
Sistemsko zdravljenje melanomskih bolnikov z zasevki v centralnem živčnem sistemu

Systemic treatment of melanoma patients with central nervous system metastases

Nežka Hribernik^{1,2}

¹Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana

Povzetek

Bolniki z metastatskim melanomom, ki imajo možganske zasevke, so posebna podskupina melanomskih bolnikov z zelo slabim preživetjem. Pri obravnavi teh bolnikov je ključen multidisciplinaren pristop, ki vključuje tako lokalno zdravljenje (nevrokirurgija, radioterapija) kot specifično sistemske onkološko zdravljenje. Z novimi možnostmi lokalne in sistemske terapije so se preživetja bolnikov z možganskimi zasevki izboljšala. Glede zaviralcev imunskih kontrolnih točk je kombinirana imunoterapija s PD-1/CTLA-4 protitelesi uspešnejša napram mono-immunoterapiji. S kombinirano imunoterapijo je bil v randomiziranih kliničnih raziskavah pri bolnikih z asimptomatskimi možganskimi zasevki ugotovljen visok odgovor na zdravljenje. Ugotavljali so dolgotrajne remisije. Pri bolnikih s simptomatskimi možganskimi zasevki, ki so potrebovali sistemski glukokortikoid, tega uspeha niso beležili. Glede tarčne terapije z BRAF in MEK zaviralci je bil pri kombinaciji dabrafeniba in trametiniba dokazan hiter in visok delež odgovorov, vključno pri bolnikih, ki so prejeli sistemski glukokortikoid. Žal pa je bilo trajanje odgovorov kratko, povprečno manj kot 6 mesecev. Raziskujejo se novi načini zdravljenja, ki bodo dodatno izboljšali preživetja teh bolnikov.

Ključne besede: melanom, možganski zasevki, zaviralci imunskih kontrolnih točk, BRAF in MEK zaviralci

Abstract

Patients with metastatic melanoma who have brain metastases are a special subgroup of melanoma patients with very poor survival. When treating these patients, a multidisciplinary approach is crucial, which includes both local treatment (neurosurgery, radiotherapy) and specific systemic oncological treatment. With the new possibilities of local and systemic therapy, the survival rates of melanoma patients with brain metastases have improved. Regarding immune checkpoint inhibitors, combined immunotherapy with PD-1/CTLA-4 antibodies is more successful than mono-immunotherapy. With combined immunotherapy, a high response to treatment was found in randomized clinical trials in patients with asymptomatic brain metastases. Long-term remissions were noted. In patients with symptomatic brain metastases who required systemic glucocorticoid, this success was not recorded. Regarding targeted therapy with BRAF and MEK inhibitors, the combination of dabrafenib and trametinib demonstrated a rapid and high response rate, including in patients receiving systemic glucocorticoids. Unfortunately, the duration of the responses was short, on average less than 6 months. New treatments are being researched that will further improve the survival rates of these patients.

Key words: melanoma, brain metastases, immune checkpoint inhibitors, BRAF and MEK inhibitors

1. Uvod

Melanom je najbolj agresiven kožni rak. Poleg pljučnega raka in raka dojke je med solidnimi tumorji z najvišjim tveganjem za pojav možganskih zasevkov (MZ). Pri bolnikih z melanomom so ti ob diagnozi metastatske bolezni prisotni v 10 – 20 %, delež pa se tekom zdravljenja zviša na 50%. Značilno za MZ pri melanomskih bolnikih je, da te pogosto zakrvavijo. MZ so pogosto mesto progressa bolezni in predstavljajo pomemben vzrok morbiditete in mortalitete. MZ razvijejo pogosteje mlajši moški, bolniki z melanomom skalpa, višjim mitotičnim indeksom in ulceracijo. Znotraj stadija III je kumulativna incidenca najnižja za stadij III.A, najvišja pa za stadij III.D. Dokazana je tudi višja incidenca MZ pri melanomskih bolnikih z BRAF in NRAS mutacijo ter izgubo PTEN.

V preteklosti so imeli melanomski bolniki z diagnosticiranimi MZ srednje preživetje okoli 4 mesece, ob prizadetosti leptomening pa še nižje. Edina možnost zdravljenja je bila kirurška resekcija ali zdravljenje z radioterapijo.

Področje obravnave melanomskih bolnikov z MZ je hitro razvijajoče se področje, v zadnjih letih z novimi oblikami specifične onkološke lokalne in sistemske terapije še bolj. Obravnavo melanomskih MZ je treba ločevati od obravnave nemelanomskih MZ.

2. Multidisciplinarna obravnava bolnikov

Obravnava bolnikov z melanomom, ki imajo MZ, je predvsem multidisciplinarna. Vsakega bolnika se prvo obravnava na multidisciplinarnem konziliju, kjer se za vsakega posameznega bolnika naredi najbolj optimalen načrt zdravljenja. Pri obravnavi je pomembno sodelovanje internista onkologa, ki vodi sistemsko zdravljenje, radioterapevta in nevrokirurga, ki sta zadolžena za lokalno zdravljenje. V letu 2021 so bile v *Annals of Oncology* objavljena EANO-ESMO priporočila za obravnavo bolnikov z možganskimi metastazami solidnih tumorjev. Med drugim obravnavajo tudi bolnike z melanomom.

Pri odločitvi za ustrezno zdravljenje je pomembno upoštevati predvsem število in velikost možganskih zasevkov (oligometastatski zasevki ali multipli, prizadetost mening), prizadetost drugih organskih sistemov, simptomatski zasevki ali asimptomatski zasevki, prisotost BRAF mutacije. Upoštevati je potrebno tudi splošno stanje zmogljivosti posameznega bolnika, pridružena obolenja, starost, socialno okolje.

