

Stručný prehľad farmakoterapie metastatického melanómu

MUDr. Slavomír Urbanček, PhD.

Dermatovenerologická klinika SZU a FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

Detailnejšie poznanie procesov karcinogenézy v procese patogenézy melanómu umožnilo vývoj nových liekov posúvajúcich účinnosť liečby na signifikantne vyššiu úroveň. Moderné molekuly indikované na liečbu metastatického melanómu možno rozdeliť na tri skupiny: inhibítory intracelulárnych signálnych dráh, imunoterapeutiká a onkolytickú terapiu. Autor prezentuje prehľad účinnosti a bezpečnosti aktuálne registrovaných liekov (BRAF a MeK inhibítory, antagonisty CTLA-4 a PD-1, onkolytická terapia) v monoterapii aj v kombinácii. Poukazuje na úskalia nových liečebných postupov, akými sú toxicita a indukcia rezistencie.

Kľúčové slová: melanóm, ipilimumab, vemurafenib, dabrafenib, trametinib, cobimetinib, pembrolizumab, nivolumab, talimogen laherparepvec

Review of of pharmacotherapy of metastatic melanoma

More detailed knowledge of carcinogenesis process in the pathogenesis of melanoma facilitated the development of new drugs, moving the treatment efficacy at significantly higher level. Modern molecules approved for the treatment of melanoma can be divided to three groups: inhibitors of intracellular signaling pathways, immunotherapeutics and oncolytic therapy. Author present the summary of efficacy and safety of currently approved drugs (BRAF and MEK inhibitors, CTLA-4 antagonists and PD-1 antagonists, oncolytic therapy) in monotherapy and in combination. Obstacles of new remedies, as toxicity and induction of drug resistance are discussed.

Key words: melanoma, ipilimumab, vemurafenib, dabrafenib, trametinib, cobimetinib, pembrolizumab, nivolumab, talimogen laherparepvec

Úvod

Liečba melanómu patrila donedávna k neoptimistickým kapitolám medicíny. Celosvetovou akceptovanou štandardnou liečbou bol dakarbazín, ktorý v ostatných rokoch tvoril porovnávacie rameno a základ na porovnanie v štúdiách pre cieľnú liečbu. Celkové prežítie na chemoterapii bolo 4,7 – 11 mesiacov (medián 8,5 mesiaca, liečebná odpoveď bežne používaných monoterapií bola 13 – 20 %, kombinovaná chemoterapia mala síce vyššie liečebné odpovede, ale bez benefitu na celkové prežítie) (1, 2).

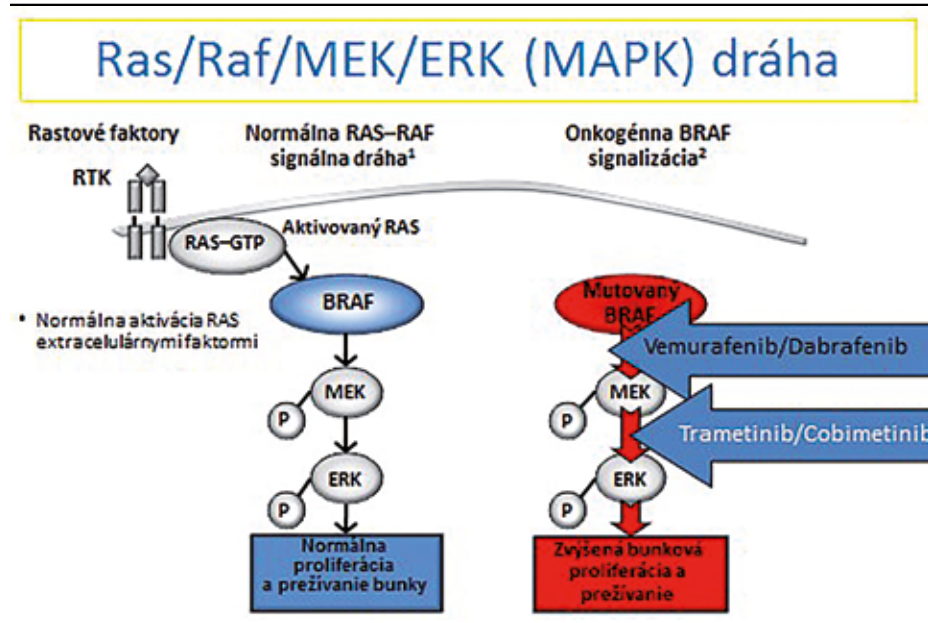
Pokroky

Výskum v ostatných rokoch identifikoval genetické zmeny umožňujúce stratifikáciu melanómov do viacerých skupín. Najčastejšími genetickými mutáciami sú BRAF a NRAS, vzácnejšími NF1, KIT, a RAC1 (1). Súčasnú liečebnú postupov možno rozdeliť do troch základných skupín: cieľnú terapiu, imunoterapiu a onkolytickú terapiu. V rokoch 2011 – 2015 bolo v EÚ registrovaných 8 nových molekúl používaných v monoterapii alebo v kombinácii.

Cieľná liečba inhibítormi signálnych dráh

Mutácie intracelulárnej signálnej cesty BRAF objavené v roku 2002, ktorá je súčasťou dráhy MAPK (mitogen-activated protein kinase), vedú k proliferácii nádorovej bunky a jej antiapoptotickému správaniu (obrázok 1) (3).

Obrázok 1. Signálna dráha MAPK a možnosti jej inhibície (3)



BRAF mutácie boli detegované pri 66 % melanómoch (4). BRAF inhibítory boli predmetom viacerých štúdií. Multikinázový inhibítory sorafenib inhibujúci tyrozín-proteín kinázy ako VEGFR, PDGFR a Raf-kinázy (C-Raf, menej B-Raf) nepreukázal účinnosť pri melanóme (5, 6). Iné multikinázové inhibítory (sunitinib, palbociclib a iné) neboli v indikácii melanómu skúšané. Potentnejšie a špecifickejšie BRAF inhibítory **vemurafenib a dabrafenib** preukázali účinnosť pri BRAF mutovaných melanómoch (7, 8, 9). Multicentrická štúdiá fázy 2

BRIM-2 dokázala benefit u 132 pacientov refraktérnych na chemoterapiu v dávke 2 krát 960 mg per os s klinickou odpoveďou 53 %, mediánom trvania odpovede 6,7 mesiaca a mediánom prežítia 15,9 mesiaca (10).

