Pokrok v léčbě mozkových metastáz u pokročilého melanomu

Eugen Kubala

Klinika onkologie a radioterapie FN Hradec Králové

Mozkové metastázy u generalizovaného melanomu představují významný léčebný problém současné onkologie. V roce 2017 byly publikovány tři významné práce zabývající se touto problematikou. Studie COMBI MB využila poznatků již dříve publikovaných zkušeností studie BREAK MB a u pacientů s prokázanou BRAF mutací použila k léčbě pacientů s mozkovými metastázami kombinaci BRAF a MEK inhibitorů. Výsledky prokázaly vysokou účinnost této léčby. Bylo dosaženo 58% ORR u asymptomatických nepředléčených pacientů proti 39,2 % ORR u pacientů léčených monoterapií s dabrafenibem. Další možností je léčba imunoterapií s použitím anti PD1 a anti CTLA4 protilátek. V porovnání se studiemi CheckMate 204 a ABC studie jsou výsledky obdobné. U studie CheckMate 204 byl ORR také 55 %, ale počet CR byl vyšší 21 % proti 4 % u COMBI MB. U studie ABC byl ORR 42 % u kombinované léčby IPI + NIVO a monoterapie s nivolumabem 20 %. Ani velké rozdíly nebyly pozorovány u 6měsíčního PFS, kterého dosáhlo u COMBI MB 44 % pacientů, u CheckMate 65 %, u ABC studie (IPI+ NIVO) 46 % pacientů a u monoterapie nivolumabem 28 % pacientů. Výsledky potvrdily podobnou efektivitu léčby mozkových metastáz jak cílenou léčbou MEK a BRAF inhibitory tak imunoterapií. Vysoké procento odpovědí není spojeno s jejich dlouhodobým trváním, medián 6,5 měsíce (95 % CI, 4,9–10,3), ve srovnání se stejnou léčbou u pacientů bez mozkových metastáz, medián 12,9 měsíců (95 % CI, 9,4–19,5). Z pohledu historických dat léčby mozkových metastáz radioterapií došlo k prodloužení trvání odpovědi z 3,4 měsíce (10) na 6,5 měsíce.

Klíčová slova: melanom, mozkové metastázy, imunoterapie, cílená léčba.

Progress in the treatment of cerebral metastases in advanced melanoma

Brain metastases in generalized melanoma represent a major therapeutic problem of current oncology. In 2017, three major studies were published on this issue. The COMBI MB study utilized the previously published experience of the BREAK MB study and in patients with proven BRAF mutation, combination of BRAF and MEK inhibitors were used to treat patients with brain metastases. The results demonstrated the high efficacy of this treatment. 58% ORR was achieved in asymptomatic non-treated patients versus 39.2% ORR in patients treated with dabrafenib monotherapy. Another option is treatment with immunotherapy using anti-PD1 and anti-CTLA4 antibodies. In comparison with the CheckMate 204 and ABC studies, the results are similar. For the CheckMate 204 study, ORR was also 55%, but the number of CR was higher, 21% to 4% in COMBI MB. In the ABC study, ORR was 42% for IPI + NIVO combination therapy and 20% for monotherapy with nivolumab. No major differences were seen in the 6-month PFS achieved by 44 % of patients in COMBI MB, 65% in CheckMate, 46% in the ABC study (IPI + NIVO) and 28 % in nivolumab monotherapy. The results confirmed the similar effectiveness of treatment of brain metastases as targeted treatment of MEK and BRAF inhibitors, as well as immunotherapy. A high percentage of responses is not associated with their long-term duration, median 6.5 months (95% CI, 4.9–10.3), compared to the same treatment in patients without cerebral metastases, median 12.9 months (95 % CI, 9, 4–19, 5). In terms of historical data on the treatment of brain metastases with radiotherapy, the duration of the response increased from 3.4 months (10) to 6.5 months.

