

Rok 2011 je rokem melanomu: Melanoma Forum, Frankfurt, 19. 5. 2011

The Year 2011 is the Year of Melanoma: Melanoma Forum, Frankfurt, 19 May 2011

Prošvicová J., Kubala E., Petera J.

Klinika onkologie a radioterapie, LF UK a FN Hradec Králové

Rok 2011 bude rokem melanomu – v optimistickém a přátelském duchu se neslo melanomové fórum ve Frankfurtu, na kterém vystoupili přední evropské odborníci v problematice maligního melanomu: Alexander Eggermont, Axel Hauschild, Dirk Schadendorf, Paolo Ascierto a jiní. Optimističtí z toho důvodu, že se v roce 2011 očekává vstup několika preparátů pro metastazující maligní melanom na trh. Poprvé můžeme u metastazujícího melanomu prodloužit overall survival nebo vidět promptní klinickou odpověď a zlepšení kvality života. Snad nás s příchodem cílené léčby do terapie metastazujícího melanomu čeká alespoň takový zvrat, jaký přinesla do léčby metastazujícího karcinomu ledviny.

I v roce 2011 běží studie s vysokodávkovaným interferonem (HDI) a je stále aktuální o této terapeutické modalitě hovořit. Terapeutické výsledky HDI nejsou převratné, ale jsou konzistentní a reprodukovatelné. Absolutní benefit tohoto režimu v pěti letech je zcela srovnatelný s přínosem např. adjuvantního antracyklinového režimu vs CMF režimu u karcinomu prsu nebo platinových režimů v adjuvantní léčbě karcinomu plic [1] (tab. 1). V Evropě proběhly i studie na nízkodávkovaný (LDI) a středně dávkovaný interferon (IDI) – EORTC 18952 a Nordic trial [2,3,4], zatímco v USA je to high dose nebo no dose. Zvědaví jsme na výsledky studie Inter-group trial (IMI – Mel. A.) ISRCTN75125874 s opakovaným intravenózním podáváním vyso-

kodávkovaného interferonu v týdnech 1–4, 9–12, 17–20, 25–28 namísto schématu indukčního a udržovacího, jelikož nežádoucí účinky přináší spíše dlouhodobé podávání. K managementu nežádoucích účinků doporučili všichni přednášející dávkové redukce o 30 % v případě objevení se toxicity. Následně o dalších 30 % a zvážit podpůrné preparáty – naltrexon u kognitivního poklesu, zolpidem při nespavosti, v případě objevení se deprese kombinovat s amitryptilinem, event. podávat citalopram, mirtazapin, paroxetin a lorazepam v případě anxiety. Axel Hauschild zdůraznil psychické a psychiatrické kontraindikace k této léčbě (anamnéza depresí, suicidia v rodině, pracovní anamnéza, kde kognitivní deficit představuje výrazné ohrožení – pilot apod.). Nežádoucí účinky byly v počátcích této léčby častým důvodem k jejímu přerušení (E1684 až 50 %) [4]. S příchodem podpůrné terapie a při dávkové redukci je přerušení



MUDr. Jarmila Prošvicová

Klinika onkologie a radioterapie

LF UK a FN Hradec Králové

Sokolská 581

500 05 Hradec Králové

e-mail: Jaja.vanaskova@seznam.cz

méně časté (E1690 a 1694 30%). Compliance se zhoršuje spíše při dlouhodobé léčbě. Zatímco flu-like symptomy, anémie, neutropenie jsou časté a postupně odeznívají, kognitivní dysfunkce přichází později, deprese a anxiety mají peak výskytu mezi 8. a 12. týdnem léčby. Únava je kumulativní.

Profesor Eggermont retrospektivně přehodnotil staging sentinelové uzliny (SN) a na základě toho definoval optimální pacienty, kteří mají z HDI největší profit. Rozlišuje floating cells, subkapsulární, centrální a extenzivní postižení uz-

Tab. 1. Absolutní benefit v 5 letech několika nejdůležitějších adjuvantních léčebných schémat pro léčbu nádorů [1].

