

Současné možnosti léčby pokročilého a metastatického maligního melanomu

Radek Lakomý¹, Alexandr Poprach¹, Renata Koukalová²

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

²Oddělení nukleární medicíny, Masarykova univerzita v Brně, Lékařská fakulta a Masarykův onkologický ústav

Maligní melanom je nejagresivnější kožní nádor. Incidence tohoto onemocnění roste rychleji než u jiných malignit a stále více postihuje mladé lidi. Standardní léčba založená na chemoterapii nebo biochemoterapii nedokázala prodloužit přežití. Pokroky v oblasti imunologie a molekulární biologie u melanomu umožnily objevení nových potenciálních cílů a pomohly tak k vývoji nových léků. Ipilimumab (anti-CTLA-4 protilátka) a vemurafenib (selektivní BRAF inhibitor) dokázaly v randomizovaných studiích ve srovnání s chemoterapií prodloužit celkové přežití. Tyto léky se brzy stanou novým standardem v léčbě pacientů s pokročilým melanomem. K dalším velmi nadějným preparátům z oblasti cílené léčby patří dabrafenib (selektivní BRAF inhibitor) a trametinib (MEK inhibitor).

KLÍČOVÁ SLOVA: melanom, imunoterapie, cílená léčba.

Current therapy of advanced metastatic malignant melanoma

Malignant melanoma is the most aggressive type of skin cancer. The incidence of melanoma is increasing faster than most other cancers and affects a high proportion of younger adults. The standard treatment with chemotherapy or biochemotherapy has not been able to significantly improve survival. The recent advances in immunology and molecular biology of melanoma have discovered several potential therapeutic targets and helped to develop new promising drugs. Ipilimumab (anti-CTLA-4 antibody) and vemurafenib (the selective BRAF inhibitor) have demonstrated improved overall survival compared with chemotherapy in randomized trials. These agents will soon represent new standard of treatment in patients with advanced melanoma. Dabrafenib (the selective BRAF inhibitor) and trametinib (the MEK inhibitor) are another very promising targeted drugs.

Key words: melanoma, immunotherapy, targeted therapy.

Onkologie 2013; 7(2): 65–68

Úvod

Incidence maligního melanomu celosvětově dramaticky narůstá. Za posledních 30 let v České republice stoupla téměř 5x, v roce 2010 bylo zachyceno 24 nových případů na 100 000 obyvatel. Problematický je stále častější výskyt u mladých lidí. Příčiny jsou pravděpodobně multifaktoriální, velkou roli zřejmě hraje změna životního stylu. Přibližně 80–85 % pacientů je dnes diagnostikováno s lokalizovaným onemocněním, 10–15 % s postižením regionálních lymfatických uzlin a cca 5 % se vzdálenými metastázami (1).

Prognóza pacientů s diseminovaným maligním melanomem je vážná. Medián přežití se pohybuje mezi 6–9 měsíci. Za posledních 30 let proběhlo mnoho randomizovaných klinických studií, ve kterých byla zkoušena různá cytostatika a jejich kombinace s imunoterapií (interleukin-2, interferon alfa, protinádorové vakcíny), bohužel bez zásadního ovlivnění přežití (2–4).

Moderní imunoterapie

Rozsáhlý výzkum v oblasti protinádorových vakcín, cytokinů (interferony, interleukiny) a adoptivních buněčných terapií (TIL – tumor infiltrující lymfocyty) zatím nepřinesl velký prů-

lom. Problémem je buďto nedostatečná účinnost, nebo v případě TIL technicky a finančně náročná příprava buněk. Větších úspěchů bylo nedávno dosaženo pomocí blokády tzv. negativních regulačních molekul: CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4) a PD-1 (programmed death-1) receptory na T lymfocytech nebo PD-L1 (programmed death-1 ligand) na nádorových buňkách. Vyřazení těchto molekul cílenými protilátkami (anti-CTLA-4, anti-PD-1, anti-PD-L1) může vést k vyšší aktivitě T lymfocytů a imunitního systému jako celku (5). Tato aktivita je na jednu stranu výhodná, potencuje protinádorovou imunitu, na druhou stranu riziková, protože je spojena s vyšší četností autoimunitních nežádoucích účinků (dermatitida, kolitida, hepatitida, tyreoiditida, hypofysitida a další). První významnější protilátkou proti CTLA-4 receptorům zkoušenou až v randomizované klinické studii 3. fáze byl tremelimumab (IgG2 protilátka). Bohužel tato studie byla předčasně ukončena, dle interim analýzy nebylo prokázáno prodloužení celkového přežití ve srovnání s chemoterapií (dabrafenib nebo temozolomid). Pozitivní průlom nastal až v případě další anti-CTLA-4 protilátky, ipilimumabu.