Key words: melanoma, brain metastases, immunotherapy, targeted treatment.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Eugen Kubala, kubalaeugen@gmail.com

Klinika onkologie a radioterapie FN Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Onkologie 2018; 12(1): 12–16

Článek přijat redakcí: 18. 12. 2017

Článek přijat k publikaci: 4. 1. 2018

Úvod

Mozkové metastázy u melanomu jsou často diagnostikovány u pacientů již v době stanovení diagnózy a vyskytují se u 20 % pacientů. Jsou limitujícím faktorem přežití, které v průměru dosahuje 17 až 22 týdnů (1, 2, 3). Většina studií zabývajících se léčbou pokročilého metastazujícího melanomu pacienty s mozkovými metastázami vylučovala. Ukázalo se, že právě mozkové metastázy jsou limitujícím faktorem u takto léčených pacientů. Výsledky u některých pacientů léčených BRAF a MEK inhibitory nebo imunoterapií s antiPD1 nebo antiCTLA4 protilátkami ale také naznačovaly možnost úspěšného ovlivnění melanomu v této lokalizaci. Tyto poznatky vedly ke koncipování několika studií se zaměřením na mozkové metastázy u melanomu.

BRAF mutace se objevuje u metastáz do CNS ve formě V600E v 70–95 % nebo V600K v 5–30 %. Formy BRAF WT a NRAS WT se objevují u mozkových metastáz vzácně. Velmi zajímavé výsledky ze studie BREAK-MB, která se zabývala léčbou metastatického postižení centrálního nervového systému (CNS) a nové výsledky kombinací léčby BRAF a MEK inhibitory vedly ke změně pohledu na léčbu mozkových metastáz u melanomu. Tyto výsledky vedly ke konstrukci a provedení studie fáze II COMBI-MB.

Studie s dabrafenibem BREAK-MB, která se poprvé zabývala léčbou mozkových metastáz u melanomu, byla multicentrická dvoukohortová studie fáze II (4). 172 pacientů s prokázanou mutací BRAF V600E a V600K bylo rozděleno do dvou kohort. V kohortě A bylo 89 (52 %) pacientů, kteří nebyli doposud léčeni pro mozkové metastázy. V kohortě B bylo 83 (48 %) pacientů, kteří již progredovali na předchozí léčbě pro mozkové metastázy. Cílem studie bylo dosažení celkového výskytu intrakraniálních odpovědí (overall intracranial response rate – OIRR) u pacientů s BRAF V600E mutací, a to na základě hodnocení zkoušejícího. Mutace BRAF V600E byla prokázána u 139 (81 %) pacientů. V kohortě A s touto mutací dosáhlo odpovědi 29 (39,2 %, 95 % CI, 28,0–51,2) ze 74 pacientů. V kohortě B dosáhlo odpovědi 20 (30,8 %, 19,9–43,4) ze 65 pacientů. Jeden pacient (6,7 %, 0,2–31,9) z 15 pacientů s mutací BRAF V600K v kohortě A dosáhl celkové intrakraniální odpovědi a 4 pacienti (22,2 %, 6,4–47,6) z 18 pacientů s mutací BRAF V600K v kohortě B dosáhli OIRR. Hodnocení mediánu období do progresu, mediánu trvání délky

intrakraniální odpovědi a celkového přežití byl v obou kohortách delší pro mutaci BRAF V600E. Medián PFS byl delší než 16 týdnů a medián OS více než 31 týdnů. Pokles aktivity dabrafenibu u mutace BRAF V600K byl očekávaný, protože vycházel již z výsledků studie BRAEK – 2 (5), kde byli pacienti s metastázami do CNS vyloučeni. I přes horší výsledky nelze říci, že dabrafenib je neúčinný u mutace BRAF V600K, proto jej nevylučují při léčbě mozkových metastáz u skupiny pacientů s mutací BRAF V600K. Mechanismy, jakými penetruje dabrafenib do mozkových metastáz, jsou neznámé. Přesto na myších modelech byla zaznamenána koncentrace dabrafenibu nebo jednoho jeho metabolitu v CNS, a tak byla prokázána penetrace mozkovou hematoencefalickou bariérou. Tato bariéra může být také poškozená (6). Dabrafenib prokázal, že je účinný a bezpečný lék pro léčbu mozkových metastáz melanomu jak u BRAF V600E, tak u BRAF V600K mutovaných forem nezávisle na tom, zda byli zařazení pacienti předléčení nebo ne. Byla dosažena kontrola nad onemocněním v CNS v délce více než 31 týdnů, a to vedlo k diskuzi o jeho zařazení do léčby pacientů s mozkovými metastázami.

