

Adjuvantní terapie melanomu v přehledu

MUDr. Ivana Krajsová, MBA Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Souhrn: Riziko relapsu se u pacientů po operaci primárního kožního melanomu pohybuje mezi 15–25 %, stoupá s pokročilostí nádoru a u ulcerovaných melanomů s hodnotou Breslowa vyšší než 4,0 mm dosahuje až 50 %. Jedním ze způsobů, jak recidivě onemocnění zabránit, je podávání účinné adjuvantní léčby. V posledních letech došlo k významnému rozvoji terapeutických možností a do klinické praxe byla zavedena adjuvantní cílená léčba BRAF a MEK inhibitory u *BRAF*^{V600} pozitivních melanomů a imunoterapie anti-PD-1 protilátkami.

Klíčová slova: melanom, adjuvantní léčba, BRAF a MEK inhibitory, imunoterapie

Pokročilý melanom je nádor s vysokým rizikem dalšího šíření lymfatickými i krevními cestami v různém časovém odstavu od operace primárního nádoru. Cílem adjuvantní terapie je prodloužit dobu přežití bez relapsu onemocnění (RFS) i významně prodloužit dobu celkového přežití (OS) léčených pacientů. Několik desítek let byl jediným lékem standardně používaným v adjuvantní terapii melanomu interferon alfa (IFN- α). Jeho vliv na průběh onemocnění byl ale, zejména z pohledu současných terapeutických možností, zcela minimální. Až s rozvojem nových účinných terapeutických postupů v léčbě metastazujícího melanomu přišel i první úspěch adjuvantní léčby.

Imunoterapie využívající anti-CTLA-4 a anti-PD-1 monoklonální protilátky a cílená léčba BRAF a MEK inhibitory u *BRAF*^{V600} pozitivních melanomů prokázaly vysokou účinnost v řadě klinických studií a v současné době jsou již nedílnou součástí adjuvantní terapie u pacientů po operaci pokročilého prognosticky závažného melanomu [1].

Adjuvantní cílená léčba BRAF a MEK inhibitory

Cílená léčba BRAF a MEK inhibitory je indikována u pacientů s pozitivní *BRAF*^{V600} mutací. Stěžejní studií prokazující účinnost této léčby i v adjuvantním podání byla COMBI-AD, probíhající od ledna 2013 do prosince 2014. Randomizováno bylo celkem 870 pacientů po operaci melanomu stadií IIIA, B a C (podle 7. AJCC klasifikace), z nichž 438 dostávalo kombinovanou terapii dabrafenibem s trametinibem a 432 placebo. Léčba byla podávána po dobu 12 měsíců nebo do relapsu či nezvládnutelné toxicity.

V roce 2020 byla zveřejněna již pětiletá data, která potvrdila vysokou účinnost této léčby. Ve skupině pacientů léčených adjuvantně dabrafenibem s trametinibem přeživalo 5 let bez relapsu 52 % nemocných proti pouze 36 % ve skupině dostávající placebo. Bez vzdálených metastáz bylo v této době 65 % léčených pacientů proti 54 % na placebo. Hodnocení celkového přežití proběhne až v následujících letech. Z výsledků je již ale nyní zcela zřejmé, že adjuvantně podávaná kombinovaná cílená terapie dabrafenibem s trametinibem je významným přínosem v adjuvantní léčbě pacientů po operaci *BRAF*^{V600} pozitivního melanomu ve stadiu III [2].

Nežádoucí účinky (NÚ) adjuvantně podávané léčby se neliší od toxicity pozorované při terapii metastazujícího melanomu. Dominantním NÚ terapie dabrafenibem s trametinibem je pyrexie. Hledání optimálního řešení při jejím vzniku byla věnována studie COMBI-APlus. Na základě výsledků této studie byla vypracována

nová doporučení, jejichž základem je okamžité přerušení podávání dabrafenibu i trametinibu při teplotě 38 °C a vyšší a návrat k léčbě až 24 či více hodin po odeznění potíží. Tento postup je velmi účinný a umožňuje zvládnout pyrexii bez nutnosti snížení dávky léků či předčasného ukončení adjuvantní terapie [3].

Adjuvantní imunoterapie

Ipilimumab, anti-CTLA-4 monoklonální protilátka, byl prvním lékem, který prokázal, že dokáže oproti placebo prodloužit dobu do relapsu i OS u nemocných po operaci melanomu stadií IIIA, B, C (podle 7. AJCC klasifikace). V rámci studie EORTC 18071 se používal ipilimumab v dávce 10 mg/kg a pro vysokou toxicitu, která léčbu provázela, nebyl nikdy, i přes schválení FDA, zařazen do standardní adjuvantní terapie melanomu.