Ipilimumab (Yervoy)

Ipilimumab je IgG1 lidská monoklonální protilátka proti CTLA-4 receptoru. V klinických studiích 2. fáze byl ipilimumab zkoušen v různých léčebných schématech (monoterapie, kombinace s vakcínami nebo chemoterapií) a v různých dávkách (0,3 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg). Pravděpodobnost dvouletého přežití při použití ipilimumabu v 1. linii léčby byla > 50 %, v případě použití ve 2. linii > 30 % (6). Tyto výsledky pak byly potvrzeny ve dvou randomizovaných klinických studiích 3. fáze u pokročilého melanomu, a to jak u chemoterapií předléčených pacientů (dávka 3 mg/kg), tak u nepředléčených pacientů (dávka 10 mg/kg). V obou studiích bylo prokázáno statisticky významné prodloužení celkového přežití, delší trvání léčebné odpovědi a především vyšší procento dlouhodobě žijících pacientů (7, 8). Naše zkušenosti s léčbou jsou na obrázku 1–3.

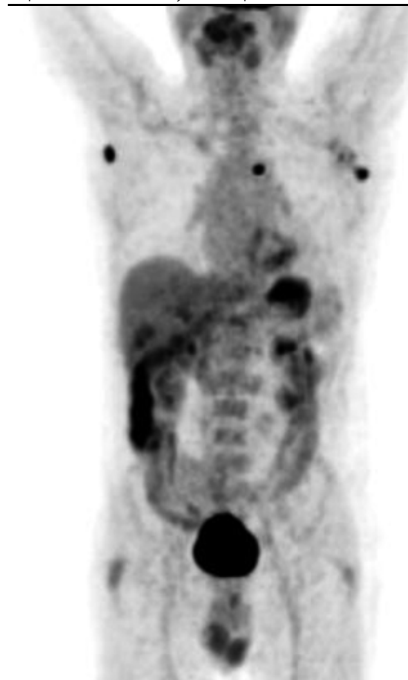
Zkušenosti z klinických studií (ipilimumab)

- četnost léčebných odpovědí u ipilimumabu v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií se pohybuje mezi 10–15 %, stabilizace onemocnění dalších 15–20 %,
- nástup účinku léčby je relativně pomalý, aktivace imunitního systému trvá řádo-

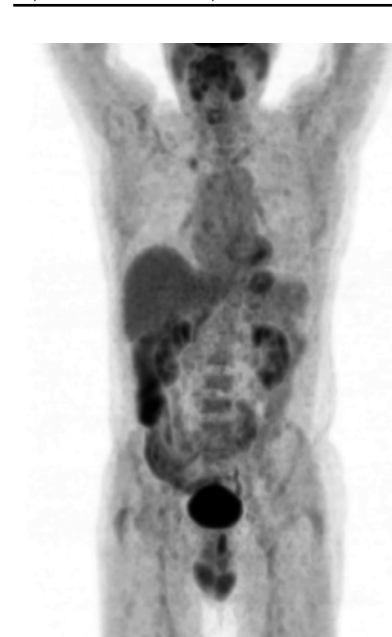
Obrázek 1. PET scan před zahájením léčby s ipilimumabem



Obrázek 2. PET scan 12 týdnů po zahájení léčby s ipilimumabem, výrazná parciální remise