Štúdiá fázy 3 **BRIM-3** randomizovala 675 neliečených pacientov s BRAF mutáciou s porovnávacím ramenom dakarbazínu. Interim analýza dokázala významný benefit na celkové prežívanie (obrázok 2a, b) (11). Na základe týchto štúdií bol vemurafenib v auguste 2011 registrovaný

v USA. Obe štúdie demonštrovali, že asi 80 % pacientov malo redukciu tumorovej záťaže, 50 % pacientov vykázalo redukciu o 30 % a viac.

Dabrafenib je druhý selektívne inhibujúci BRAF inhibítor registrovaný v EÚ v roku 2015. Ide o reverzibilný ATP-kompetitívny inhibítor. Je podobný vemurafenibu farmakodynamicky, ale má kratší biologický polčas. Štúdia fázy 3 randomizovala pacientov do aktívneho ramena a dakarbazínu v pomere 3 : 1. Štúdia vykázala 50 % odpoveď na dabrafenib a signifikantne zlepšený interval bez progresie v porovnaní s dakarbazínom (5,1 vs 2,7 mesiaca) (12). Je menej fototoxický ako vemurafenib, ale častejšie indukuje pyrexiu (13).

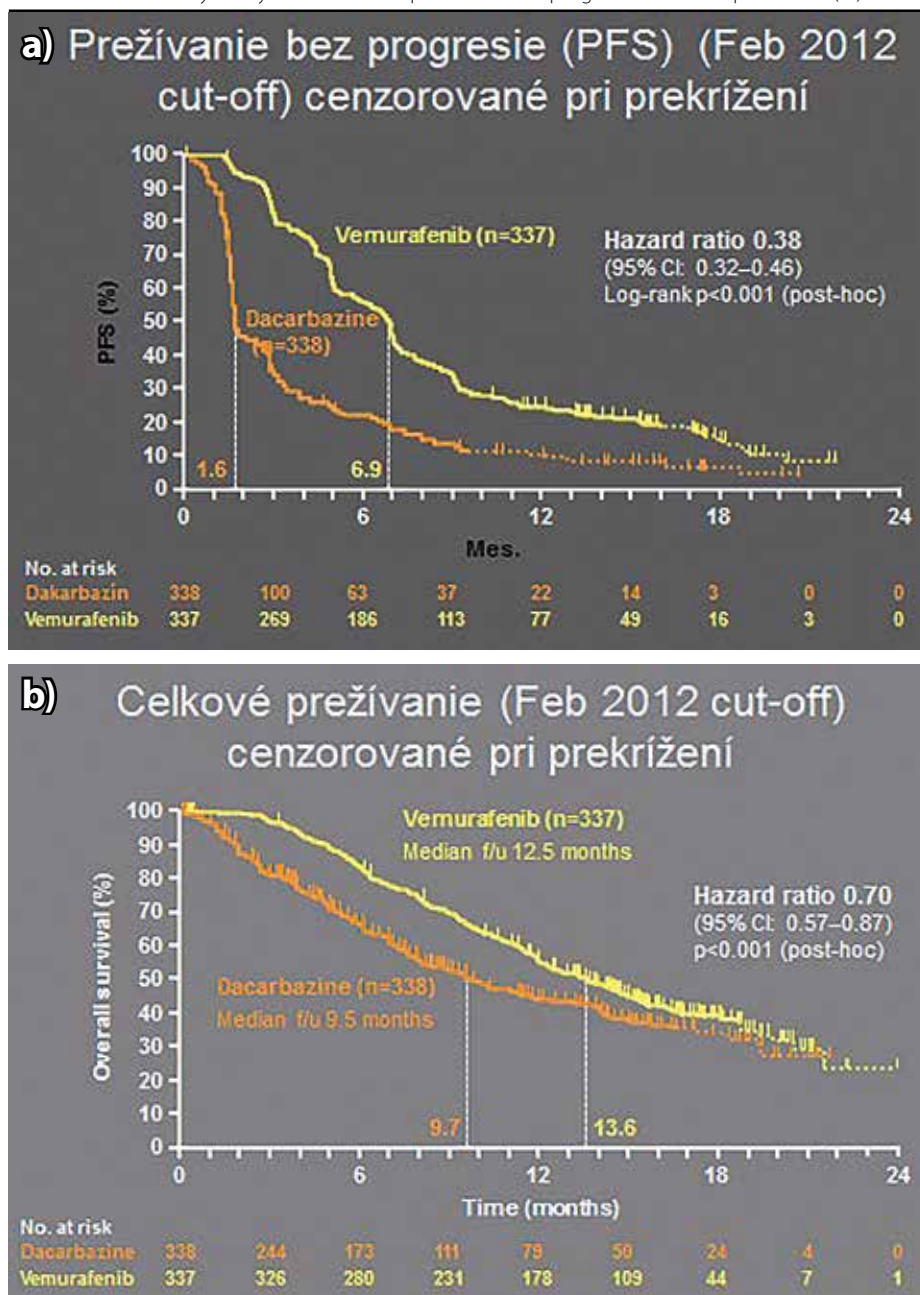
Toxicita vemurafenibu a dabrafenibu je porovnateľná. Najčastejšími prejavmi sú artralgie, exantém, fotosenzitivita, únava, alopecia, pyrexia a indukcia nemelanómových kožných nádorov, keratoakantómov a skvamocelulárnych karcinómov (10). Skvamocelulárne karcinómy sa pri vemurafenibe vyskytujú asi u 25 % liečených. Príčinou je pravdepodobne paradoxná aktivácia BRAF v keratinocytoch (17).

Trametinib je selektívny inhibítor MEK1 a MEK2. Porovnávacia štúdia fázy 2 s chemoterapiou demonštrovala superioritu trametinibu s ohľadom na interval bez progresie a mieru odpovede (18). Liek bol registrovaný v 2014 v EÚ pre pacientov s mutáciou BRAF bez predchádzajúcej anti-BRAF terapie. **Cobimetinib** je druhý zastupca inhibítorov MEK. V USA bol registrovaný v novembri 2015 na kombinovanú terapiu BRAF-positívnych melanómov (19).

