jejichž výsledky budou k dispozici v příštích letech.

Z vlastních zkušeností, především z expanded access programu a částečně i z léčby z veřejného zdravotního pojištění, lze souhlasit s publikovanými závěry. Nástup léčebného účinku je variabilní (obecně přichází v měsících po podání první dávky), taktéž další průběh onemocnění. Setkali jsme se s pacienty s rychlou klinickou odpovědí již v průběhu aplikace ipilimumabu, s dosažením kompletní remise, která trvá dodnes. Samozřejmě máme i pacienty, u nichž léčebný efekt nenastal. Někdy se může objevit po dosažení kompletní remise nový ložiskový nález, ne vždy však musí jít o relaps onemocnění (obrázek 1, 2, 3). Pokud je podezřelá ložiska chirurgicky přístupná nebo biopsovatelná, je vhodné možný relaps ověřit. Z možných nežádoucích účinků jsme nejčastěji pozorovali zvládnutelnou autoimunitní kolitidu a dermatitidu. Zásadní je řádná edukace pacienta a časné zahájení případné imunosupresivní léčby.

K dnešnímu datu je ipilimumab v EU schválen k léčbě pacientů s neresekabilním nebo pokročilým melanomem, zatím v dávce 3 mg/kg i.v. (4x, v intervalu 3 týdny). Od listopadu 2013 je možno léčbu v EU indikovat jak pro chemoterapií předléčené, tak nově i pro nepředléčené pacienty. V ČR od 1. 8. 2013 zatím platí indikační omezení úhrady z veřejného zdravotního pojištění (www.sukl.cz) jen pro předléčené pacienty.

Cílená léčba

Výzkum na genové a molekulární úrovni v posledních 10 letech umožnil vývoj nových léků, které dnes známe pod pojmem cílená léčba. Tyto léky se dnes již standardně používají u řady malignit – nádory ledvin, prsu, tlustého střeva, plic. Obecným principem této léčby je cílený zásah do patologicky aktivované signální dráhy, ať už na úrovni ligandu, receptoru nebo intracelulární transdukční kaskády. V případě maligního melanomu na sebe poutá velkou pozornost deregulace MAP kinázové dráhy a PI3K/mTOR dráhy. Výzkum u melanomu nejvíce postoupil v oblasti inhibitorů mutovaných proteinových kináz BRAF (vemurafenib, dabrafenib) a MEK (trametinib).

BRAF inhibitory

Vemurafenib (Zelboraf)

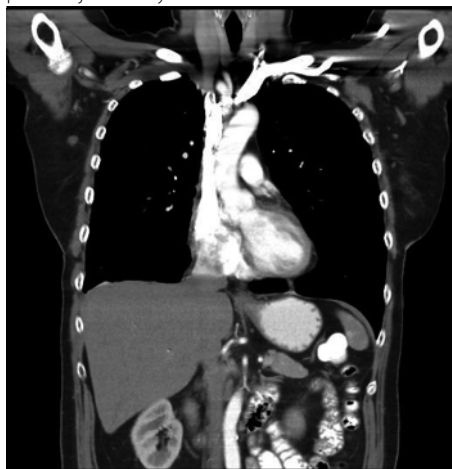
Vemurafenib je první selektivní inhibitor BRAF kinázy, která je důležitou součástí MAPK (mitogen-activated protein kinase) signální cesty. Mutovaná BRAF kináza (v 80–90 % mutace V600E, náhrada valinu kyselinou glutamovou na 600. aminokyselině; v 10–20 % mutace V600K, náhrada valinu lysinem) je příčinou trvalé aktivace nitrobněčné signální dráhy, což vede k nekontrolovanému množení nádorových buněk. Dnešní znalosti o vemurafenibu se opírají o data ze tří významných klinických studií (BRIM 1–3) a specifických léčebných programů. Výsledky z registračních studií (BRIM-2 a BRIM-3) potvrzují průběžná analýza otevřené multicentrické bezpečnostní studie (NCT01307397) s 3192 pacienty s metastatickým melanomem prezentovaná ve formě posteru na ASCO 2013. Dle této interim analýzy je čas bez progresu onemocnění 5,7 měsíce a medián celkového přežití 15,0 měsíců (k datu analýzy bylo léčeno ještě 27 % pacientů). Vemurafenib byl velmi dobře tolerován, častější nežádoucí příhody grade 3/4 se vyskytly u starší populace ≥ 75 let (12, 13, 14). Předností vemurafenibu je rychlý nástup účinku, časový interval do léčebné odpovědi se pohybuje kolem 6 týdnů (obrázek 4 a 5). Další výhodou je průnik přes hematoencefalickou bariéru, což je podstatné pro vysokou incidenci mozkových metastáz u maligního melanomu (až 75 % pacientů při autopsiích). Počet léčebných odpovědí u mozkových metastáz se při léčbě vemurafenibem pohybuje kolem 40 %, což je více než při samotné radioterapii (15). Významným problémem při léčbě BRAF inhibitory je riziko vzniku rezistence (medián 6–7 měsíců od započetí léčby), a to nejčastěji reaktivací MAPK signální dráhy nebo poruchami v jiných signálních kaskádách – zvýšená aktivita kinázy PDGFR-beta, IGF-1R/PI3K (16). Oddálení nebo zabránění vývoje rezistence k BRAF inhibitorům je dnes předmětem intenzivního výzkumu. Jednou z možných cest by mohla být kombinace s MEK inhibitory, případně s inhibitory PI3K/mTOR dráhy.