Adjuvantní režim	Typ nádoru	Absolutní benefit v 5 letech (%)
IFN vs observace	melanom	3,0
CMF vs observace	prs	4,7
antracyklin vs CMF	prs	3,3
folfox vs observace	střevo	5,9
Pt režim vs observace	plíce	4,1
Pt režim vs observace	vaječník	7,9

IFN – interferon, CMF – cyklofosfamid, metotrexát, fluorouracil, Pt – platina

liny. Pacienti, kteří z HDI profitují nejvíce, mají centrálně postiženou SN, ale jsou bez klinické lymfadenopatie. Stručně řečeno – bulky disease už je moc, subkapsulární postižení SN či floating cells v SN jsou málo – k těmto pacientům by se mělo přistupovat jako k SN negativním (ačkoliv dle AJCC floating cells = N1). V této souvislosti upozornil na zavádějící výsledky starších studií, metaanalýz, resp. na jejich retrospektivní srovnávání, protože pacienti stejného stadia dle AJCC 1997 a AJCC 2009 nejsou srovnatelní. V AJCC 1997 nebyla zahrnuta ulcerace, SN, satelitóza či počet uzlinových metastáz.

Dále vyzdvihl možnost ultrazvukového vyšetření SN. Snižuje potřebu SN biopsií, a tím značně snižuje i náklady. Předpokladem je samozřejmě zkušený rentgenolog, který zhodnotí periferní či centrální perfuzi SN. Pouze uzliny se suspektní centrální cirkulací se bioptují. Stejně tak jako je historií doba elektivních disekcí lymfatických uzlin, zákroků s širokými excizemi či profylaktických izolovaných končetinových perfuzí, vyjadřuje Eggermont své přesvědčení, že v brzké době vymizí i chirurgické zákroky na SN. Z výsledků studie Multi-center Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT-1), kde se srovnávalo rameno pacientů s excizí SN a následnou observací, případně odloženou disekcí spádové lymfatické vs excize a biopsie

SN, vyplynulo, že křivky overall survival (OS) se zcela překrývají (Morton, ASCO 2005). Dále dodává, že zejména v oblasti melanomů hlavy a krku využívá k hodnocení SN výhradně ultrazvuk, a to z důvodů kosmetického i funkčního poškození (zejména nervů) pacienta. Nevýhodou ultrazvuku sice navždy zůstane subjektivní výpovědní hodnota, ale i ultrazvukově falešně negativní uzliny odpovídají pouze subkapsulárnímu postižení dle rotterdamské klasifikace, a není u nich tudíž indikován chirurgický zákrok. Pětileté přežití pacientů se subkapsulárním postižením SN nepřesahujícím 0,1 mm činí 91 %, což je srovnatelné s přežitím pacientů s negativní SN. Eggermont ukazuje práce, kdy v SN vyoperované až 7 let po operaci primárního ložiska byly nalezeny mikrometastázy, ale nevyvinuly metastazující onemocnění. Jedná se tedy o dormantní chronické onemocnění zcela kontrolované imunitním systémem? Rotterdamské studie, od kterých se odvíjí nová navrhovaná klasifikace SN (tab. 3), dokazují na křivkách OS rozhodující roli velikosti metastatického postižení SN.

Dále Eggermont podtrhl několik aktuálních poznatků k prognostickým a prediktivním faktorům. Jako nejdůležitější se jeví přítomnost ulcerace a přítomnost nodálních mikro/makrometastáz. Z tab. 2 je vidět ohromný rozdíl

v prognóze pacienta na pětileté přežití při nepřítomnosti ulcerace a pouze s jednou nodální mikrometastázou vs ulcerace a čtyři nodální makrometastázy. V obou případech se jedná o stadium III. Ve světle nových klasifikačních přístupů (Rotterdam-Dewar) – viz tab. 3 – se stadium III jeví jako velice heterogenní s téměř odlišnou biologii nádorového procesu. Tuto heterogenitu způsobuje především rozdíl v celkové tumorové náloži a její topografii v SN. Jako další nezávislý prognostický faktor jmenoval mitotickou aktivitu, kde zásadním mezníkem stran prognózy je nalezení jedné vs žádné mitózy. Zde je nárůst rizika exponenciální. S dalším nárůstem počtu mitóz se prognóza lineárně zhoršuje.