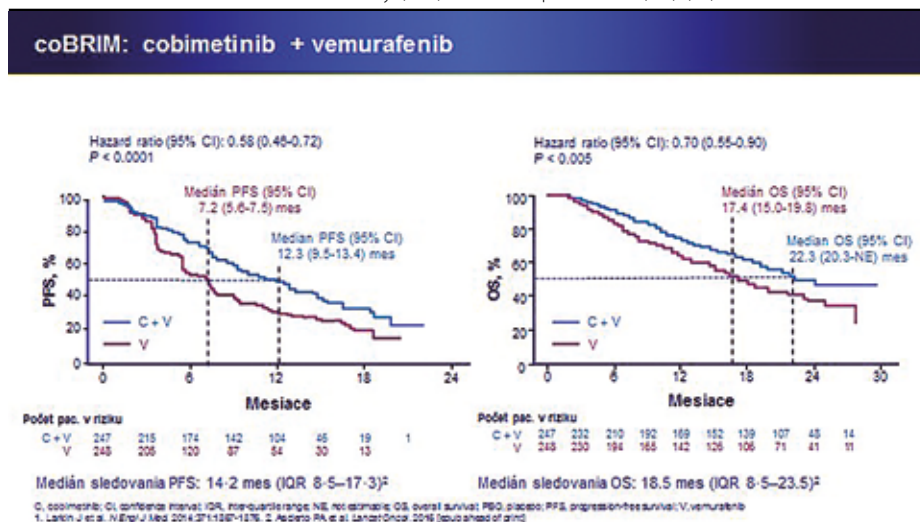
V snahe zvýšiť účinnosť liečby nasledovali štúdie zamerané na kombináciu s MEK inhibítormi, ktoré by mohli nahradiť monoterapiu. Kombinovaná terapia zasahuje signálnu dráhu BRAF/MEK. Cieľom je zabrániť vzniku pomerne rýchlo nastupujúcej rezistencie pri monoterapii.

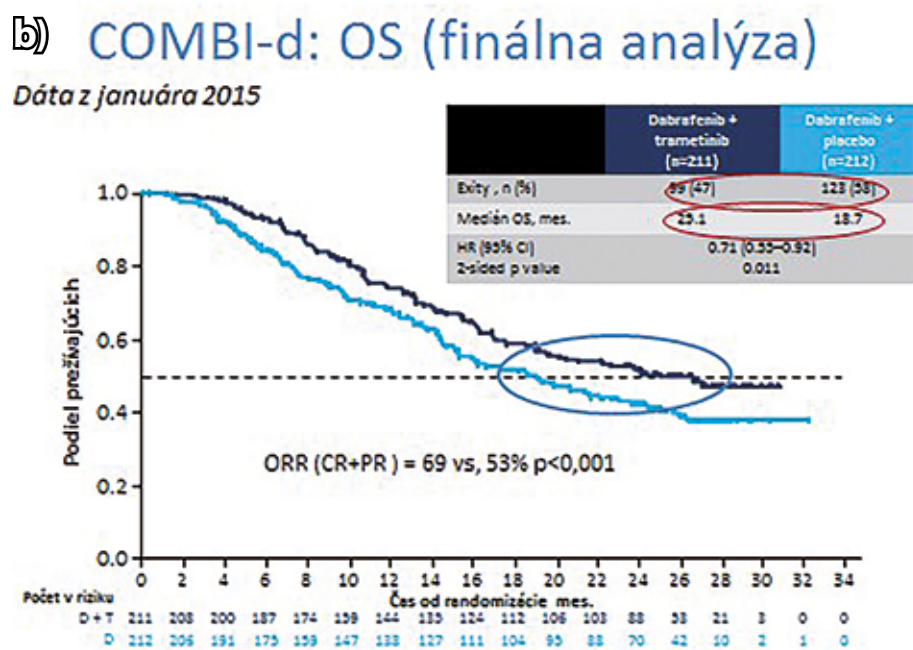
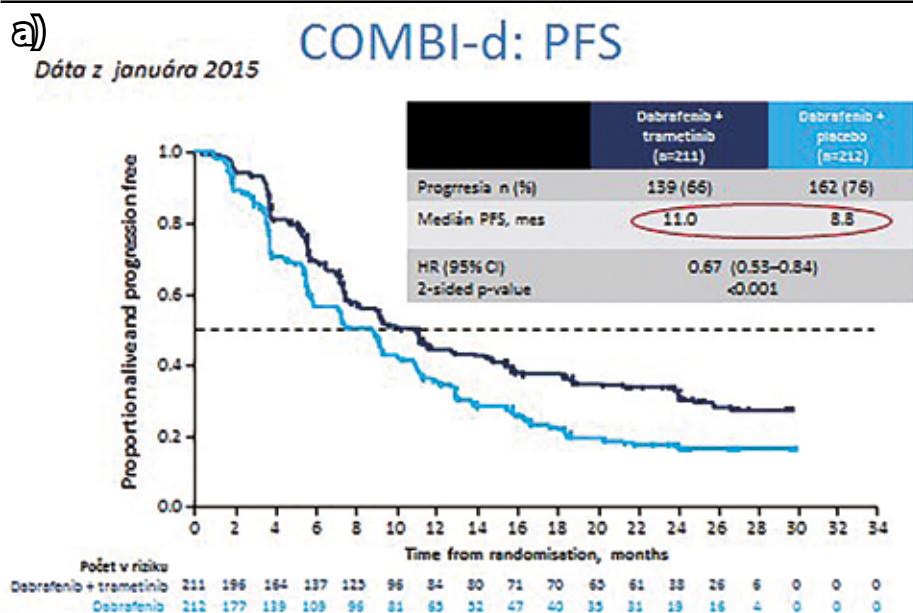
Štúdia fázy 3 **co-BRIM** porovnávala účinnosť kombinovanej liečby vemurafenib 2 krát 960 mg denne 28 dní + cobimetinib 60 mg denne prvých 21 dní 28-dňového cyklu s monoterapiou vemurafenibom. Do dvoch ramien bolo zaradených 495 pacientov v pomere 1 : 1. Medián intervalu bez progresie bol 12,5 mesiaca v kombinovanom ramene a 7,2 mesiaca v kontrolnej skupine (obrázok 3). Miera odpovede bola v kombinovanej skupine 68 %, v kontrolnej skupine 45 % ($p < 0,001$). Kompletná odpoveď bola zaznamenaná u 10 % v aktívnom a 4 % v kontrolnom ramene. Deväťmesačné prežítie zaznamenali u 81 % v kombinovanom režime 73 % v monoterapii. Kombinácia mala nesignifikantne vyššiu incidenciu nežiaducich účinkov 3. stupňa. Na kombinovanom režime sa znížil počet sekundárnych kožných nádorov (14).