Vemurafenib byl v únoru 2012 v EU registrován pro 1. a další linii systémové léčby u pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s pozitivní mutací V600 genu BRAF. Úhrada v ČR z prostředků veřejného zdravotního pojištění byla schválena při splnění stanovených podmínek od 1. 7. 2013. V dnešní době lze léčbu vemurafenibem, podobně jako ipilimumabem indikovat v komplexních onkologických centrech v režimu VILP (vysoce inovativní léčivý přípravek).

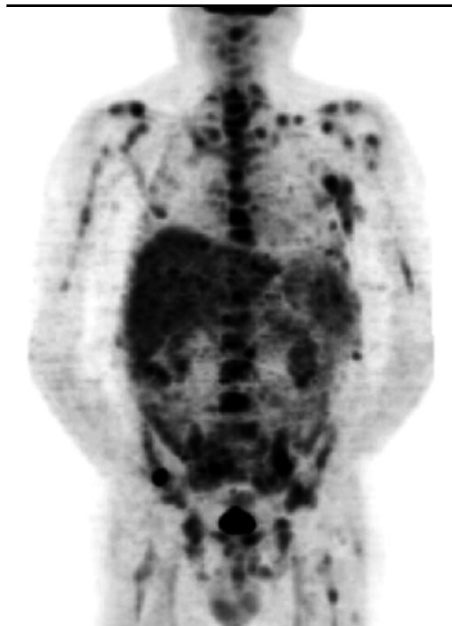
Obrázek 4. CT obraz pleurálních a mediastinálních metastáz, před zahájením léčby s vemurafenibem



Obrázek 5. CT obraz výrazné parciální remise pleurálních a mediastinálních metastáz, 2 měsíce po zahájení léčby s vemurafenibem



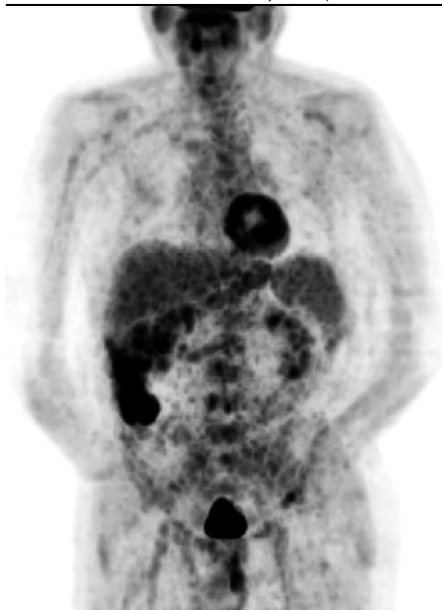
Obrázek 6. PET scan před léčbou dabrafenibem a trametinibem