Obrázek 3. PET scan 62 týdnů po zahájení léčby s ipilimumabem, kompletní remise



- vě týdny až měsíce (plný léčebný efekt často za více jak 3 měsíce),
- i přes relativně mírné prodloužení mediánu času bez progresu onemocnění – PFS (cca 3 měsíce) a mediánu celkového přežití – OS (10–11 měsíců) je efekt léčby ve srovnání s chemoterapií často dlouhodobý, což se promítá do vyššího procenta dlouhodobě žijících pacientů (až 20%), fázi plateau na křivce přežití pacientů vidíme po 2–3 letech od započetí léčby,
- byla potvrzena účinnost i u mozkových metastáz. Větší benefit léčby lze očekávat v případě malých stabilizovaných metastáz, bez nutnosti kortikoterapie (9),
- na rozdíl od pacientů léčených chemoterapií se mohou přechodně objevovat nové léze, které později regredují. Tato skutečnost byla impulsem pro vytvoření nových kritérií k hodnocení léčebné odpovědi – irRC (immune-related response criteria), která již připouští možnost nových lézí, aniž by šlo o progresi onemocnění. Zásadní je podle irRC celková měřitelná nádorová masa včetně nových lézí a její změny ve srovnání se vstupní hodnotou (10),
- pozor na jiný charakter nežádoucích účinků (autoimunitně podmíněných) a jejich léčbu. Je nutné respektovat vydaná doporučení, abychom pacienta zbytečně nevystavili riziku úmrtí např. na střevní perforaci jako důsledek těžké autoimunitní kolitidy,
- v případě ipilimumabu zatím nebyl objeven jasný prediktor léčebné odpovědi (nevýho-

da bránící indikaci léčby pro cílenou skupinu pacientů). U anti-PD-L1 protilátek bude pravděpodobným prediktorem samotný PD-L1 na nádorových buňkách (11).

Cílená léčba

Klinický výzkum procesů kancerogeneze na genové a molekulární úrovni umožnil vývoj nových léků, které dnes známe pod pojmem cílená léčba. Dnes se do této oblasti řadí především tzv. malé molekuly (nejčastěji tyrozinkinázové inhibitory). Obecným principem cílené léčby je zásah do konkrétní patologicky aktivované signální dráhy, která je příčinou maligního chování takto postižené buňky. Nejvíce jsou dnes prozkoumané inhibitory mutovaných proteinových kináz BRAF a MEK. Předmětem zájmu jsou také c-KIT, PI3K, Akt, HSP90 inhibitory a další. V případě BRAF inhibitorů (vemurafenib, dabrafenib) se dnes nejvíce diskutuje o dvou problémech. Prvním je vznik keratoakantomů a spinocelulárních karcinomů kůže, jejichž výskyt se pohybuje od 6–31% dle různých studií. Objevují se nejčastěji během prvních 8 týdnů léčby (12–15). Dalším je vývoj rezistence na tyto preparáty, nejčastěji reaktivací MAPK signální dráhy nebo poruchami v jiných signálních kaskádách – PI3K/Akt (zvýšená aktivita kinázy PDGFR-beta nebo IGF-1R) (16, 17). Řešením těchto problémů bude pravděpodobně kombinace BRAF a MEK inhibitoru (např. trametinib). Dle výsledků z recentních studií lze při této kombinaci očekávat vyšší účinnost, oddálení vzniku rezistence a snížení výskytu proliferujících kožních lézí (18).

Vemurafenib (Zelboraf)

Prvním úspěšným preparátem z oblasti cílené léčby u diseminovaného maligního melanomu je vemurafenib (PLX4032). Jedná se o inhibitor BRAF kinázy, která je důležitou součástí RAS-RAF-MEK-ERK nebo také MAPK (mitogen-activated protein kinase) signální cesty. Jeho inhibiční efekt se projeví jen u mutované formy BRAF (v 75–90% mutace V600E, substituce valinu kyselinou glutamovou na 600. aminokyselině; v 10–25% mutace V600K, náhrada valinu lysinem). Jednou z prvních studií, ve které se podával vemurafenib pacientům s maligním melanomem, byla multicentrická studie 1. fáze (BRIM-1). Četnost léčebných odpovědí (RR – response rate) byla 81% a medián celkového přežití pacientů byl 14,5 měsíce. Druhou větší studií zkoumající bezpečnost a účinnost vemurafenibu u pacientů s diseminovaným maligním melanomem byla studie 2. fáze (BRIM-2). I zde byla zjištěna vysoká četnost léčebných odpovědí (RR 52%) a prodloužení mediánu celkového přežití (OS – 15,9 měsíce) (13). Podobné výsledky zatím máme i z klinické studie 3. fáze (BRIM-3), porovnávající léčbu vemurafenibem versus dakarbazinem (14). Naše pozitivní zkušenosti s léčbou jsou na obrázku 4–5.