Obrazok 2a a 2b. Výsledky štúdie BRIM-3: prežítie bez progresie a celkové prežítie (11)



Obrazok 3. CoBRIM: interval bez recidívy (PFS) a celkové prežítie (OS) (14)



Obrázok 4a a 4b. Combi-d: interval bez progresie a celkové prežívanie (15)**Tabuľka 1.** Výsledky klinických štúdií COMBI-d a COMBI-v

Dabrafenib 150 mg 2-krát denne + Trametinib 2 mg 1-krát denne	COMBI-d	COMBI-v
Počet pacientov zaradených do ramena D+T	211 ²	352 ⁴
ORR	69 % ³	64 % ⁴
Medián PFS	11,0 mesiacov ³	12,6 mesiacov ⁴
Medián OS	25,1 mesiacov ³	25,6 mesiacov ⁴
OS po 1 roku	74 % ³	72 % ⁴
OS po 2 rokoch	51 % ³	51 % ⁴
OS po 3 rokoch	44 % ¹	45 % ⁵

Vysvetlivky: ORR – celková miera odpovede, PFS – prežívanie bez progresie, OS – celkové prežívanie

Ďalšiu kombinovanú terapiu skúmala štúdia fázy 3 COMBI-d porovnávajúca kombináciu dabrafenib 2 krát 150 mg) + trametinib (2 mg/deň) s monoterapiou dabrafenibom (15). 423 neliečených pacientov bolo rozdelených v pomerne 1 : 1. Medián intervalu

bez progresie bol 11 vs 8,8 mesiaca, miera odpovede 67 % vs 51 %. Celkové prežívanie bolo 25,1 vs 18,7 mesiaca ($p < 0,001$) (obrázok 4a, b). Aj v tejto štúdii bol nižší výskyt sekundárnych kožných nádorov a vyšší výskyt pyrexie v kombinovanom ramene.

Analýza prežívania po troch rokoch ukázala, že účinnosť kombinácie dabrafenibu s trametinibom je naďalej vyššia ako účinnosť monoterapie, a to aj napriek tomu, že v tomto období už bolo možné prekriženie liečby. Celkovo preživalo pri záverečnom hodnotení po troch rokoch 44 % pacientov liečených kombináciou oproti len 32 % pacientov, ktorí boli liečení v monoterapii. Bez progresie (PFS) bolo po troch rokoch 22 % pacientov liečených kombináciou oproti 12 % na monoterapii. Najväčší prínos sa pozoroval v podskupine pacientov s normálnou hodnotou LDH a menej ako troma lokalizáciami vzdialených metastáz, bez progresie preživalo po troch rokoch 38 % týchto pacientov a celkovo preživalo po troch rokoch 62 % pacientov (32).

Klinické skúšanie fázy 3 COMBI-v porovnávalo vyššie uvedenú kombináciu v rovnakých dávkach s vemurafenibom (2 krát 960 mg). Bolo zaradených 704 prvotníových pacientov. Celkové prežívanie v 12. mesiaci bolo 72 % vs 65 %. Medián intervalu bez recidívy bol 11,4 vs 7,3 mesiaca ($p < 0,001$). Miera odpovede bola 64 % vs 51 % ($p < 0,001$). Pomer závažných nežiaducich účinkov a prerušení liečby pre toxicitu boli porovnateľné v oboch skupinách. Výskyt keratoakantómov a skvamocelulárnych karcinómov sa v kombinovanom ramene vyskytol iba u 1 %, zatiaľ čo vo vemurafenibovom ramene až v 18 % (16).

Aktualizované výsledky po troch rokoch z tejto štúdie boli prezentované na tohtoročnom kongrese ESMO 2016. Analýza prežívania po troch rokoch ukázala, že účinnosť kombinácie dabrafenibu s trametinibom je naďalej vyššia ako účinnosť monoterapie vemurafenibom. Po troch rokoch dosahuje celkové prežívanie 45 % pacientov v skupine s kombinovanou liečbou oproti 32 % s monoterapiou vemurafenibom a hodnoty PFS po troch rokoch sú 25 % vs 11,5 %. Najlepšie výsledky pre celkové prežívanie sa pozorovali u pacientov s úvodnou hodnotou LDH \leq ULN a < 3 orgánmi so vzdialenými metastázami (D + T vs Vem: 3-ročné OS, 70 % vs 46 %) (34).

Prehľad výsledkov účinnosti z randomizovaných klinických štúdií skúmajúcich účinnosť a bezpečnosť kombinácie liečby trametinibom (2 mg raz denne) v kombinácii s dabrafenibom (150 mg dvakrát denne) dospelých pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým melanómom s mutáciou génu *BRAF V600* je uvedený v tabuľke 1.

Imunoterapia

Imunoterapia melanómu má dlhodobú tradíciu. Od 90. rokov 20. storočia je interferón alfa jedinou odporúčenou adjuvantnou terapiou. Interleukín-2 bol v 90. rokoch v USA registrovaný

na liečbu metastatického melanómu, dnes sa pre vysokú toxicitu a nízku účinnosť používa málo.

Imunoterapeutiká na liečbu melanómu možno rozdeliť na dve skupiny:

- protilátky anti-CTLA-4
- protilátky anti-PD1

Protilátky anti-CTLA-4

21. storočie prinieslo nové poznatky o úlohu imunitného systému v prevencii proliferácie nádorových buniek. Predklinické výskumy zistili, že supresia cytotoxického T-lymfocytového antigénu -4 (CTLA-4) fungujúceho ako „imunologická brzda“ zvyšujú rozpoznanie nádorových buniek imunitným systémom pri solídnych nádoroch aj hematologických malignitách (20). Toto bolo podkladom na novú éru imunoterapie melanómu.