Úspěch duální blokady BRAF a MEK inhibitory vedl ke konstrukci a provedení studie COMBI-MB (7) u pacientů s metastazujícím melanomem do CNS. Do studie bylo zařazeno celkem 125 pacientů. V této multicentrické, otevřené, multicentrické studii fáze 2 byla hodnocena účinnost kombinací léčby dabrafenibem a trametinibem u čtyř skupin pacientů. Skupina A zahrnovala pacienty s BRAF V600E mut. asymptomatickými mozkovými metastázami bez předchozí lokální léčby mozkových metastáz s výkonnostním stavem PS 0–1 (dle ECOG). Skupina B zahrnovala pacienty s BRAF V600E mut. asymptomatickými mozkovými metastázami po předchozí lokální léčbě s výkonnostním stavem PS 0–1 (dle ECOG). Skupina C zahrnovala pacienty s BRAF V600D / K / R-mut. s asymptomatickými mozkovými metastázami po předchozí lokální léčbě, nebo bez ní, s výkonnostním stavem PS 0–1 (dle ECOG). Skupina D zahrnovala pacienty BRAF V600D / E / K / R-mut. symptomatickými mozkovými metastázami a s výkonnostním stavem PS 0–2 (dle ECOG). Do studie byli zařazení pacienti starší 18 let s kožním melanomem stadia IV. Primárním cílem byl počet intrakraniálních odpovědí u skupiny A pacientů. Sekundární cíle zahrnovaly in-

trakraniální odpověď u skupin B, C a D. U všech skupin zahrnovaly extrakraniální odpovědi a celkový počet odpovědí (ORR), trvání odpovědi intrakraniální, extrakraniální, celkové odpovědi, doby bez progresu (PFS), celkové přežití (OS) a bezpečnost. Do studie bylo zařazeno 125 pacientů (skupina A 76 pacientů, B 16 pacientů, C 16 pacientů a D 17 pacientů). V kohortě A byl průměrný věk 52 let, 53 % mužů a 37 % mělo zvýšenou hladinu LDH nad normu. Hodnocení výsledků bylo provedeno k 28. listopadu 2016 a medián sledování pro všechny skupiny byl 8,5 měsíce. Při analýze výsledků pokračovalo ve studii 14 pacientů (18 %) ze skupiny A a 2 pacienti (13 %) ze skupiny B, zatímco ve skupinách C a D byla léčba u všech pacientů ukončena. Primární cíl studie byl dosažen, když 44 pacientů (58 %) ve skupině A dosáhlo intrakraniální odpovědi, 3 kompletní odpovědi (4 %) a 41 parciální odpovědi (54 %). Průměrná délka trvání intrakraniální odpovědi dosáhla 6,5 měsíce (95 % CI, 4,9–10,13). Intrakraniální odpověď byla pozorována také u devíti (56 %) ze 16 pacientů v kohortě B, u sedmi (44 %) z 16 pacientů v kohortě C a u deseti (59 %) ze 17 pacientů v kohortě D. Extrakraniální odpovědi byly pozorovány u 42 pacientů (55 %, 95 % CI, 43–67) ze 76 pacientů ve skupině A. Medián délky trvání odpovědi dosáhl 10,2 měsíce (95 % CI, 5,8 – nebylo dosaženo). Extrakraniálních odpovědí bylo dosaženo u 7 pacientů (44 %) z 16 ve skupině B, u 12 pacientů (75 %) ze 16 ve skupině C a u 7 pacientů (41 %) ze 17 ve skupině D. Ve skupině A byl počet celkových odpovědí ORR (intrakraniální + extrakraniální) 44 (58 %, 95 % CI, 46–69), u kterých medián trvání dosáhl 6,5 měsíce (95 % CI, 4,9–10,13) ve skupině B devět (56 %) z 16 pacientů v kohortě B, ve skupině C sedm (44 %) z 16 pacientů a ve skupině D 11 (65 %) ze 17 pacientů. Nástup odpovědi nastal u skupiny A během 4 týdnů a za 4–8 týdnů u ostatních skupin. V době analýzy dosáhl medián doby do progresu PFS 5,6 měsíce (95 % CI, 5,3–7,4) u skupiny A, 6měsíčního PFS dosáhlo 44 % pacientů (95 % CI, 32–56) a 12měsíčního PFS 19 % pacientů. Progrese onemocnění u většiny pacientů nastala intrakraniálně u 66 pacientů (63 %) ze všech 125 pacientů. V obou lokalitách intrakraniálně a extrakraniálně vznikla progrese současně u 28 pacientů (22 %). Následná terapie po progresu u všech skupin obnášela především imunoterapii s antiCTLA4 a antiPD1 protilátkami a někteří podstoupili radioterapii nebo