Axel Hauschild definoval HDI a LDI jako léčbu s odlišnou biologii a dodává, že chemoterapie v adjuvantní léčbě nemá své místo, ani v kombinovaných režimech imuno/chemoterapie. LDI popsal jako imunomodulační, HDI jako léčbu protinádorovou, působící nepřímými imunologickými mechanismy – zvýšením počtu tumor infiltrujících buněk, vývojem autoprotilátů (klinická manifestace autoimunity), poklesem cirkulujících Treg, modulací drah STAT1/3, změnami sérových cytokinů, normalizací signalizace T lymfocytům [1,5]. Jako prognostický faktor a možný indikátor optimální léčby LDI byla popsána leukocytóza, a to v tom smyslu, že LDI prodlužuje disease free interval (DFI) u pacientů s vyšším počtem leukocytů [6]. Jedinou prací, která mohla skutečně porovnat, co v tkáni melanomu způsobuje interferon, byla Kirkwoodova studie s neoadjuvantním podáváním HDI [7]. Porovnávali tkáň před léčbou a po léčbě a popsali pokles CD11c+, CD86 a STAT1/3, ale nezaznamenali změny v procesech angiogeneze a HLA exprese. Při párové analýze pacientů, kteří metastazovali, byla nalezena aktivace STAT1. Nicméně kompletní klinické odpovědi bylo dosaženo v 55 %, patologické odpovědi v 15 % a RFS > 2 roky v 50 %.

Autoimunitním projevům byla věnována větší diskuze, jelikož jejich interpretace je sporná. Helen Gogas ve svých pracích hovoří o pozitivní pro-

Tab. 2. AJCC 5leté přežití stadia III při ulceraci primárního ložiska a postižení lymfatických uzlin.

	Nodální mikrometastázy – 1	Nodální makrometastázy – 4
absence ulcerace	81,5 ± 1,9 (%)	45,4 ± 9,1 (%)
přítomnost ulcerace	56,6 ± 2,9 (%)	29,2 ± 6,7 (%)

Tab. 3. Rotterdam-Dewar klasifikace.

Heterogenita SN		
• tumor load		
< 0,1mm	0,1–1 mm	> 1 mm
• topografie		
• subkapsulární	• centrální, parenchymální	• extenzivní
Starz klasifikace		
• hloubka postižení SN (obdoba hodnocení primárního ložiska dle Breslow)		

agnostické výpovědi autoimunitních projevů, ale nikdy nepopisovala jejich prediktivní hodnotu [8]. Jiné práce to popírají [9]. Pravdou ale je, že pacienti s autoimunitním onemocněním jsou kontraindikováni pro léčbu HDI i do imunoterapeutických studií, což jakékoliv srovnání a interpretace činí o to složitějšími. A na rozvoj autoimunitní odpovědi je potřeba nějaký čas. Zjednodušeně řečeno: pacienti, kteří brzy zemřou, autoimunitní reakci nerozvinou, což opět vede k dezinterpretaci výsledků studií.

Novinkou mezi interferony je pegylovaný interferon (Sylatron v USA, Cylatron v Evropě), který byl postaven vůči observaci ve studii EORTC 18991 a je prezentován jako varianta HDI [10]. Prokázal prodloužení RFS (4 roky 45,6 %, v observačním rameni 38,9 %); medián RFS 34,8 měsíce, v observačním rameni 26,5 měsíce i OS.