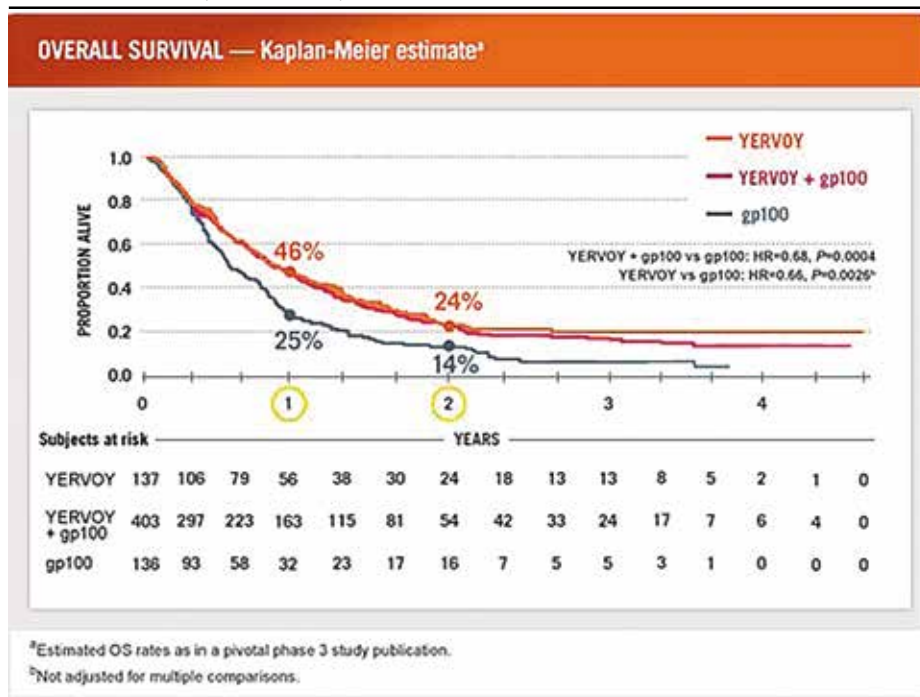
Ipilimumab je monoklonová protilátka viažuca CTLA-4. Po povzbudivých výsledkoch v pilotných fázach bola realizovaná fáza 3 na súbore 676 pacientov liečených predtým chemoterapiou alebo imunoterapiou. Pacienti boli rozdelení do troch ramien: ipilimumab (3 mg/kg, 4 dávky v 3-týždňových odstupoch) + glykopeptidová vakcína gp100, ipilimumab v monoterapii a vakcína gp100. Po prvý raz bol zaznamenaný signifikantný rozdiel v celkovom prežívaní medzi ipilimumabovými ramenami a vakcínou v monoterapii (10 vs 6,4 mesiaca; $p < .001$). Najvýznamnejším zistením však bolo 5-ročné prežívanie u 15 – 30 % probandov (21). Ipilimumab teda vykazuje numericky malú, ale dlhodobú liečebnú odpoveď (obrázok 5).

Pomerne optimistické výsledky sú limitované pomerne vysokým výskytom toxicity, najmä autoimunitných reakcií. Pätnásť percent pacientov má tretí alebo štvrtý stupeň reakcií, ako sú únava (6,9 %), kolitída (5,3 %), dyspnoe (3,9 %), anémia (3,1 %), hypopituitarizmus (1,6 %), znížený apetít (1,5 %), hypofyzitída (1,5 %) a exantém (0,8 %) (21). Reakcie sú zväčša manažovateľné vysokodávkovanými pulzmi kortikoidov (22).

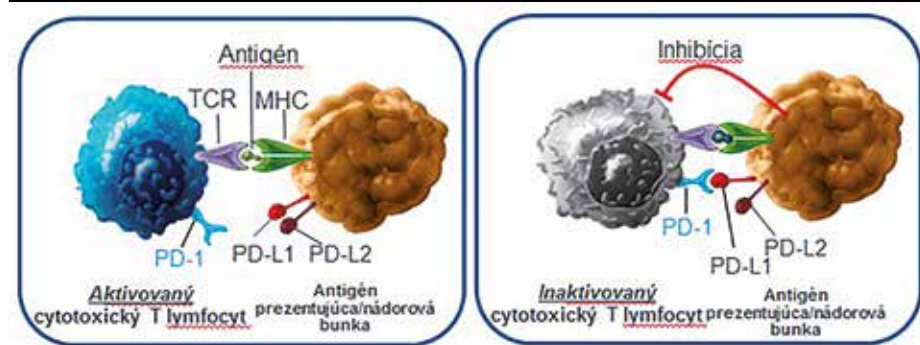
Ipilimumab je od júla 2011 schválený ako druholíniový liek v dávke 3 mg/kg podanej v 3-týždňových cykloch štyrikrát.

Zistiť účinnosť ipilimumabu v kombinácii s dakarbazínom bolo cieľom skúšania fázy 3. Päťstodva neliečených pacientov s metastatickým melanómom bolo randomizovaných do ramena dakarbazínu (850 mg/m² à 3 týždne do 22 týždňov) a kombinácie dakarbazínu s ipilimumabom (10 mg/kg à 3 týždne, celkovo štyri dávky). Kombinované rameno malo významne predĺžené celkové prežívanie (11,2 vs 9,1 mesiaca; $p < .001$). Na kombinovanej liečbe malo 38 % pacientov mierne až závažné imunitne mediované reakcie

Obrázok 5. Celkové prežívanie na ipilimumabe (21)



Obrázok 6. Mechanizmus účinku pembrolizumabu



v porovnaní s 4,4 % v dakarbazínovom ramene (23). Za nedostatok pozorovania možno považovať, že sledovanie neumožnilo priame porovnanie s ipilimumabom v monoterapii.

Ďalšie skúmané kombinácie ipilimumabu s interferónom alfa s faktorom stimulujúcim kolónie granulocytov a makrofágov (GM-CSF) nepriniesli očakávané výsledky (24, 25).

Protilátky anti-PD-1

Signálne dráhy imunitného systému zohrávajú kľúčovú úlohu v kontrole autoimunity ovplyvnením trvania a intenzity fyziologickej imunitnej odpovede na periférii s cieľom minimalizovať poškodenie okolitého tkaniva. Inhibitory kontrolných bodov imunitných signálnych dráh tak neovplyvňujú priamo nádorové bunky, ale jednotlivé zložky imunitného systému s cieľom vyvolať alebo podporiť existujúcu protinádorovú odpoveď. Tieto látky preukázali účinnosť a schopnosť navodenia dlhobej odpovede pri rôznych typoch solídnych nádorov.