chirurgickou léčbu. V době analýzy dat dosáhl medián doby léčby pacientů ve všech skupinách 6 měsíců. 24 pacientů (19 %) z celkových 125 je v léčbě s dabrafenibem a trametinibem více jak 12 měsíců, v době analýzy 44 pacientů (35 %) pokračovalo v léčbě. Medián celkového přežití ve skupině A dosáhl 10,8 měsíců (95 % CI, 8,7–19,6). 6měsíční celkové přežití (OS) bylo zaznamenáno u 79 % pacientů a 12měsíční celkové přežití u 46 % pacientů. Nežádoucí účinky byly obdobné jako u jiných studií s BRAF a MEK inhibitory a byly zaznamenány u 98 % pacientů. Jeden nebo více nežádoucích účinků stupně 3 a 4 byl zaznamenán u 60 pacientů (48 %). U 108 pacientů 98 % souvisely vedlejší účinky s léčbou dabrafenibu a trametinibu. Nejčastějším závažným vedlejším účinkem u dabrafenibu byla pyrexie zaznamenaná u 8 pacientů (6 %) a u trametinibu pokles ejekční frakce levé komory srdeční u 5 pacientů (4 %).

Léčbou metastatického postižení CNS se zabývaly i dvě studie které použily k léčbě imunoterapii kombinací antiPD1 a antiCTLA4 protilátky nivolumab a ipilimumab.

Studie ChekMate 204 (8) hodnotila úspěšnost léčby u pacientů s ≥ 1 mozkovými metastázami většími než 0,5–3,0 cm a s žádnými neurologickými příznaky vyžadujícími léčbu kortikoidy. Obě skupiny pacientů byly léčeny nivolumabem (NIVO) a ipilimumabem (IPI) v kombinaci NIVO 1 mg/kg + IPI 3 mg/kg 1x za 3 týdny 4 cykly a následně NIVO 3 mg/kg 1x za 2 týdny až do progresu nebo nezvladatelné toxicity. Primárním cílem studie byl celkový klinický přínos, který zahrnoval počet intrakraniálních odpovědí (kompletní odpověď [CR] + částečnou odpověď [PR] + stabilizaci onemocnění [SD] trvající > 6 měsíců). Z 90 zařazených pacientů bylo dosud vyhodnoceno 75. Střední věk u pacientů byl 59 let (rozsah 22–79). Střední počet indukčních dávek (NIVO + IPI) dosáhl 3; 26 pacientů (35 %) dostalo 4 dávky NIVO + IPI a 38 pacientů (51 %) pokračovalo s monoterapií NIVO. Medián sledování pacientů v době hodnocení dosáhl 6,3 měsíce. Míra odpovědi u intrakraniálního postižení (ORR) dosáhla 56 % (95 % CI, 44–68); u 19 % pacientů byla zaznamenána úplná odpověď. Počty intrakraniálních a extrakraniálních odpovědí byly shodné. Vedlejší účinky stupně 3/4 spojené s léčbou INVO + IPI se vyskytly u 48 % pacientů, z toho neurologických u 8 % zahrnující bolesti hlavy a synkopy. Pouze u 3