Obracíme se k léčbě metastazujícího onemocnění. Vzhledem k novým preparátům, které přicházejí na trh, se doporučuje i u časných stadií vyšetřovat B-RAF, c-kit mutace z odstraněného primárního tumoru pro případ, že dojde k progresi. Imunoterapie poprvé přináší reprodukovatelné výsledky. Ipilimumab (YERVOY, Bristol-Maeyrs), plně humanizovaná protilátka proti konstitučnímu CTLA4 antigenu regulačních lymfocytů, přináší jako první agens prodloužení OS u pacientů s metastazujícím maligním melanomem [11]. Data MDX010-20 byla poprvé publikována v červnu 2010 [11] a rovněž prezentována na loňském ASCO. V tříramenné studii – a) ipilimumab + gp100, b) ipilimumab + placebo, c) gp100 + placebo – přináší ipilimumab medián přežití 10 měsíců, gp100 a placebo 6,4 měsíce, hazard ratio 0,68 měsíce. Tento preparát bude schválen pro monoterapii, ale nemělo by se zapomínat na jeho význam v posílení protinádorové léčby. Na tomto poli je třeba dalšího výzkumu a studií kombinovaných schémat vakcinací či transferů s ipilimumabem, který upravuje poměr cytotoxických a regulačních T lymfocytů. Je to oblast, v níž bylo dosaženo „záračných uzdravení“, ale pouze v rozsahu kazuistik [10]. Chybí statisticky významná čísla.

Efekt imunoterapie je důležité hodnotit dle správných kritérií (viz IRRC – immune-related response criteria; Guidelines for the Evaluation of Immunotherapy). V principu imunoterapie nemůže být hodnocen na základě tumor debulking, dokonce ani nárůst tumorové masy by neměl být hodnocen jako progres, jelikož dochází k infiltraci ložisek buňkami imunitního systému. Hodnotí se klinický stav. Restaging je doporučován v delším časovém odstupu.

Plně resekovaný melanom IV, R0 zasluhuje adjuvantní léčbu, ale aktuálně žádná taková není. Eggermont doporučuje pacienta sledovat nebo zařadit do studie. Uvádí, že je podceňována úloha chirurgie v léčbě pacientů s melanomem stadia IIIc a IV, zejména tam, kde jsou přítomny pouze in-tranzitní metastázy. Je lépe resekovat než ozařovat – jedná se o nádor radiorezistentní. Jakožto evropský koordinátor izolovaných končetinových perfuzí u maligního melanomu prezentoval Eggermont své zkušenosti ze skupiny 100 pacientů takto ošetřených TNF (1–4 mg) s melfalanem (10–13 mg). Drobné vícečetné léze chirurgicky neodstranitelné reagují na tuto léčbu velice dobře (50–60 % CR rate). Rozsáhlé tumory nikoliv (17 % CR rate), zřejmě z důvodu jejich značné inhomogenity s hypoperfundovanými oblastmi. Uptake léčiva je nízký. Kombinace s TNF přináší selektivní destrukci vaskulatury tumoru, a zlepšuje tak léčebnou odpověď. Jedná se o končetinu šetřící postup.

Dirk Schadendorf ve své prezentaci na závěr fóra shrnul velké množství nejnovějších poznatků a prezentoval povzbudivé závěry několika aktuálních studií. Melanom pojímá jako skupinu různých onemocnění (na různých typech kůže se vyskytují různé melanomy – fototyp, poškození sluncem, chronický osvit, sliznice), která bude třeba odlišovat genetickým profilováním (např. c-kit mutace je častější u akrálních melanomů, RAS/RAF mutace u nekutánních melanomů). Značná různorodost je dána přítomností až 30 000 by-stander mutací u jedné definované. Různé podtypy onemocnění mají různou prognózu,

budou vyžadovat různou léčbu a definování, kdo může profitovat z jaké terapie. Ze studií s cílenou léčbou uvedl několik příkladů, kdy zacílení mutované dráhy mělo dramatickou klinickou odpověď (př. imatinib u rektálního KIT mutovaného melanomu [12]; studie TEAM s nilotinibem u melanomu stadia IV s mutací c-kit) a dále prezentoval preparáty přicházející na trh zaměřené na MAP kinázovou dráhu. Preparát RG7204 (PLX4032 – vemurafenib, Roche) inhibuje B-RAF aktivovanou mutací V600E, která je přítomna nejčastěji (popisuje se až v 80 %), a GSK2118436 cílí na aktivovanou mutaci V600. Klinickou odpověď inhibice přináší v 70 %, a to v horizontu již 2 týdnů, což Schadendorf popisuje příměrem „pacient, který přijíždí na kolečkovém křesle, na další kontrolu přijíždí na kole“. Jedná se o práce na stadiu IV, primárním cílem těchto studií je prodloužení intervalu bez progresu (PFS). Medián PFS > 6 měsíců a dochází i k eliminaci mozkových metastáz.