Pembrolizumab je monoklonová protilátka ovplyvňujúca funkciu T-lymfocytov v efektorovej

fáze imunitnej odpovede. Viaže sa na receptor programovanej bunkovej smrti-1 (PD-1) na povrchu T-lymfocytov, čím blokuje jeho interakciu s ligandmi PD-L1 a PD-L2 na povrchu nádorových buniek a ďalších buniek v mikroprostredí nádoru (obrázok 6). Receptor PD-1 je negatívnym regulátorom aktivity T-buniek, blokáda jeho väzby s ligandmi PD-L1 a PD-L2 zosilňuje T-bunkovú odpoveď proti nádoru. Účinnosť pembrolizumabu sa skúma pri rôznych typoch malignít so sľubnými výsledkami.

Keynote-002 je multicentrické, kontrolované klinické skúšanie fázy 2 u pacientov, ktorí boli v minulosti liečení ipilimumabom a v prípade pozitívity mutácie *BRAF V600* aj inhibítorom BRAF alebo MEK. Pacienti boli randomizovaní (1 : 1 : 1) do liečebných ramien na podávanie pembrolizumabu v dávke 2 alebo 10 mg/kg každé tri týždne alebo do ramena s chemoterapiou podľa voľby lekára: dakarbazín, temozolomid, karboplatina, paklitaxel alebo karboplatina + paklitaxel. Pacienti progresujúci na chemoterapii mali možnosť prestupu na liečbu pembrolizumabom. Prežívanie bez progresie ochorenia u pacientov liečených

Tabuľka 2. Výsledky finálnej analýzy celkového prežívania Keynote 006

	Pembro 10 mg/kg každé 2 týždne N = 279	Pembro 10 mg/kg každé 3 týždne N = 277	Ipi N = 278
OS, medián, mesiace			
Medián, mesiace	NR	NR	16,0
Miera OS po 24 mesiacoch, %	55,1	55,3	43,0
HR ^a (95 % CI)	0,68 (0,53 – 0,87) p = .0008	0,68 (0,53 – 0,86) p = .0008	–
PFS, medián, mesiace			
Medián, mesiace	5,6	4,1	2,8
Miera PFS po 24 mesiacoch, %	31,2	27,8	13,5
HR ^a (95% CI)	0,61 (0,50 – 0,75) p < .0001 ^b	0,61 (0,50 – 0,75) p < .0001 ^b	–
ORR, %	36,9 p < .0001 ^{a,b}	36,1 p < .0001 ^{a,b}	13,3
Responderi bez ďalšej progresie, %	72,8	69,0	75,7
<i>Vysvetlivky: NR – nedosiahnuté, OS – celkové prežívanie, PFS – prežívanie bez progresie, HR – pomer rizík, ORR – celková miera odpovede</i>			

pembrolizumabom bolo 2,9 mesiaca a 2,9 mesiaca pre ramená 2 mg/kg a 10 mg/kg à 3 týždne v danom poradí vs 2,7 mesiaca pre pacientov liečených chemoterapiou. Riziko progresie ochorenia bolo znížené o 43 %, resp. 50 % v porovnaní s chemoterapiou, čo predstavuje signifikantný prínos. Celková miera odpovede bola 21 % v ramene liečenom pembrolizumabom v dávke 2 mg/kg à 3 týždne (CR 2 %, PR 19 %) a 25 % v ramene s dávkou 10 mg/kg à 3 týždne (CR 3 %, PR 23 %) v porovnaní s chemoterapiou, kde celková miera odpovede dosiahla 4 % (CR 0 %, PR 4 %). Medián trvania odpovede v ramenách s pembrolizumabom nebol dosiahnutý, v ramene s chemoterapiou bol 8,5 mesiaca (26).

Keynote-006 je multicentrické kontrolované skúšanie fázy 3 u pacientov, ktorí v minulosti neboli liečení ipilimumabom s cieľom porovnať účinnosť liečby pembrolizumabom vs ipilimumabom v tejto podskupine pacientov. V prípade positivity mutácie BRAF V600 sa nevyžadovala predchádzajúca liečba BRAF inhibítorom. Celkovo 834 pacientov bolo 1 : 1 : 1 randomizovaných na pembrolizumab 10 mg/kg každé dva týždne alebo tri týždne alebo ipilimumab (27). Výsledky finálnej analýzy celkového prežívania boli prezentované v Chicagu, na konferencii ASCO 2016. Pri mediáne sledovania 23 mesiacov pretrvával benefit pembrolizumabu v porovnaní s ipilimumabom v ukazovateľoch celkového prežívania, prežívania bez progresie ochorenia aj miery celkových odpovedí, bez rozdielu v dávke pembrolizumabu. Medián celkového prežívania v ramene s pembrolizumabom nebol dosiahnutý vs 16 mesiacov u pacientov liečených ipilimumabom. Odhadovaná miera dvojročného prežívania je 55 % vs 43 % pre pembro vs ipi. Krivka prežívania bez progresie dosiahla plateau vo všetkých ramenách približne v čase 20 mesiacov s odha-

dovaným 24-mesačným prežívaním 30 % pre pembrolizumab a 14 % pre ipilimumab. Podľa Kaplan M odhadu približne u 70 % respondentov pretrvávala odpoveď viac ako 72 týždňov (35).

Z liečby pembrolizumabom benefitovali v klinických skúšaniach Keynote 002 a 006 všetky podskupiny pacientov bez ohľadu na BRAF status a predliečenie BRAF inhibítorom.

Najčastejšími nežiaducimi reakciami v klinických skúšaniach vyskytujúcimi sa u > 10 % pacientov boli hnačka, nevoľnosť, pruritus, exantém, artralgia a slabosť. Väčšina reportovaných udalostí bola stupňa závažnosti 1 alebo 2. Najzávažnejšími hlásenými nežiaducimi účinkami boli imunitne podmienené nežiaduce reakcie a závažné reakcie súvisiace s infúziou – imunitne podmienená pneumonitída, imunitne podmienená kolitída, imunitne podmienená hepatitída, imunitne podmienená nefritída, imunitne podmienená endokrinopatia a ďalšie. Podobne ako pri ipilimumabe základom liečby sú kortikosteroidy, prípadne špecifická liečba v závislosti od postihnutého orgánového systému.

Pembrolizumab bol schválený v EÚ v roku 2015 ako monoterapia indikovaná na liečbu pokročilého (neresekovateľného alebo metastatického) melanómu u dospelých.