Dabrafenib (Tafinlar)

Dabrafenib je další selektivní inhibitor BRAF V600. Dle registrační studie 3. fáze (BREAK-3) byl zaznamenán podobný počet léčebných odpovědí i medián času bez progresu onemocnění jako u vemurafenibu. Taktéž charakter nežádoucích

Obrázek 7. PET scan 2 měsíce od zahájení léčby s dabrafenibem a trametinibem, výrazná parciální remise



účinků byl podobný až na nižší četnost kožní fotosenzitivity a hepatotoxicity. Nově se však objevují teploty nejasné etiologie (17). Jeho výhodou je také průnik přes hematoencefalickou bariéru a potenciální efekt u mozkových metastáz (18).

Dabrafenib v monoterapii je od září 2013 registrován v EU pro léčbu pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s pozitivní mutací V600 genu BRAF. Úhrada v ČR zatím nebyla stanovena. Vlastní zkušenosti mimo klinické studie máme zatím jen ze specifického léčebného programu, ve kterém je dabrafenib používán v kombinaci s trametinibem, blíže se o této kombinaci zmíníme níže.

MEK inhibitory Trametinib (Mekinist)

Trametinib je reverzibilní selektivní inhibitor MEK 1 a 2 kinázy. Účinnost léku byla potvrzena ve studii 3. fáze (METRIC). Ve srovnání s BRAF inhibitory lze očekávat nižší počet léčebných odpovědí (kolem 20–25 %) a kratší medián času bez progresu nemoci (kolem 4–5 měsíců). Objevují se také nové nežádoucí účinky jako průjem, hypertenze, periferní otoky, chorioretinopatie (1 %) a reverzibilní pokles ejekční frakce levé komory (7 %) (19). Trametinib zatím nemá v EU registraci k léčbě pacientů s pokročilým melanomem.

Kombinace BRAF a MEK inhibitorů Dabrafenib (Tafinlar) + Trametinib (Mekinist)

Samotné podávání BRAF inhibitoru vede ve většině případů jen k dočasnému efektu. Dle klinických studií s vemurafenibem a dabrafenibem dochází během 6–7 měsíců k vývoji

rezistence na tyto léky. Kombinací BRAF a MEK inhibitoru můžeme dosáhnout oddálení vzniku rezistence a tím prodloužení účinnosti. Dnes máme k dispozici výsledky klinické studie fáze 2, dle které prokázala kombinace dabrafenibu 150 mg p.o. 2× denně a trametinibu 2 mg p.o. 1× denně vyšší účinnost než dabrafenib v monoterapii, četnost odpovědí byla 76 vs. 54 % a medián času bez progresu onemocnění 9,4 vs. 5,8 měsíce. Z nežádoucích účinků byl patrný nižší výskyt kožní toxicity (rash, hyperkeratóza, keratoakantomy, spinocelulární karcinomy kůže), hypertenze a průměru ve srovnání s monoterapií dabrafenibem nebo trametinibem. Na druhou stranu došlo k častějšímu výskytu teplot (až 70 % pacientů) (20).

Od podzimu 2013 máme dočasně možnost léčit naše pacienty touto kombinací v rámci specifického léčebného programu. Podobně jako u vemurafenibu v monoterapii, můžeme pozorovat v případě kombinace rychlý nástup účinku, a to již během prvního měsíce léčby (obrázek 6 a 7). Z nežádoucích účinků zatím nejčastěji řešíme problém teplot, a to antipyretiky, při nedostatečném efektu kortikoidy, případně redukcí dávky dabrafenibu. Vážnější kožní toxicitu jsme zatím nepozorovali, podobně jako oční komplikace. U jednoho pacienta jsme zaznamenali asymptomatický pokles ejekční frakce levé komory.