Stěžejními pro adjuvantní imunoterapii melanomu jsou tak v současné době anti-PD-1 protilátky nivolumab a pembrolizumab.

Nivolumab je humánní IgG₄ monoklonální protilátka proti PD-1 receptoru a svou účinnost v adjuvantním podání prokázala zejména ve studii Checkmate 238, do které byli zařazováni pacienti po operaci melanomu stadia IIIB, C a IV (podle 7. AJCC klasifikace), kteří dosud nebyli pro melanom léčeni. Randomizováno bylo celkem 906 pacientů, 453 na terapii nivolumabem v dávce 3 mg/kg každé 2 týdny a 453 na terapii ipilimumabem v dávce 10 mg/kg každé 3 týdny, celkem 4x a dále každých 12 týdnů. Oba léky byly podávány do celkové doby 1 roku.

Primárním cílem studie bylo hodnocení RFS a sekundárními cíli hodnocení OS, bezpečnosti léčby a doby do vzniku vzdálených metastáz (DMFS). V roce 2020, v době, kdy již všichni nemocní byli sledováni minimálně po dobu 48 měsíců, bylo aktualizováno hodnocení RFS, DMFS a bylo též provedeno první hodnocení OS. I tato nová data z prodlouženého sledování potvrdila vyšší účinnost nivolumabu proti aktivnímu komparátoru ipilimumabu. Bez relapsu přeživalo 4 roky 52 % pacientů léčených nivolumabem a 41 % pacientů léčených ipilimumabem. Z léčby nivolumabem profitovali nemocní napříč jednotlivými podskupinami včetně pacientů s intrazitními metastázami, kteří byli z většiny klinických studií vylučováni. Nivolumab snížil riziko relapsu proti ipilimumabu o 29 % (HR: 0,71; 95% CI: 0,60–0,86) a riziko vzniku vzdálených metastáz o 21 % (HR: 0,79; 95% CI: 0,63–0,99). Poprvé se hodnocení zaměřilo též na OS pacientů. Četnost OS byla podobná v obou léčebných skupinách – u nivolumabu 78 % a u ipilimumabu 77 %. Tyto výsledky mohly být ovlivněny i následnou

léčbou relapsu onemocnění, protože například imunoterapii po selhání ipilimumabu dostalo 57 % pacientů, 25 % cílenou léčbu BRAF a MEK inhibitory a 15 % chemoterapii. Jak bude tento trend v OS pokračovat, ukážou až následující hodnocení [4].

Pembrolizumab je humanizovaná IgG₄ monoklonální protilátka proti PD-1 receptoru, jejíž účinnost v adjuvantní terapii melanomu byla ověřována ve studii KEYNOTE 054. Na rozdíl od studie s nivolumabem byl pembrolizumab porovnáván proti placebo a do studie byli zařazováni pacienti ve stadiích IIIA, B, C (podle 7. AJCC klasifikace). Randomizováno bylo 1 019 pacientů, 514 na terapii pembrolizumabem 200 mg každé 3 týdny a 504 dostávalo placebo. V současnosti jsou dostupná data z 3letého sledování, která prokázala, že pembrolizumab v tomto období snížil riziko relapsu proti placebo o 44 % (HR: 0,56; 95% CI: 0,47–0,68).

Hodnocení podle jednotlivých stadií ukázalo, že u pacientů ve stadiu IIIA snížil pembrolizumab riziko relapsu o 50 %, ve stadiu IIIB o 44 % a ve stadiu IIIC o 43 %. Účinný byl i u pacientů s pozitivní mutací *BRAF*, u kterých došlo ke snížení rizika relapsu o 49 % oproti 34 % u pacientů s *BRAF* WT [5]. V roce 2020 proběhlo i 3,5leté hodnocení doby do vzniku vzdálených metastáz. Pembrolizumab oproti placebo snížil jejich riziko o 40 % (HR: 0,60; 95%CI: 0,49–0,73). Hodnocení OS se očekává až v následujících letech, zatím nejsou data dostatečně zralá.

Bezpečnost léčby nivolumabem a pembrolizumabem již nebyla v rámci aktualizace dat při dlouhodobém sledování opětovně hodnocena, jelikož všichni sledovaní pacienti ukončili terapii před více než 100 dny. Ani v jedné z citovaných studií ale nebyla zaznamenána neočekávaná toxicita a spektrum NÚ adjuvantně podávané imunoterapie se nelišilo od toxicity běžně pozorované při imunoterapii metastazujícího melanomu. Někteří autoři pouze uvádějí jako jeden z významnějších problémů adjuvantní imunoterapie endokrinní toxicitu, tyreoiditidu a hypofyzitidu, které ve většině případů vyžadují následnou celoživotní hormonální substituci. Při včasném rozpoznání a včasném zahájení léčby NÚ ale nemezují toxicita imunoterapie její využití v adjuvantním podávání.