Zkušenosti z klinických studií (cílená léčba – BRAF a MEK inhibitory):

- četnost léčebných odpovědí u BRAF inhibitorů se pohybuje kolem 50–60%, u MEK inhibitorů kolem 20–25%, malé zastoupení kompletních remisí (3–5%),
- nástup účinku léčby je rychlý, medián času do odpovědi u vemurafenibu i dabrafenibu je cca 6 týdnů,

Obrázek 4. Kožní a uzlinové metastázy před započítím léčby s vemurafenibem**Obrázek 5.** Výrazná regrese metastáz po 1 měsíci léčby s vemurafenibem**Obrázek 6.** Kompletní remise metastáz po 13 měsících léčby s vemurafenibem

- efekt léčby je pravděpodobně dočasný (medián PFS u BRAF inhibitorů kolem 6 měsíců, u MEK inhibitorů kolem 4 měsíců),
- byla potvrzena účinnost i u mozkových metastáz, četnost odpovědí u BRAF V600E je 30–40%, u BRAF V600K 10–20% (19),
- jiný charakter nežádoucích účinků. U BRAF inhibitorů dominují kožní NÚL – hyperkeratóza, papilomatóza, spinocelulární karcinomy (nejvíce během prvních 8 týdnů léčby), fotosenzitivita, bolesti hlavy, kloubů, únava. U vemurafenibu je častější kožní toxicita (včetně fotosenzitivity) a hepatotoxicita, u dabrafenibu teploty reagující na kortiko-

steroidy. U MEK inhibitorů převažují průjemy, periferní edémy, rash, únava, hypertenze, chorioretinopatie, možný lehký pokles EF LK (7%) (20),

- potenciální výhoda kombinace BRAF a MEK inhibitorů (vyšší účinnost, oddálení vzniku rezistence a snížení výskytu proliferujících kožních lézí ve srovnání se samotným BRAF inhibitorem), nevýhoda – častější teploty při kombinaci dabrafenibu a trametinibu (18),
- přítomná mutace BRAF V600 – zatím jediný prediktor léčebné odpovědi (cílená léčba), vyšší senzitivita na cílenou léčbu u mutace BRAF V600E než BRAF V600K.

Strategie léčby u pacientů s pokročilým maligním melanomem

Bez ohledu na stanovenou úhradu je mezi onkology široce diskutován možný léčebný algoritmus se zapojením moderní imunoterapie a cílené léčby. Většina onkologů se dnes kloní k názoru, že před léčbou bychom měli znát minimálně stav mutace BRAF V600. U cílené léčby víme, že nástup účinku je relativně rychlý (cca týdny) a je tudíž vhodná, za podmínky přítomné mutace, k primární léčbě pacientů s pokročilým nádorem, vysokou hladinou laktát dehydrogenázy a symptomech onemocnění. Nevýhodou cílené léčby je její dočasná účinnost a častý vznik rezistence (nejčastěji reaktivace MAPK signální dráhy). Od imunoterapie typu ipilimumabu lze očekávat plný léčebný efekt až po několika měsících. Proto

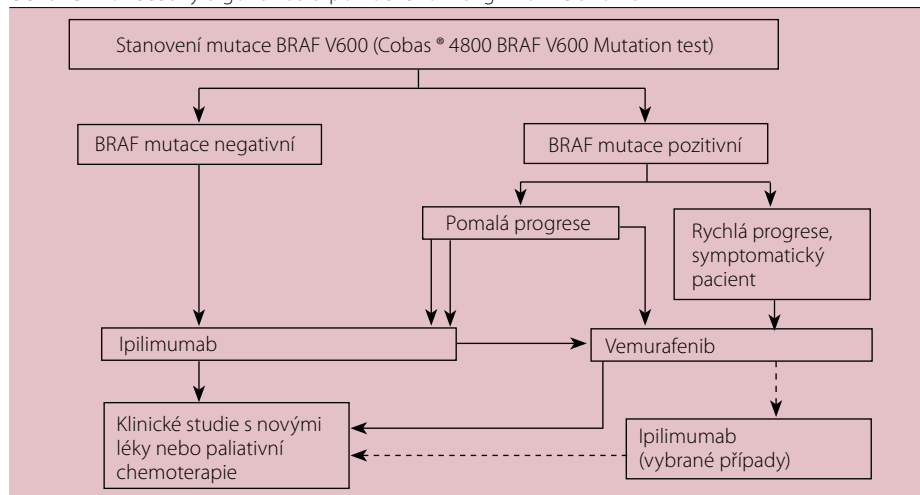
je vhodná pro pacienty s méně agresivním onemocněním a nepříliš rozsáhlou nádorovou masou. Její výhodou může být v případě léčebné odpovědi její dlouhodobé trvání. Jeden z možných algoritmů léčby je uveden v obrázku 7 (21).