Druhým blokátorom PD-1 je **nivolumab**. Klinické skúšanie fázy 2 Checkmate 069 sledovalo účinnosť kombinovanej terapie nivolumabu s ipilimumabom. Stoštyridsať dva pacientov bolo randomizovaných v pomere 2 : 1 do kombinovaného ramena nivolumabu (1 mg/kg... 3 mg/kg) s ipilimumabom (4 dávky 3 mg/kg v trojtýždňových intervaloch) a kontrolného ipilimumabového ramena. Sledovanie prebiehalo do progresie alebo do neakceptovateľnej toxicity. Miera odpovede u BRAF negatívnych pacientov bola 61 % vs 11 % pacientov (p < 0,001), s dosi-

ahnutou kompletnou odpoveďou u 22 % vs 0 %. Medián trvania odpovede nebol dosiahnutý ani v jednom ramene. Medián intervalu bez progresie nebol dosiahnutý v kombinovanom ramene. Podobné výsledky s ohľadom na mieru odpovede a interval bez recidívy boli zaznamenané aj pri BRAF-pozitívnych melanómoch. Limitáciou je vysoký výskyt závažných nežiaducich účinkov. Nežiaduce účinky 3. a 4. stupňa sa vyskytli u 54 % pacientov v kombinovanom ramene v porovnaní s 24 % v ramene ipilimumabu (28).

Na kongrese ESMO 2016 boli prezentované kumulatívne údaje 832 pacientov z klinických skúšaní Checkmate 067, 068 a 069 týkajúce sa liečebnej odpovede vo vzťahu k expresii PD-L1. V podskupine pacientov s expresiou PD-L1 ≥ 5 % medián prežívania bez progresie nebol dosiahnutý v kombinovanom ramene v porovnaní s 22 mesiacmi v ramene nivolumabu. Pri minimálnom sledovaní 18 mesiacov bola miera rizika porovnateľná, z čoho vyplýva pravdepodobne žiaden rozdiel v intervale bez progresie. V skupine s nízkou expresiou PD-L1 (0 – 5 %) medián intervalu bez progresie bol 11,1 mesiaca v kombinovanom ramene vs 4,9 mesiaca v ramene nivolumabu (HR 0,70; 95 % CI 0,57, 0,87). V kontraste s uvedenými údajmi celková miera odpovede bola vyššia v kombinovanom ramene bez ohľadu na expresiu PD-L1. U pacientov s expresiou PD-L1 ≥ 5 % bola celková miera odpovede 68,5 % v kombinovanom ramene vs. 59,0 % pri monoterapii nivolumabom. V podskupine s expresiou PD-L1 < 5 % bola celková miera odpovede 54,9 % vs 39,7 %. Celková miera odpovedí je teda 61 % vs 11 % kombinácia vs monoterapia pri BRAF-WT a pri BRAF-MT – 52 % vs 10 %. Z výsledkov vyplýva, že stanovenie PD-L1 ako biomarkera zostáva problematické. Taktiež bude vhodné v budúcnosti porovnať stanovovanie uvedeného markera rôznymi metodikami (34).

Onkolytická terapia

Talimogen laherparepvec (T-VEC) je prvý zástupca onkolytickej terapie založenej na intralezionálnej aplikácii modifikovaného vírusu herpes simplex (HSV-1). T-VEC selektívne atakuje nádorové bunky spôsobujúce regresiu injektovaných oblastí. Liečba navyše navodzuje imunologickú odpoveď zodpovednú za regresiu na vzdialenejších miestach. V registračnej štúdii fázy 3 OPTiM v súbore 436 pacientov v štádiu IIIB - IVM1c T-VEC signifikantne predlžil pretrvávajúcu mieru odpovede (durable response rate, DRR) v porovnaní s faktorom stimulujúcim kolónie granulocytov a makrofágov -GM-CSF (16,3 vs 2,1 %; p < 0,001) (29, 30). Terapeutická odpoveď bola zaznamenaná pri injektovaných, neinjekto-

vaných a viscerálnych léziách. Medián celkového prežívania bol dlhší v aktívnom ramene (23,3 vs 18,9 mesiaca, hazard ratio 0,79, $p = 0,051$). T-VEC bol najúčinnjší u pacientov bez viscerálnych metastáz (štádiá IIIB, IIIC a IVM1a) a u prvólíniových pacientov. Nežiaduce účinky stupňa ≥ 3 boli častejšie v ramene T-VEC (32,5 % vs 23,7 %). V štádiu IIIB/C, IVM1a najčastejšie uvádzanými nežiaducimi reakciami boli únava (50,9 %), zimnica (49,7 %), pyrexia (39,9 %), nauzea (33,7 %), flu-like reakcie (33,7 %) a bolesť v mieste vpichu (30,1 %). Limitáciou štúdie je neprimerane vysoká selekcia pacientov. Len 45 % pacientov na aktívnom ramene malo metastatickú chorobu M1b,c 90 % malo LDH menej, ako je norma a 47 % pacientov na aktívnom ramene nebolo predliečených. Podľa získaných výsledkov by táto liečba bola vhodná len pre takúto populáciu. Ukazuje sa, že onkologická terapia by mohla byť úspešná u pacientov s menším rozsahom ochorenia. V súčasnosti prebiehajú klinické skúšania fázy 2 na kombinácie s ipilimumabom a fázy 3 s pembrolizumabom.

Záver

Aktuálne liečebné odporúčania podľa ESMO nie sú jednoznačne definované. Výsledky pomerne veľkého množstva štúdií to ani neumožňujú. Racionálnym sa javí prvólíniová liečba BRAF +MEK inhibítormi pri BRAF-pozitívnych melanómoch a anti-PD1 a ipilimumabu pri BRAF negatívnych a druhólíniová pri BRAF pozitívnych. Uvedené odporúčanie, samozrejme, neplatí absolútne. Keďže BRAF WT aj BRAF MT mali pri imunoterapii porovnateľné odpovede, môže byť imunoterapia preferovaná u pacientov s minimálnou náložou ochorenia. Diskutuje sa o kombinovanom, resp. sekvenčnom podávaní anti PD-1/CTLA-4 či kinázových inhibítoroch/inhibítoroch kontrolných bodov (36). Napriek novoregistrovaným nádejším terapiám v priebehu ostatných 5 rokov a nepochybne významnému posunu v liečbe melanómu zostáva faktom stále vysoký počet úmrtí. V súčasnosti prebieha množstvo štúdií s cieľom ovplyvniť jednak onkogénnu signalizáciu ako aj protinádorovú imunitnú odpoveď. Bude potrebné zadefinovať štandardnú starostlivosť vo vzťahu k možnostiam rôznych zdravotných systémov. Takmer 70 % pacientov vo východnej Európe nemá prístup k inovatívnym terapiám (31). Žiaduce by bolo identifikovať biomarkery na priamy výber liekov. Vo výskume v nasledujúcich rokoch bude potrebné inkorporovať nové poznatky, napr. analýzu onkogénnych aj hostiteľských faktorov ako polymorfizmy zárodočných línií alebo pacientovho mikrobiómu (2).