pacientů (4 %) bylo nutno léčbu ukončit pro neurologické AE. Jeden pacient zemřel na autoimunitní myokarditidu. Studie CheckMate 204 prokázala vysokou účinnost léčby kombinace NIVO + IPI u mozkových metastáz s akceptovatelnou toxicitou. Tyto příznivé výsledky NIVO + IPI mohou představovat nový přístup v léčbě u pacientů s asymptomatickými metastázami melanomu v CNS. Imunoterapie s NIVO + IPI by mohla odstranit nebo oddálit celkové ozáření CNS nebo stereotaktickou radioterapii u mozkových metastáz melanomu.

Výsledky této studie byly potvrzeny australskou studií ABC (9).

Ve studii byli pacienti rozděleni do 3 kohort. V kohortě A bylo zařazeno 33 asymptomatických pacientů bez předchozí lokální léčby mozkových metastáz a randomizovaných do ramene s léčbou nivolumab (NIVO 1 mg/kg) a ipilimumab (IPI 3 mg/kg) každé 3 týdny ve 4 cyklech a následně pokračování v nivolumabu v dávce 3 mg/kg každé 2 týdny. Kohorta B zahrnovala 27 asymptomatických pacientů bez předchozí lokální léčby mozku randomizovaných do ramene s nivolumabem v dávce 3 mg/kg každé 2 týdny. Kohortu C tvořilo 16 pacientů s předchozí lokální léčbou mozkových metastáz nebo s příznaky postižení CNS nebo leptomeningeálním onemocněním a s progresí ve 2 po sobě jdoucích vyšetřeních CNS magnetickou rezonancí, kterým byl podáván nivolumab v dávce 3 mg/kg každé 2 týdny. Dosud byla vyhodnocena léčba u 67 ze 76 pacientů, u kterých byl dosažen medián sledování 16,4 měsíce (95 % CI, 13,8–19,5). Vyhodnocení zahrnovalo 26 pacientů z každé kohorty A a B a všech 16 pacientů z kohorty C. Střední doba sledování byla 16,4 měsíců (95 % CI, 13,8–19,5). Rozsah sledování byl od 5 až 34 měsíců. Střední věk pacientů pro kohorty A a B byl přibližně 60 let. Pacienti ve skupině C byli mladší s mediánem věku 54 let. Většina pacientů byli muži a měli výkonnostní status ECOG 0, avšak 50 % pacientů v kohortě C mělo výkonnostní stav ECOG 1 nebo 2. Zvýšená hladina laktát dehydrogenázy (LDH) se vyskytla u asi 40 % pacientů v kohortách A a C. V kohortě B byla zaznamenána zvýšená hladina LDH u 58 % pacientů. Přibližně 50 % pacientů v kohortách A a B mělo mutaci BRAF V600 ve srovnání s 81 % v kohortě C. Čtvrtina pacientů v kohortách A a B absolvovala předchozí léčbu BRAF + MEK inhibitory ve srovnání se 75 % u kohorty C. Ve skupinách A a C mělo přibližně 50 %

pacientů prokázány alespoň 4 mozkové metastázy ve srovnání s 20 % ve skupině B. Primárním cílem byl celkový počet intrakraniálních odpovědí v průběhu 12 týdnů léčby. Sekundárními cíli byl celkový počet extrakraniálních odpovědí, doba přežití bez progresu (PFS), celkové přežití (OS) a bezpečnost. Počet intrakraniálních odpovědí u kohorty A (kombinace IPI + NIVO) dosáhl 42 % (CR 15 %, PR 27 % a SD 8 %). V kohortě B (monoterapie NIVO) dosáhl počet intrakraniálních odpovědí 20 % (CR 12 %, PR 8 % a SD 4 %) a v kohortě C (symptomatictí pacienti s NIVO) dosáhl počet intrakraniálních odpovědí 6 % (CR 0 %, PR 6 % a SD 25 %).

Střední doba trvání intrakraniální odpovědi nebyla dosud dosažena v žádném ze tří ramen studie.