Aktuální možnosti použití ipilimumabu a vemurafenibu

Na základě výše uvedených klinických studií FDA i EMA schválila léčbu ipilimumabem v dávce 3 mg/kg až 3 týdny (4 aplikace) – FDA v 1. a další linii léčby pro pokročilý maligní melanom, EMA jen pro předléčené pacienty (ve 2. a další linii). Vemurafenib byl jak v případě FDA, tak i EMA schválen pro nepředléčené i předléčené pacienty s pokročilým melanomem, podmínkou je přítomnost mutace BRAF V600. Aktuálně v České republice u obou léků probíhají řízení ohledně stanovení úhrady z veřejného zdravotního pojištění. Do ukončení tohoto procesu lze zatím jako alternativu systémové léčby nabídnout pacientům omezeně účinnou paliativní chemoterapii. Ideálním řešením aktuální situace je samozřejmě léčba v rámci klinické studie.

Závěr

Prognóza pacientů s pokročilým melanomem je i přes medicínský pokrok stále velmi vážná. Dosud standardní léčba cytostatiky není dostatečně efektivní a bude v blízké budoucnosti nahrazena novými léky z oblasti moderní imunoterapie a cílené léčby. U moderní imunoterapie má zatím nejslibnější výsledky protilátka proti

Obrázek 7. Léčebný algoritmus u pokročilého maligního melanomu

CTLA-4 receptoru (ipilimumab), velké naděje jsou vkládány do protilátky proti PD-1 receptoru (nivolumab) a anti-PD-L1 protilátek. Ze skupiny cílených preparátů se zatím ukazují jako nejvíce perspektivní selektivní BRAF inhibitory (vemurafenib, dabrafenib) a MEK inhibitor trametinib. Zajímavých výsledků dosahují kombinace BRAF a MEK inhibitorů. Moderní léčba s sebou přináší specifika léčebných odpovědí a také nové typy vedlejších účinků. I přes velmi slibné výsledky z velkých klinických studií zůstává řada nezodpovězených otázek a stále platí, že diseminovaný maligní melanom je v převážné většině případů nevyлéčitelné onemocnění.

Literatura

1. Dusek L, Muzik J, Kubasek M, et al. Epidemiology of malignant tumours in the Czech Republic [online]. Masaryk University, 2005. Available from: <http://www.svod.cz>.
2. Korn EL, Liu PY, Lee SJ, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 527–534.

3. 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.
4. Eggermont AM, Kirkwood JM. Re-evaluating the role of dacarbazine in metastatic melanoma: what have learned in 30 years? *Eur J Cancer* 2004; 40: 1825–1836.
5. Kirkwood JM, Tahrini AA, Panelli MC, et al. Next generation of immunotherapy for melanoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3445–3455.
6. O'Day SJ, Maio M, Chiarion-Sileni V, et al. Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with previously treated, advanced melanoma: a multicenter single-arm phase II study. *Ann Oncol* 2010; 21: 1712–1727.
7. 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.
8. 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.
9. Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(5): 459–465.
10. Kleiner P, Šťastný M. Posuzování léčebné odpovědi u zhoubných nádorů a potřeba úpravy kritérií pro hodnocení účinnosti imunoterapie. *Remedia* 2010; 20: 332–336.
11. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(26): 2455–2465.

12. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363(9): 809–819.
13. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib (BRIM2). *N Engl J Med* 2012; 366(8): 707–714.
14. 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): 2507–2516.
15. 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.
16. Johannessen CM, Boehm JS, Kim SY, et al. COT drives resistance to RAF inhibition through MAP kinase pathway reactivation. *Nature* 2010; 468(7326): 968–972.
17. Honeberg P. Advances in clinical treatment of malignant melanoma: B-Raf kinase inhibition. *Klin Onkol* 2011; 24(4): 256–264.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Wolchok J. How recent advances in immunotherapy are changing the standard of care for patients with metastatic melanoma. *Ann Oncol* 2012; 23(Suppl. 8): viii15–viii21.

Článek přijat redakcí: 1. 3. 2013
Článek přijat k publikaci: 27. 3. 2013

MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7, 656 53 Brno
lakomy@mou.cz