Závěr

Léčba pokročilého maligního melanomu se zásadně mění. Paliativní chemoterapie je nahrazována efektivnější imunoterapií a cílenou léčbou. V oblasti imunoterapie se standardní léčbou stává ipilimumab. Velké naděje jsou vkládány do anti-PD-1 protilátek jako nivolumab a lambrolizumab. Ze skupiny cílené léčby dnes můžeme použít inhibitor mutované BRAF kinázy – vemurafenib. V brzké době snad budeme mít k dispozici i dabrafenib a potenciálně účinnější kombinaci dabrafenib a MEK inhibitor – trametinib. Předmětem výzkumu jsou otázky týkající se kombinací a sekvencí stávajících léků. Cíle jsou dosažení lepší léčebné odpovědi, oddálení rezistence a minimalizace nežádoucích účinků léčby.

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

Literatura

1. Dusek L, Muzik J, Kubasek M, et al. Epidemiology of malignant tumours in the Czech Republic [online], [cit. 2014–1–28]. Masaryk University, 2005. Available from: <http://www.svod.cz>.
2. Serrone L, Zeuli M, Segal FM, et al. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res* 2000; 19: 21–34.
3. Eggermont AM, Kirkwood JM. Re-evaluating the role of dacarbazine in metastatic melanoma: what have learned in 30 years? *Eur J Cancer* 2004; 40: 1825–36.

4. Kirkwood JM, Tarhini AA, Panelli MC, et al. Next generation of immunotherapy for melanoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3445–3455.
5. Sznol M, Kluger HM, Hodi FS, et al. Survival and long-term follow-up of safety and response in patients (pts) with advanced melanoma (MEL) in a phase I trial of nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538). *J Clin Oncol* 2013; 31: 549 (suppl; abstr CRA9006).
6. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (Anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 2013; 369: 134–144.
7. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013; 369: 122–133.
8. Hamid O, Sosman JA, Lawrence DP, et al. Clinical activity, safety, and biomarkers of MPDL3280A, an engineered PD-L1 antibody in patients with locally advanced or metastatic melanoma (mM). *J Clin Oncol* 2013; 31: 550s (suppl; abstr 9010).
9. 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.
10. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364(26): 2517–2526.
11. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in metastatic or locally advanced, unresectable melanoma. Presented at: European Cancer Congress 2013 (ECCO-ESMO-ESTRO); September 27–October 1, 2013; [cit. 2014–1–28]. Amsterdam, The Netherlands. Abstract 24. Available from: <http://www.onclive.com/conference-coverage/ecco-esmo-2013/Pooled-Analysis-Reinforces-Long-Term-Survival-Benefit-With-Ipilimumab#sthash.ywMNHpeA.dpuf>
12. Ribas A, Kim KB, Schuchter LM, et al. BRIM-2: An open-label, multicenter phase II study of vemurafenib in previously treated patients with BRAF V600E mutation-positive metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2011; 29(Suppl 15): Abstract 8509.
13. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364(26): 25 Larkin JMG, Del Vecchio M, Ascierto PA, et al. Open-label, multicenter safety study of vemurafenib in patients with BRAF V600 mutation-positive metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2013; 31(suppl; abstr 9046).
15. Harding JJ, Catalanotti F, Yaqubie A, et al. Vemurafenib in patients with BRAF-mutant melanoma and brain metastases. *J Clin Oncol* 2013; 31(suppl; abstr 9060).
16. Heneberg P. Advances in clinical treatment of malignant melanoma: B-Raf kinase inhibition. *Klin Onkol* 2011; 24(4): 256–264.
17. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380(9839): 358–365.
18. Long GV, 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 study. *Lancet Oncol* 2012; 13(11): 1087–1095.
19. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. METRIC Study Group. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012; 367(2): 107–114.
20. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 2012; 367(18): 1694–1703.

Článek přijat redakcí: 10. 3. 2014

Článek přijat k publikaci: 10. 4. 2014

MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.

Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7, 656 53 Brno

lakomy@mou.cz
