

# Sekvenční léčba u metastatického BRAF V600 mutovaného melanomu. Stále otevřené otázky bez jasných odpovědí

**Eugen Kubala**

Onkologická klinika 1. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha

Léčba melanomu dosáhla za posledních 10 let výrazných pokroků. U BRAF mutovaného melanomu máme k dispozici dokonce dva způsoby léčby: imunoterapii a biologickou léčbu. Oba způsoby vykazují v 1. linii léčby podobné výsledky. Chybí však přímé posouzení obou léčebných způsobů. Nepřímé analýzy randomizovaných studií a výsledky z reálné praxe se navzájem nepotvrzují. Zatím se řídíme při výběru léčby klinickými zkušenostmi, které máme z dosud proběhlých randomizovaných studií. V přehledu se pokusíme ukázat na současné znalosti o predikci léčebného postupu. Porovnáme výsledky metaanalýz randomizovaných studií a výsledky analýz z reálné praxe.

**Klíčová slova:** sekvenční léčba, mutovaný BRAFV600 melanom, imunoterapie, biologická léčba.

## Sequential treatment of metastatic BRAF V600 mutant melanoma. Still open questions without clear answers

Melanoma treatment has made significant progress over the last 10 years. For BRAF mutant melanoma, we even have two treatments for immunotherapy and biologic therapy. Both methods show similar results in 1 treatment line. However, a direct assessment of both treatments is lacking. Indirect analyzes of randomized studies and results from real practice do not confirm each other. So far, we follow the clinical experience we have from previous randomized studies when choosing treatment. In the overview, we will try to show the current knowledge about the prediction of treatment. We will compare the results of a meta-analysis of randomized studies and the results of analyzes from real practice.

**Key words:** sequential treatment, mutated BRAFV600 melanoma, immunotherapy, biological treatment.

## Úvod

Pokročilý metastazující melanom je jedním ze závažných a život ohrožujících nádorových onemocnění s 5letou mírou přežití pouze 27 % u pacientů. Nedávný pokrok v cílené terapii a imunoterapii výrazně zlepšil prognózu dlouhodobého přežití u těchto pacientů. U mnoha pacientů se však nakonec vyvine rezistence na tuto léčbu, a dojde k recidivě onemocnění s fatálními následky pro pacienta. Hledáme odpověď, jak kombinovat a řadit cílenou léčbu a imunoterapii, abychom zabránili nebo oddálili vzniku rezistence na tuto léčbu. Současně v léčbě

BRAFV600 mutovaného melanomu dominují dvě hlavní terapeutické strategie v léčbě metastatického melanomu: inhibice aktivované mitogenem proteinkinázové dráhy (MAPK) a inhibice imunitních kontrolních bodů (imunoterapie) (1). Obě léčebné strategie prokázaly významné prodloužení přežití pacientů s metastatickým melanomem (2, 3). U blokady MAPK byly selektivní inhibitory BRAF a MEK účinné u BRAFV600 mutovaného melanomu jako jednotlivé látky, stejně jako v kombinovaných režimech. Pětiletá celková míra přežití mutovaných BRAF V600 pacientů s metastatickým melanomem léčených kombinací BRAF

a MEK inhibitorů dabrafenib plus trametinib dosáhla 34 % (4). U imunoterapie byly použity blokátory antigenu 4 cytotoxického T lymfocytu (antiCTLA-4) a inhibitoru receptoru pro programovanou smrt-1 (PD-1), a prokázaly svoji vysokou účinnost v léčbě metastatického melanomu v monoterapii nebo v kombinaci léčbě. Pacienti s metastatickým melanomem, kteří byli léčeni anti PD-1 protilátkou nivolumabem, dosáhli 5leté celkové míry přežití ve 44 %, a u kombinované léčby s blokátorem CTLA-4 ipilimumabem dokonce v 52 % (5). Co nabízejí oba léčebné postupy? Kombinovaná MAPK BRAF plus MEK má vyšší míru počtu od-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Eugen Kubala, eugen.kubala@ftn.cz

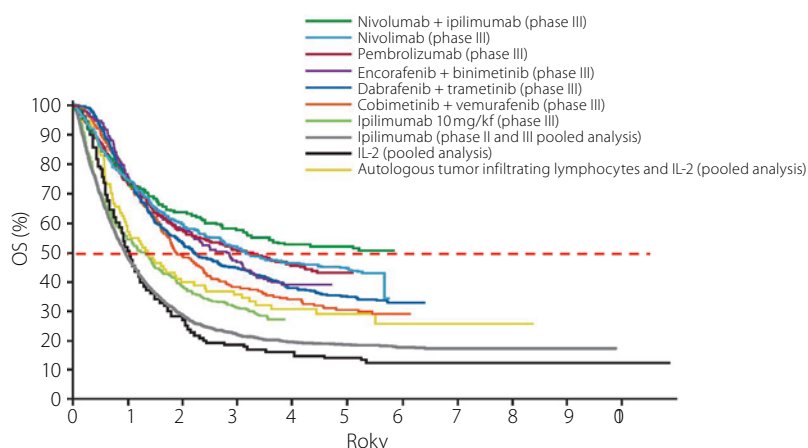
Onkologická klinika 1. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Vídeňská 800, 140 59 Praha 4-Krč

