

Správy z podujatia ASCO Chicago 2015

V termíne 29. mája 2015 – 2. júna 2015 sa konal každoročný kongres American Society of Clinical Oncology za účasti viac než 40 000 onkológov zo 125 krajín sveta. Boli prezentované práce centier zaoberajúcich sa problematikou onkologických ochorení a najnovšie poznatky v liečbe malígnych nádorov. Odznali výsledky klinických štúdií a ich dosah na možné uplatnenie v klinickej praxi, možnosti uvedenia nových experimentálnych liekov a ich kombinácie do praxe s prezentáciou nových inovatívnych liekov a liečebných postupov. Stále sa prehlbujujúce poznatky zložitého a komplexného správania nádorových ochorení sa v súčasnosti premietajú do vývoja a zavádzania účinnějších a cielenejších protinádorových liekov použiteľných pri väčšine nádorov. Investície do výskumu v onkológii v poslednej dekáde viedli k zásadným pokrokom v liečbe nádorových ochorení. Pokrokom je personalizácia v onkológii. Je to smer usilujúci sa o maximálne prispôsobenie genetickému profilu nádorov u jednotlivých pacientov, teda o „liečbu na mieru“. S možnosťou využitia cielenej liečby sa odhaľujú nové genetické faktory, vďaka ktorým by mohli mať pacienti s nádorovým ochorením väčší prospech z liečby.

Dermatol. prax, 2015, 9(2): 72–73

Malígný melanóm

MUDr. Eleonóra Pihúriková

Liečba pokročilých štádií malígneho melanómu sa v posledných rokoch dostáva do popredia dermatoonkologického záujmu. V poslednej dekáde v liečbe melanómu prebehla revolúcia efektívnych molekulových a imunologických targetov. Dnes máme k dispozícii nové terapeutické modalítity: cieľnú liečbu a imunoterapiu.

Cieľná liečba pomocou inhibície pôsobí priamo na mutovanú oblasť za predpokladu mutácie BRAF 600 a MEK.

Imunoterapia prežíva svoju renesanciu, pretože boli definované kontrolné body imunitnej reakcie (imunitné checkpoints), ktoré sa stali cieľom monoklonálnych protilátok umožňujúcich špecifické ovplyvnenie protinádorovej odpovede. Ide hlavne o protilátku antiCTLA-4 (ipilimumab), ktorá je namierená proti inhibičnému receptoru exprimovanému na T bunkách a anti PD-1 protilátku (nivolumab, pembrolizumab), ktoré sú namierené proti PD-1 receptoru exprimovanému na aktivovaných T a B bunkách. Imunoterapia umožňuje zvýšenú aktivitu imunitného systému inhibíciou receptora CTLA-4 zničiť nádorové bunky. Cieľom imunoterapie

je z akútneho ochorenia priviesť ochorenie do kontrolovaného chronického štádia a navodiť dlhodobú remisiu ochorenia.

Z cieľnej liečby a ich kombinácie na ASCO 2015 sa venovala pozornosť výsledkom štúdie fázy III coBRIM s pridaním MEK inhibítora cobimetinibu k BRAF 600 inhibítoru vemurafenibu (1). Pridanie cobimetinibu k vemurafenibu malo za následok klinicky relevantný a štatisticky signifikantný benefit po 7,3-mesačnom sledovaní. Primárnym cieľom štúdie bol čas do progresie (PFS), sekundárnym cieľom celkové prežítie (OS), objektívna odpoveď (ORR), bezpečnosť a kvalita života. Aktualizácia analýzy po dlhšom sledovaní (14,2 mesiaca) na zhodnotenie času do progresie (PFS) prebehla rok po zaradení posledného pacienta 16. januára 2015. Medián času do progresie pri dlhšom sledovaní prináša klinický benefit – pri 14,2-mesačnom sledovaní bol 12,25 mesiaca pre kombináciu cobimetinib + vemurafenib a 7,2 mesiaca pre placebo + vemurafenib. Objektívna odpoveď (ORR) 69,6 % pre cobimetinib + vemurafenib vs. 50 % pre placebo + vemurafenib. Pacienti boli testovaní na koexistenciu iných mutácií a 11 % pacientov malo koexistenciu mutácie RAS, RAF alebo RTK. Prítomnosť mutácie však neovplyvnila čas do progresie (PFS) alebo objektívnu odpoveď (ORR).

Sledovanie pacientov v štúdií coBRIM pokračuje a záverečné analýzy celkového prežítia sa očakávajú koncom roka 2015.

Na ASCO 2015 boli publikované aj výsledky analýzy 2-ročného sledovania pacientov zo štúdie fázy III COMBI-d, kde sa porovnávalo podávanie ďalšieho BRAF 600 inhibítora dabrafenibu + MEK inhibítora trametinibu u pacientov s BRAF 600 pozitívnou mutáciou ako I.-líniová liečba pri neresekabilnom malígnom melanóme štádia IIIc/IV bez prítomnosti mozgových metastáz (2). Dvojročné celkové prežítie (OS) bolo v prospech kombinovanej terapie – 51 % pre kombinovanú liečbu dabrafenib + trametinib vs. 42 % pre dabrafenib. Medián celkového prežítia (OS) je 25,1 mesiaca v prípade kombinovanej liečby vs. 18,7 mesiaca v prípade monoterapie dabrafenibom. Medián času do progresie (PFS) je taktiež v prospech kombinovanej liečby – 11,0 mesiacov vs. 8,8 mesiaca. Primárnym cieľom štúdie COMBI-d bol čas do progresie (PFS), sekundárnym cieľom celkové prežítie (OS), objektívna odpoveď (ORR), trvanie odpovede, bezpečnosť. Kombinovaná liečba v 17-mesačnom sledovaní neprináša nové neočakávané vedľajšie účinky.