Závěrem můžeme říci, že interferon alfa je první preparát, který v adjuvantní léčbě signifikantně prodloužuje DFS a dle výsledků 2/15 prospektivních randomizovaných studií i OS. Dle doporučení profesora Eggermonta jsou pacienti s centrálně postiženou sentinelovou uzlinou, ale bez postižení spádové lymfatické soustavy těmi, kteří z léčby HDI budou mít největší benefit. Jako varianta HDI přichází nyní pegylovaný interferon s možností ambulantního a méně invazivního aplikování. Ačkoli máme zcela konzistentní data o tom, že interferon funguje, benefit je malý a potřebujeme nové léky do adjuvantní léčby maligního melanomu. Do paliativní léčby přináší ipilimumab prodloužení OS a B-RAF/MEK inhibitory prodloužení PFS a zlepšení kvality života. I ve světle přicházející cílené léčby je třeba mít na mysli, že dobrá klinická odpověď neznamena vyléčení. Navíc ještě před uvedením inhibitorů B-RAF mutace na trh byla popsána rezistence na inhibici B-RAF mutace. Nicméně v bezúspěšné terapeutické situaci u metastazujícího maligního melanomu je to dobrý krok směrem k efektivní terapii založené na definování mutačního statusu.

Literatura

1. Ascierto PA, Kirkwood JM. Adjuvant therapy of melanoma with interferon: lessons of the past decade. *J Transl Med* 2008; 6: 62.
2. Eggermont AM, Suci S, MacKie R et al. Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage IIb/III melanoma (EORTC 18952): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9492): 1189–1196.
3. Hansson J, Aamdal S, Bastholt L et al. Two different durations of adjuvant therapy with intermediate-dose interferon alpha-2b in patient with high-risk melanoma (Nordic IFN trial): a randomised phase III trial. *Lancet Oncol* 2011; 12(2): 144–152.
4. Vaňásková J, Grim J, Kopecký J et al. High-dose interferon alfa v léčbě pacientů s maligním melanomem, sledování prediktivních a prognostických biomarkerů. *Klin Onkol* 2011; 24(3): 180–186.
5. Ascierto PA, Kirkwood JM, Mozzillo N et al. Regulatory T cell frequency in patients with melanoma with different disease stage and course, and modulating effects of high-dose interferon-alpha 2b treatment. *J Transl Med* 2010; 8: 76.
6. de La Salmonière P, Grob JJ, Dreno B et al. White blood cell count: a prognostic factor and possible subset indicator of optimal treatment with low-dose adjuvant interferon in primary melanoma. *Clin Cancer Res* 2000; 6(12): 4713–4718.
7. Kirkwood JM, Moschos SJ, Edington HD et al. Neoadjuvant treatment of regional stage IIIB melanoma with high-dose interferon alfa-2b induces objective tumor regression in association with modulation of tumor infiltrating host cellular immune responses. *J Clin Oncol* 2006; 24(19): 3164–3171.
8. Gogas H, Pectasides D, Kirkwood JM et al. Prognostic significance of autoimmunity during treatment of melanoma with interferon. *N Engl J Med* 2006; 354(7): 709–718.
9. Eggermont AM, Bouwhuis MG, Suci S et al. Autoimmune antibodies in recurrence-free interval in melanoma patients treated with adjuvant interferon. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(12): 869–877.
10. Zeng G, Rosenberg SA, Robbins PF et al. Generation of NY-ESO-1-specific CD4+ and CD8+ T cells by a single peptide with dual MHC class I and class II specificities: a new strategy for vaccine design. *Cancer Res* 2002; 62(13): 3630–3635.
11. Hodi FS, Schadendorf D, Urba WJ et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363(8): 711–723.
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.