U BRAF pozitivních pacientů, kteří nebyli předléčení inhibitory BRAF/MEK, byl počet intrakraniálních odpovědí v kohortě A 50 % (CR 15 %, PR 35 %), u kohorty B 21 % (CR 10,5 %, PR 10,5 %) a u kohorty C 25 % intrakraniálních odpovědí (PR u 1/4 pacientů). V kohortě A dosáhl průměrný intrakraniální PFS 4,8 měsíce v kohortě B 2,7 měsíce a v kohortě C 2,5 měsíce. PFS v délce trvání 6 měsíců dosáhlo 46 % pacientů kohorty A, 28 % pacientů kohorty B a 13 % pacientů kohorty C. Závažné vedlejší účinky spojené s léčbou se vyskytovaly u 46 % pacientů kohorty A, u 12 % pacientů kohorty B a u 25 % pacientů kohorty C. Přerušení léčby v důsledku nežádoucích účinků se vyskytlo u kohorty A v 27 %, u kohorty B ve 4 % a u kohorty C v 6 %. Neurologické nežádoucí účinky nebyly časté, objevily se pouze u 4 ze 67 analyzovaných pacientů. Studie ABC prokázala významnou efektivitu léčby kombinací nivolumab a ipilimumab.

Co ukazují výsledky výše uvedených studií a jaké jsou možnosti léčby mozkových metastáz u generalizovaného melanomu?

Studie COMBI MB prokázala že přidáním MEK inhibitoru trametinibu k BRAF inhibitoru dabrafenibu způsobuje výrazné zlepšení výsledků léčby u metastáz do CNS. Bylo dosaženo 58 % ORR u asymptomatických nepředléčených pacientů proti 39,2 % ORR u pacientů léčených monoterapií s dabrafenibem (4). Také počet extrakraniálních odpovědí byl uspokojivý – 55 % pacientů.

V porovnání se studiemi CheckMate 204 (8) (kombinovaná léčba ipilimumab 3 mg/kg 4x 3 týdny nivolumab 1 mg/kg 1x za 2 týdny a následně do progresu u metastazujícího melanomu do CNS) a ABC studie (9) (kombinovaná léčba ipilimumab 3 mg/kg 4x 3 týdny nivolumab 1 mg/kg 1x za 2 týdny a následně do progresu vs. nivolumab 3 mg/kg do progresu u metastazujícího melanomu do CNS) jsou výsledky obdobné.

U studie CheckMate 204 byl ORR také 55 %, ale počet CR byl vyšší 21 % proti 4 % u COMBI MB. U australské studie ABC byl ORR 42 % u kombinované léčby IPI + NIVO a monoterapie s nivolumabem 20 %. Extrakraniální odpovědi byly také podobné u CheckMate 204 49 %, u ABC 48 % a u monoterapie nivolumabem u ABC 30 %. Ani velké rozdíly nebyly pozorovány u 6měsíčního PFS, které dosáhlo u Combi MB 44 % pacientů, u CheckMate 65 %, u ABC studie (IPI + NIVO) 46 % pacientů a u monoterapie nivolumabem 28 % pacientů. Výsledky potvrdily podobnou efektivitu léčby mozkových metastáz cílenou léčbou MEK a BRAF inhibitory. Vysoké procento odpovědí není spojeno s dlouhodobým trváním. Dosud bylo zaznamenáno jen její poměrně krátké trvání medián 6,5 měsíců (95 % CI, 4,9–

10,3) ve srovnání se stejnou léčbou u pacientů bez mozkových metastáz medián 12,9 měsíců (95 % CI, 9,4–19,5). Z pohledu historických dat léčby mozkových metastáz radioterapií došlo k prodloužení trvání odpovědi z 3,4 měsíce (10) na 6,5 měsíce. Z pohledu výsledků studií s extrakraniálním postižením to je velmi málo.

