

Sistemsko zdravljenje melanomskih bolnikov z metastazami v centralnem živčnem sistemu

Systemic treatment of melanoma patients with central nervous system metastases

Nežka Hribernik

Povzetek

Bolniki z metastatskim melanomom in možganskimi zasevki (MZ) so posebna podskupina melanomskih bolnikov, za katero so značilna zelo slaba preživetja. Pri obravnavi teh bolnikov je ključen multidisciplinaren pristop, ki vključuje tako lokalno zdravljenje (nevrokirurgija, radioterapija) kot specifično onkološko sistemske zdravljenje. Z novimi možnostmi terapije so se preživetja bolnikov z MZ nekoliko izboljšala. Glede zaviralcev imunskih kontrolnih točk je kombinirana imunoterapija s PD-1/ CTLA-4 protitelesi uspešnejša napram mono-imunoterapiji. S kombinirano imunoterapijo je bil v kliničnih raziskavah pri bolnikih z asimptomatskimi MZ ugotovljen visok odgovor na zdravljenje ter dolgotrajne remisije. Pri bolnikih z simptomatskimi MZ 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

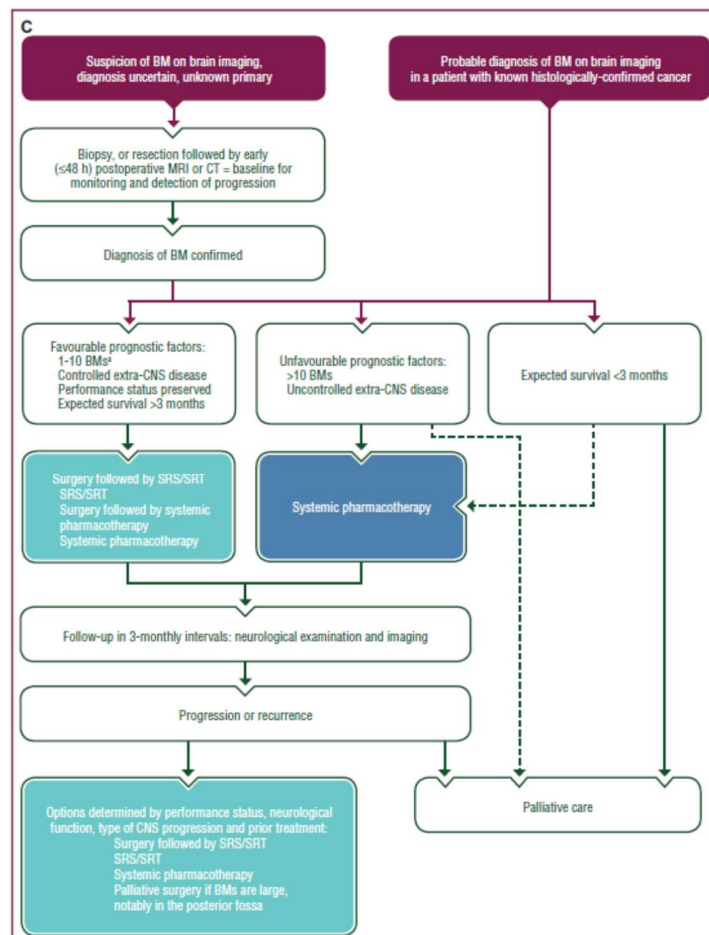
Vsebina

Melanom je najbolj agresiven kožni rak. Je eden izmed solidnih tumorjev 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%. MZ so pogosto mesto progressa bolezni in predstavljajo pomemben vzrok morbiditete in mortalitete. MZ razvijejo pogosteje mlajši moški, bolniki z melanomom skalpa in višjim mitotičnim indeksom. Znotraj stadija III je kumulativna incidenca najnižja za stadij III.A, najvišja pa za stadij III.D. Dokazana je tudi višja incidenca MZ pri 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 sistemske terapije še bolj. Obravnavo melanomskih MZ je treba ločevati od obravnave nemelanomskih MZ.

Obravnava bolnikov z melanomom in 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 sistemske zdravljenje, ter 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.



Slika 1: Obravnava melanomskih bolnikov z MZ. (referenca Le Rhun E. et al.)

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 pod 10%. Z prihodom zaviralcev imunskih kontrolnih točk (ZIKT) in tarčne terapije BRAF in MEK zaviralcev je na tem področju prišlo do znatnega napredka.

Prvi preizkušen ZIKT je bil ipilimumab (CTLA-4 monoklonsko protitelo). V prospektivni klinični raziskavi so bili pri bolnikih z asimptomatskimi MZ ugotovljeni 15 % intrakranialni odgovori. Pri bolnikih z simptomatskimi MZ, ki so potrebovali sistemski glukokortikoid, odgovorov na zdravljenje skoraj ni bilo (okoli 5%). S PD-1 zaviralcem pembrolizumabom (PD-1 monoklonsko protitelo) so bili dokazani nekoliko boljši intrakranialni odgovori na zdravljenje, okoli 22%. V raziskave je bilo vedno vključenih le malo bolnikov. Pri obeh vrstah ZIKT so bili vidni dolgotrajni odgovori (če bolnik odgovori na zdravljenje, ti trajajo dolgo).

Z zdravljenjem s kombinirano imunoterapijo (kombinacija CTLA-4 in PD-1 protiteles) je bil ugotovljen pomembno boljši odgovor na zdravljenje izven CŽS in znotraj. 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 ZIKT 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 odmerek 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. Bistveno drugače kot pri ZIKT pri tarčni terapiji z BRAF in Mek zaviralci običajno odgovori niso dolgotrajni, srednji čas odgovora intrakranialno je v raziskavi znašal 6.5 mesecev.

Zaključek

V zadnjih letih je bil dosežen velik 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.

Literatura

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.