Shrnutí

Při rozhodování o indikaci adjuvantní léčby hraje hlavní roli pokročilost primárního nádoru a rozsah uzlinového postižení. Do klinických studií s adjuvantní léčbou byli zařazováni pacienti po operaci melanomu stadia III. Ve studii CheckMate 238 byli léčeni pouze nemocní ve stadiu IIIB, C a IV, zatímco ve studiích COMBI-AD a KEYNOTE 054 pouze pacienti ve stadiu IIIA, B a C. V případech stadia IIIA musela být metastáza v sentinelové uzlině větší než 1 mm. Výsledky studií s imunoterapií nivolumabem a pembrolizumabem není možné přímo porovnávat kvůli odlišnému souboru léčených pacientů. Stejně tak nelze porovnávat studie COMBI-AD a KEYNOTE 054. I když byli zařazováni pacienti stejných stadií onemocnění, do studie COMBI-AD museli být zařazováni pouze pacienti s pozitivní *BRAF*^{V600} mutací, zatímco do KEYNOTE 054 mohli být zařazováni nemocní s pozitivní i negativní *BRAF*^{V600} mutací.

V letošním roce ale byla publikována metaanalýza výsledků klinických studií věnovaných adjuvantní terapii melanomu, která porovnávala účinnost nivolumabu proti dabrafenibu s trametinibem, ipilimumabu, IFN- α i placebo. Je nutné si uvědomit, že se jedná o nepřímé srovnávání. Analýza naznačuje, že po prvním roce se riziko relapsu mezi nivolumabem a cílenou léčbou dabrafenibem a trametinibem neliší, ale po dvou a dalších letech je již riziko relapsu v případě nivolumabu nižší. Nebyly zaznamenány významné rozdíly mezi účinnostmi nivolumabu a pembrolizumabu. Riziko vzniku vzdálených metastáz bylo při terapii nivolumabem proti ipilimumabu i placebo významně nižší, údaje o době do vzniku vzdálených metastáz při terapii pembrolizumabem nebyly dostupné [6].

Jedním z významných rozdílů mezi dobou, kdy probíhaly uvedené klinické studie, a současností je ústup od disekcí regionálních lymfatických uzlin. V předchozích letech bylo standardním léčebným postupem v případě potvrzení positivity sentinelové uzliny následné provedení exenterace odpovídající regionální lymfatické oblasti, což bylo též podmínkou zařazení pacientů do studie. V současné klinické praxi se ale již od tohoto režimu ustupuje, jelikož výsledky studií DeCOG-SLT a MSLT-II neprokázaly, že by následná exenterace dokázala příznivě ovlivnit průběh onemocnění [7]. Nepředpokládá se ale, že by tato změna vedla k ovlivnění účinnosti adjuvantní terapie [8].

K adjuvantní léčbě by měli být indikováni nemocní s vysokým rizikem relapsu onemocnění, ale také s vysokou pravděpodobností toho, že budou z terapie profitovat. V současné době bohužel neznáme prediktivní biomarkery příznivě léčebné odpovědi, ale plánují se prospektivní randomizované studie s cílem nalézt biomarkery označující pacienty, pro které bude adjuvantní léčba významným přínosem [9].

Adjuvantní imunoterapie anti-PD-1 protilátkami i adjuvantní cílená léčba BRAF a MEK inhibitory u *BRAF*^{V600} pozitivních melanomů představují účinné léčebné metody indikované u pacientů po operaci pokročilých melanomů stadia III a IV.

Přesto ještě zůstává řada nevyřešených otázek, mezi něž například patří, jakou adjuvantní terapii zvolit u *BRAF*^{V600} pozitivních melanomů – imunoterapii, nebo cílenou léčbu? Jak postupovat při případném relapsu onemocnění, či zda je indikována adjuvantní terapie u pacientů po operaci melanomu stadií II B a II C? Tyto a řadu dalších otázek by mohly zodpovědět výsledky v současnosti probíhajících i připravovaných randomizovaných klinických studií.

Závěr

V ČR má v současnosti úhradu zdravotních pojišťoven adjuvantní imunoterapie nivolumabem a pembrolizumabem u pacientů po operaci melanomu stadia III, v případě nivolumabu i u pacientů po kompletní resekci melanomu stadia IV. Hrazena je též adjuvantní cílená léčba dabrafenibem a trametinibem u nemocných po operaci melanomu stadia III s prokázanou pozitivitou mutace *BRAF*^{V600}. Ve všech případech je adjuvantní léčba hrazena po dobu 12 měsíců nebo do progresu či nevládnutelné toxicity.

Literatura na www.actamedicinae.cz/literatura