Bohužel, i v roce 2017 musíme konstatovat, že o vzniku, vlastnostech a biologickém chování mozkových melanomových metastáz mnoho nevíme. To je velmi špatná zpráva, když víme, že u 30 % pacientů s melanomem ve stadiu IV. nacházíme mozkové metastázy. Naše poznatky byly omezeny i tím, že pacienti s metastázami do CNS byli dosud ze studií vylučováni. Abychom lépe pochopili biologii metastazujících melanomových buněk do CNS, bylo by vhodné je nějakým způsobem získat z cerebrospinálního moku, eventuálně získat přímo nádorové buňky, které v tomto moku cirkulují. Vývoj mozkových metastáz je komplex pochodů, který umožní implantovat buňky melanomu z primárního ložiska nebo metastáz do CNS. Zatím jsme neporozuměli všem mechanismům vzniku mozkových metastáz, do kterých jsou zapojeny signální dráhy jako STAT3 a PI3K/AKT. STAT3 se podílí na uvolnění

buněk do cévního řečiště, angiogenezi a prevenci anoikis (smrt buňky z důvodu nedostatečné vazby na extracelulární matrix). U melanomových buněk v CNS byla prokázána vysoká aktivita dráhy PI3K/AKT způsobená častou ztrátou negativního regulátoru PTEN (11, 12).

Jak bychom měli postupovat v hledání léčby mozkových melanomových metastáz

Standardní postupy jsou chirurgická léčba, stereotaktické ozáření gama nožem, nebo zevní ozáření CNS. Poznatky studie COMBI MB ukázaly, že vyřazování pacientů s mozkovými metastázami ze studií bylo nesprávné a tato skupina z této léčby může profitovat. Stejně výsledky léčby anti CTLA4 a anti PD-1 protilátkami prokázaly studie CheckMate 204 a ABC. Zatím ale nevíme, zda výsledky budou mít dlouhodobé trvání.

Naskytá se také možnost kombinace léčby BRAF a MEK inhibitory a následně imunoterapie s anti CTLA4 a anti PD-1 protilátkami. Na to odpoví další studie, ve kterých se musíme zaměřit především na mozkové metastázy, protože, jak se ukazuje, jsou to ony, které rozhodují u budoucnosti pacienta.

LITERATURA

1. Davies MA, Liu P, McIntyre S, et al. Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases. *Cancer* 2011; 117: 1687–1696.
2. Fife KM, Colman MH, Stevens GN, et al. Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1293–1300.
3. Eigentler TK, Figl A, Krex D, et al. Number of metastases, serum lactate dehydrogenase level, and type of treatment are prognostic factors in patients with brain metastases of malignant melanoma. *Cancer* 2011; 117: 1697–1703.
4. Long GV, Trefzer U, Davies MA, Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(11): 1087–1095.
5. Trefzer U, Minor D, Ribas A, et al. BREAK-2: a Phase II trial of

- the selective BRAF kinase inhibitor GSK2118436 in patients with BRAF mutation-positive (V600E/K) metastatic melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res* 2011; 24: 1020.
6. Eichler AF, Chung E, Kodack DP, et al. The biology of brain metastases-translation to new therapies. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8: 344–356.
7. Davies MA, Saiag P, Robert C, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 863–873.
8. Tawbi H, Forsyth P, Algazi A, et al. Efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab in patients with melanoma metastatic to the brain: results of the phase II study CheckMate 204. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2017; 35(Suppl. 15): 9507 (abstr).
9. Long GV, Atkinson V, Menzies AM. A randomized pha-

- se II study of nivolumab or nivolumab combined with ipilimumab in patients (pts) with melanoma brain metastases (mets): The Anti-PD1 Brain Collaboration (ABC). *J Clin Oncol* 35, 2017(Suppl; abstr 9508).
10. Fife KM, Colman MH, Stevens GN, et al. Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1293–1300.
11. Chen G, Chakravarti N, Aardalen K, et al. Molecular profiling of patient-matched brain and extracranial melanoma metastases implicates the PI3K pathway as a therapeutic target. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 5537–5546.
12. Niessner H, Forschner A, Klumpp B, et al. Targeting hyperactivation of the AKT survival pathway to overcome therapy resistance of melanoma brain metastases. *Cancer Med* 2013; 2: 76–85.