3. Sistemsko zdravljenje

Do nedavnega so bila na področju sistemske terapije melanomskih bolnikov z MZ vsa preizkušana zdravljenja (temozolamid, fotemustin) popolnoma neuspešna. Intrakranialni odgovori na zdravljenje so znašali manj kot 10%. S prihodom zaviralcev imunskih nadzornih točk (ZINT) in tarčne terapije BRAF in MEK zaviralcev je na tem področju prišlo do znatnega napredka.

Prvi preizkušen ZINT je bil ipilimumab (CTLA-4 monoklonsko protitelo). V prospektivni klinični raziskavi so bili pri bolnikih z asimptomatskimi MZ ugotovljeni odgovori na zdravljenje intrakranialno v 10%. Pri bolnikih s simptomatskimi MZ, ki so potrebovali sistemski glukokortikoid, odgovorov na zdravljenje praktično ni bilo (okoli 5%). S PD-1 zaviralcem pembrolizumabom (PD-1 monoklonsko protitelo) so bili dokazani nekoliko boljši intrakranialni odgovori na zdravljenje, okoli 22%. Raziskave so vključevale le malo bolnikov. Pri obeh vrstah ZIKT so bili vidni dolgotrajni odgovori, kar je izoblikovalo hipotezo, da pri bolnikih, ki odgovorijo na zdravljenje, remisije trajajo dolgo.

Z zdravljenjem s kombinirano imunoterapijo (kombinacija CTLA-4 in PD-1 protiteles) je bil ugotovljen pomembno boljši odgovor na zdravljenje izven in znotraj CŽS. Klinična raziskava faze 2 CheckMate 204 je vključila tako bolnike z asimptomatskimi MZ (kohorta A) kot tudi s simptomatskimi zasevki (kohorta B). V kohorti A je bil ugotovljen odličen, 54.4% odgovor na zdravljenje intrakranialno, kar je najvišji odgovor ZINT intrakranialno do sedaj pri melanomskih bolnikih. Odgovori so bili dolgotrajni. Enoletno celokupno preživetje je znašalo kar 82%. V kohorto B so bili vključeni bolniki s simptomatskimi MZ, ki so lahko prejeli sistemski glukokortikoid deksametazon do največ 4 mg dnevno oz. ekvivalentni odmerki drugih glukokortikoidov. Odgovori na zdravljenje v tej kohorti pa so intrakranialno znašali le okoli 22%, srednje preživetje je bilo 8.7 mesecev.

Pri okoli 50 % bolnikov z melanomom je prisotna aktivirajoča mutacija *BRAF V600*. Ti bolniki imajo možnost tarčnega zdravljenja z BRAF in MEK zaviralci. O uspešnosti te terapije pri možganskih zasevkih nam je največ podatkov dala klinična raziskava COMBI-AD. Gre se za prospektivno klinično raziskavo faze 2, v kateri so melanomski bolniki z MZ prejeli tarčno terapijo z BRAF zaviralcem dabrafenibom in MEK zaviralcem trametinibom. V skupini bolnikov z asimptomatskimi MZ je bil ugotovljen 58% intrakranialni odgovor na zdravljenje. Trajanje odgovorov je pri tarčni terapiji z BRAF in MEK zaviralci

napram ZINT pomembno krajše, srednji čas odgovora intrakranialno je v klinični raziskavi znašal 6.5 mesecev.

V zadnjih letih je bil dosežen pomemben napredek na področju obravnave MZ, vendar še vedno pomemben delež melanomskih bolnikov z MZ ne odgovori na zdravljenje oziroma je to le kratkotrajno. V teku so zato številne raziskave, ki preučujejo nove kombinacije sistemske terapije, višje doze in nove terapevtike, ki bi imeli boljšo penetracijo intrakranialno. V teku so tudi raziskave, ki preučujejo uspešnost intratekalne aplikacije ZINT.

4. Zaključek

Bolniki z metastatskim melanomom, ki imajo možganske zasevke, imajo zelo slaba preživetja. Z novimi možnostmi lokalne in sistemske terapije so se preživetja bolnikov z možganskimi zasevki izboljšala. Pri obravnavi teh bolnikov je najbolj ključen multidisciplinaren pristop, ki vključuje sodelovanje nevrokirurga, radioterapevta in internista onkologa.

Viri

- Le Rhun E, Guckenberger M, Smits M, Dummer R, Bachelot T, Sahm F, et al; EANO Executive Board and ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours. *Ann Oncol*. 2021 Nov;32(11):1332-1347. doi: 10.1016/j.annonc.2021.07.016.
- Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, Chiang AC, Herbst RS, Sznol M, et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jul;17(7):976-983. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30053-5.
- Long GV, Atkinson V, Lo S, Sandhu S, Guminski AD, Brown MP, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018 May;19(5):672-681. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30139-6.
- Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, Hamid O, Hodi FS, Moschos SJ, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med*. 2018 Aug 23;379(8):722-730. doi: 10.1056/NEJMoa1805453.
- Tawbi HA, Forsyth PA, Hodi FS, Lao CD, Moschos SJ, Hamid O, et al. Safety and efficacy of the combination of nivolumab plus ipilimumab in patients with melanoma and asymptomatic or symptomatic brain metastases (CheckMate 204). *Neuro Oncol*. 2021 Nov 2;23(11):1961-1973.
- Davies MA, Saiag P, Robert C, Grob JJ, Flaherty KT, Arance A, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF^{V600}-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Jul;18(7):863-873. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30429-1.
- Gutzmer R, Vordermark D, Hassel JC, Krex D, Wendl C, et al. Melanoma brain metastases - Interdisciplinary management recommendations 2020. *Cancer Treat Rev*. 2020 Sep;89:102083. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102083. Epub 2020 Jul 18. PMID: 32736188.