Cit. zkr: Onkologie 2021; 15(4): 174–178

Článek přijat redakcí: 2. 6. 2021

Článek přijat k publikaci: 20. 6. 2021

**Obr. 1.** Přehled výsledků celkového přežití OS podle klinických studií imunoterapie a cílené terapie u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým melanomem



Podle Olivier Michielin, et al. *J Immunother Cancer* 2020; 8: e000948

povědi než imunoterapie. Odpovědi na léčbu protilátkami anti PD-1 anti CTLA4 inhibitory jsou naopak v časovém kontextu dlouhodobé a jsou často nezávislé na době jejich podání a odpovědi přetrvávají často dlouhodobě po ukončení léčby. Zatím existují určité standardní postupy, které vycházejí z klinických zkušeností. Pacienti, jejichž nádory nepostupují rychle a bezprostředně neohrožují důležitou funkci orgánu, jsou vhodnými adepty na léčbu imunoterapií v první linii a inhibitory MAKP je vhodné ponechat do druhé linie (6).

Zatím nám chybí dostatek klinických dat. Naše rozhodování se opírá jen o klinické zkušenosti a analýzy z retrospektivních studií. Tyto výsledky se snažíme přenést do klinické praxe. Lepší orientaci v této problematice mohou přinést i výsledky preklinických studií, kde jsou konfrontovány postupy sekvenčního podání se simultánním podáním obou léčebných postupů biologické léčby a imunoterapie. V řešení toho složitějšího problému mohou pomoci výsledky v preklinických studiích, které zkoumají mechanismy imunoterapie a biologické léčby a jejich vzájemného ovlivňování. Znalosti o prodloužení odpovědi způsobené vzájemným ovlivňováním imunoterapie a biologické léčby mohou pomoci při výběru léčby. Pozitivní odpovědi v preklinických modelech mohou ovlivnit výběr možností léčby pro pacienty s BRAF mutovaným melanomem. Jednou z nejčastějších genetických změn melanomu jsou mutace genu BRAF, které postihují přibližně 50 % pacientů. Pacienti s touto mutací mají možnost využití obou léčebných způsobů cílené léčby a imunoterapie.

Je otázkou, jak k těmto možnostem přistoupit, zda podat léčbu simultánně nebo sekvenčně. Simultánní podání bylo záhy diskvalifikováno poměrně vysokou toxicitou. Přístupnější se jeví sekvenční podání. Hledáme optimální řazení obou léčebných způsobů.

### Současné možnosti výběru terapie v první a druhé linii

Zatím nemáme úplná data z randomizovaných studií, která by přímo porovnála účinnost imunoterapie a cílené léčby u pacientů s metastatickým melanomem BRAF-V600 mutovaným v první nebo druhé linii léčby. Ve skutečnosti imunoterapii a cílenou léčbu lze použít v první linii u pacientů, kteří splňují určité rozdíly charakteru onemocnění, které dávají výhodu uplatnění jedné z použitých léčebných modalit (7). Mezi hlavní rozdíly mezi imunoterapií a cílenou léčbou považujeme nástup klinické odpovědi, jež je rychlá u cílené léčby a pomalá u imunoterapie. Obecně platí, že imunoterapie je schopna navodit výraznou hloubku odpovědi, a prodloužit její trvání. Schopnost vyšší míry odpovědi pozorujeme i u cílené léčby, ale bez dlouhodobého trvání. Vzájemné řazení imunoterapie a cílené léčby může být ovlivněno charakterem onemocnění a celkovým stavem nemocného. Rychlý postup onemocnění a špatný výkonnostní stav nemocného po použití cílené léčby může snížit účinnost následné imunoterapie ve druhé linii. Pro zařazení pacienta do imunoterapie je důležité znát jeho ostatní onemocnění, a zaměřit se na přítomnost autoimunitních onemocnění, která mohou být

limitujícím faktorem pro zařazení do imunoterapie. Především dlouhodobé používání kortikosteroidů nebo imunosupresivních látek vyřazuje pacienta z použití této léčby. U cílené léčby takovými faktory mohou být kardio-vaskulární onemocnění, arytmie nebo oční onemocnění především onemocnění sítnice. Při rozhodování o použití určitého druhu léčby musí být zvážěn poměr rizika a přínosu pro jednotlivého pacienta. Protože nemáme zatím přímé srovnání, která léčba je vhodná v první linii, a která ve druhé linii léčby, byly jednotlivé způsoby léčby a její účinnost vyhodnoceny retrospektivně (8) (obrázek 1).