Publikovaným prevratom v imunoterapii pokročilého malígneho melanómu (ASCO daily

news 31. 5. 2015) sa stáva efektívna kombinácia ipilimumabu a nivolumabu s významným predĺžením času do progresie ochorenia u pacientov s pokročilým melanómom v porovnaní s ipilimumabom v monoterapii. Podľa štúdie fázy III liečba s nivolumabom v monoterapii vychádza takisto lepšie než samostatný ipilimumab. Negatívom sú extrémne vysoké náklady na túto liečbu. Autori predstavili výsledky štúdie CheckMate 067 (3). V štúdiu boli dva imunoterapeutické prístupy: nivolumab – PD-1 checkpoint inhibítor a ipilimumab, CTLA-4 checkpoint inhibítor. Oba lieky v monoterapii priniesli zlepšenie v celkovom prežívaní (OS) a štúdie preukázali v kombinovanej liečbe aj synergický efekt. Do štúdie bolo zahrnutých 945 pacientov s pokročilým melanómom, ktorí boli náhodne rozdelení do jedného z troch ramien: 1 mg/kg nivolumab + 3 mg/kg ipilimumab každé tri týždne po dobu štyroch dávok a následne 3 mg/kg nivolumab každé dva týždne (314 pacientov); 3 mg/kg nivolumab raz za dva týždne a ipilimumab-placebo (316 pacientov); alebo 3mg/kg ipilimumab za tri týždne, štyri dávky plus nivolumab – placebo (315 pacientov). Primárnym cieľom bol čas do progresie (PFS) a celkové prežívanie (OS). Údaje o celkovom prežívaní zatiaľ nie sú k dispozícii. Medián času do progresie (PFS) v skupine liečenej kombinovanou terapiou bol 11,5 mesiaca v porovnaní s 6,9 mesiaca s nivolumab monoterapiou a 2,9 mesiaca v skupine

ipilimumab v monoterapii. U pacientov s expresiou PD-L1 nad 5 % medián času do progresie (PFS) bol podobný ako v kombinovanej liečbe (14,0 mesiacov) a nivolumab v monoterapii (14,0 mesiacov), zatiaľ čo PFS pre ipilimumab v monoterapii bolo 3,9 mesiaca. Naproti tomu u pacientov s hladinou expresie PD-L1 pod 5 % s kombináciou liekov mal za následok priemerný čas do progresie 11,2 mesiaca oproti 5,3 mesiaca pre nivolumab monoterapiu a 2,8 mesiaca pre ipilimumab monoterapiu. Počet odpovedí bol lepší pri kombinovanej terapii, mieru objektívnej odpovede 61 % vrátane 22 % kompletnej remisie (CR) u tejto podskupiny pacientov. G3-4 nežiaduce účinky boli častejšie pri kombinovanej terapii, vyskytujúce sa u 55,0 % pacientov v porovnaní s 27,3 % pacientov, ktorí dostali monoterapiu ipilimumabom a 16,3 % pacientov, ktorí dostávali nivolumab. Vo väčšine prípadov (67,5 %) naďalej trvá odpoveď, k 50 % z týchto odpovedí došlo po ukončení liečby.

Počas diskusií na kongrese bola táto liečebná modalita nazvaná ako „prelom“ v liečbe melanómu. S prihliadnutím na tieto výsledky a výsledky predchádzajúcej štúdie porovnávajúcej pembrolizumab a ipilimumab odznelo, že nivolumab v monoterapii a v kombinácii s ipilimumabom sú spolu s pembrolizumabom považované za nové štandardy v liečbe pokročilého melanómu. Hoci účinnosť týchto režimov je jasná, otázna je ich hodnota z hľadiska nákladov (nivolumab 28,78

dolára a ipilimumab 157,46 dolára za mg). Cena v jednej diskusii bola vyčíslená ako 4 000-krát vyššia ako cena zlata.

Pokročilý a diseminovaný malígny melanóm ostáva naďalej veľkou terapeutickou výzvou s predpokladom dlhšieho celkového prežitia, predĺženia času do progresie, ale vzhľadom na vývoj efektívnych liekov s výrazným nárastom liečebných nákladov. Pokroky v pochopení molekulárnych dráh, ktoré podporujú tumorigénu a interakcie medzi bunkami melanómu a imunitným systémom, viedli k registrácii niekoľkých nových cielených liekov a imunoterapeutických stratégií, ktoré sa používajú v liečbe pokročilého ochorenia. Budúcnosť liečby očakávame v kombinácii imunoterapie, zavedení nových smerov v imunoonkológii a takisto od pozitívnych výsledkov v kombinovanej liečbe prebiehajúcich štúdií u podskupiny BRAF 600 mutovaných pacientov a pridaním MEK inhibítora, ako aj v novom prístupe v imunoterapii v onkolytických vírusoch, ktoré pomáhajú indukovať nádorovo špecifickú imunitnú odpoveď.

Literatúra

1. Larkin JMG et al. ASCO 2015, abstrakt 9006
2. Long VG et al. ASCO 2015, abstract 102
3. Wolchok JD et al. ASCO 2015, abstract LBA1

Článok je prevzatý z
Onkológia (Bratisl.), 2015; roč. 10(4): 256–260