Literatúra

- Krajsová I. *Melanom*. 1. vyd. Praha: Jessenius Maxdorf, 2006. 332 s.
- Merlino G, Herlyn M, Fisher DE, et al. The state of melanoma: challenges and opportunities. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2016;29(4):404–416.
- Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002;417(6892):949–954.
- Landi MT, Bauer J, Pfeiffer RM, et al. MC1R germline variants confer risk for BRAF-mutant melanoma. *Science*. 2006;313(5786):521–522.
- Sharma A, Trivedi NR, Zimmerman MA, et al. Mutant V599E-BRAF regulates growth and vascular development of malignant melanoma tumors. *Cancer Res*. 2005;65(6):2412–2421.
- Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U, et al. Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(17):2823–2830.
- Bollag G, Hirth P, Tsai J, et al. Clinical efficacy of a RAF inhibitor needs broad target blockade in BRAF-mutant melanoma. *Nature*. 2010;467(7315):596–599.
- Tsai J, Lee JT, Wang W, et al. Discovery of a selective inhibitor of oncogenic B-Raf kinase with potent antimelanoma activity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:3041–3046.
- Joseph EW, Pratilas CA, Poulikakos PI, et al. The RAF inhibitor PLX4032 inhibits ERK signaling and tumor cell proliferation in a V600E BRAF-selective manner. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:14903–14908.
- 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.
- 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.
- 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;380:358–365.
- Saranga-Perry V, Ambe C, Zager JS, et al. Recent Developments in the Medical and Surgical Treatment of Melanoma. *CA Cancer J Clin*. 2014;64:171–185.
- Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371:1867–1876.
- Long G, Stroykovskiy D, Gogas H, et al. Combined BRAF and MEK Inhibition versus BRAF Inhibition Alone in Melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371:1877–1888.
- Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. *N Engl J Med*. 2015;372:30–39.
- Su F, Viro A, Milagre C, et al. RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N Engl J Med*. 2012;366:207–215.
- Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2012;367:107–114.
- FDA approves Cotellic as part of combination treatment for advanced melanoma. Available from: <<http://www.fda.gov/newsvents/newsroom/pressannouncements/ucm471934.htm>> Stiahnuté 20.11.2016>.
- Grosso JF, Jure-Kunkel MN. CTLA-4 blockade in tumor models: an overview of preclinical and translational research. *Cancer Immun*. 2013;13:5.
- 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.
- Weber JS, Kahler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol*. 2012;30:2691–2697.
- Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011;364:2517–2526.

- Kudchadkar RR, Gibney GT, Weber J, et al. A phase IB study of ipilimumab with peginterferon alfa-2b in patients with unresectable melanoma [abstract]. *J Clin Oncol*. 2013;31(suppl). Abstract 9079.
- Hodi FS, Lee SJ, McDermott DF, et al. Multicenter, randomized phase II trial of GM-CSF (GM) plus ipilimumab (ipi) versus ipi alone in metastatic melanoma: E1608 [abstract]. *J Clin Oncol*. 2013;31(suppl). Abstract CRA9007.
- Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:908–918.
- Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372:2521–2532.
- Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and Ipilimumab in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372:2006–2017.
- Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, et al. Talmogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*. 2015;33:2780–2788.
- Harrington KJ, Andtbacka RHI, Collichio F, et al. Disease Characteristics, Treatment Outcomes and Safety with Talmogene Laherparepvec vs GM-CSF in Patients with Stage III-B/C and IVM1a Melanoma in OPTIM. 11th European Association of Dermato-Oncology Congress, Marseille, France; P 006
- Kandolfi Sekulovic L, Peris K, Hauschild A, et al. More than 5000 patients with metastatic melanoma in Europe per year do not have access to new life-saving drugs. *Annals of Oncology*. 2016;27(6):1-36. 10.1093/annonc/mdw435
- Flaherty K, Davies MA, Grob JJ, et al. Genomic analysis and 3-y efficacy and safety update of COMBI-d: A Phase III study of dabrafenib (D) + trametinib (T) vs D monotherapy in patients with unresectable or metastatic BRAF V600E/K-mutant cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*. 2016;34(suppl); abstr 9502.
- Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Three-year estimate of overall survival in COMBI-v, a randomized phase 3 study evaluating first-line dabrafenib (D) + trametinib (T) in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K-mutant cutaneous melanoma. *Ann Oncol*. 2016;27(Suppl 6): LBA40 (abstr).
- Long GV, Larkin J, Ascierto PA, et al. PD-L1 expression as a biomarker for nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) and NIVO alone in advanced melanoma (MEL): A pooled analysis. ESMO 2016, 1112PD. Available from: <<http://www.esmo.org/Conferences/ESMO-2016-Congress/News-Articles/PD-L1-Expression-as-a-Biomarker-for-Checkpoint-Inhibitors-Response-in-Patients-with-Advanced-Melanoma>> Stiahnuté 10.12.2016>.
- Long GV, et al. Phase 2 study of the safety and efficacy of pembrolizumab (pembro) in combination with dabrafenib (D) and trametinib (T) for advanced melanoma (KEYNOTE-022). Meeting: 2016 ASCO Annual Meeting | Abstract No: TPS9596 | Available from: <<http://meetinglibrary.asco.org/content/165198-176>>. Stiahnuté 12.12.2016
- Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): 2015:v126–v132.

Článok je prevzatý z:

Onkológia (Bratisl.), 2016; roč. 11(6): 351–356

MUDr. Slavomír Urbanček, PhD.
Dermatovenerologická klinika SZU
a FNŠP F. D. Roosevelta
Nám. L. Svobodu 1,
975 17 Banská Bystrica
surbancek@nspbb.sk