Na základě výsledků mnoha studií byl vytvořen určitý model pokročilosti onemocnění založený na počtu zasažených orgánů, metastáz do CNS, hladiny LDH (laktátdehydrogenázy). Je tvořen čtyřmi modely onemocnění s jejich řešením sekvenční léčby, která se jeví jako optimální. První pacient s onemocněním s nízkým rizikem a bez přítomnosti metastáz v CNS se vyznačuje malým počtem zasažených orgánů pod 3 a bez postižení CNS. Jako nejvhodnější je považována imunoterapie s použitím protilátek anti PD-1 nebo kombinace antiPD1 + anti CTLA4 protilátek. Při progresi je doporučeno vyšetření přítomnosti *BRAF* mutace. U pacientů s mutovanou formou *BRAF* je doporučeno podat kombinaci BRAF a MEK inhibitorů. U pacientů bez přítomnosti mutace BRAF není jednoznačný názor na způsob léčby, možno podat anti CTLA4 protilátku, pokud nebyla použita v 1. linii nebo lze podat jiné způsoby léčby jako chemoterapie, interleukin 2, radioterapie, nebo jen podpůrnou léčbu. Druhý pacient s onemocněním s nízkým rizikem s přítomností metastáz v CNS, která je dominující komplikací, jejíž řešení je na 1. místě. V případě, že se jedná o asymptomatické metastázy, které nevyžadují podávání kortikoidů, je na prvním místě doporučena kombinace anti PD-1 a anti CTLA4 protilátek, která se jeví jako nejúčinnější. Možno podat jen monoterapii anti PD-1 nebo ji kombinovat se stereotaktickým ozářením. Při navrhování 2. linie je nutné vyšetřit přítomnost BRAF mutace. U pacientů s pozitivním nálezem podáme kombinaci BRAF a MEK inhibitorů. U pacientů bez mutace můžeme zvolit anti CTLA4 protilátku, pokud nebyla podána v 1. linii, chemoterapii, účast v klinické studii,

pokud je dostupná, nebo podpůrnou léčbu. Třetí pacient s vysoce rizikovým onemocněním a bez přítomnosti metastáz v CNS se vyznačuje vysokým počtem metastázami zasažených orgánů, více jak 3. Jako první by měla být vyšetřena přítomnost BRAF mutace. U mutované formy lze podat kombinace BRAF a MEK inhibitorů a při již malé progresi nálezu změnit na imunoterapii anti PD-1+ anti CTLA-4 protilátkami. Pokud bychom zvolili v 1. linii kombinovanou imunoterapii, při progresi je možno podat BRAF a MEK inhibitory. U pacientů bez mutované formy je výběr omezen na imunoterapii v 1. a 2. linii. Ve 2. linii je možné podat chemoterapii nebo jen podpůrnou léčbu. Čtvrtý pacient s vysoce rizikovým onemocněním s přítomností metastáz v CNS. V tomto případě je rozhodující, zda je nutná léčba symptomatických mozkových metastáz kortikoidy. Zde u BRAF mutované formy melanomu je možno použít BRAF a MEK inhibitory, pokud selžou lze podat chemoterapii nebo podpůrnou léčbu. U mozkových metastáz nevyžadujících léčbu kortikoidy, lze použít v 1. linii kombinaci imunoterapii anti PD-1 + anti CTLA4 protilátek a ve 2. linii při progresi BRAF a MEK inhibitory. U nemutované formy lze podat imunoterapii v 1. linii a ve 2. linii podpůrnou léčbu, chemoterapii nebo radioterapii.

## Výsledky randomizovaných studií

Abychom mohli rozhodovat o sekvenční terapii, potřebujeme dostatečně validní data, která by jasně řekla, kdy a jak použít v 1. linii imunoterapii nebo biologickou léčbu. To určí, co bude rozhodující pro výměnu jednoho způsobu léčby za druhý. Jedním z pokusů o stanovení správné sekvenční léčby metastatického melanomu je studie Jesper van Breeschoten v British Journal of Cancer 2021 (9). Autoři provedli analýzu výsledků léčby melanomu z registru pacientů Dutch Melanoma Treatment Registry. Pacienti byli vybráni z databáze nizozemského registru léčby melanomu, a to v letech 2014 až 2017: pacienti měli pokročilý melanom s potvrzenou mutací BRAFV600. V daném období byli léčeni v první linii buď inhibitory BRAF/MEK nebo protilátkami anti-PD-1. V této longitudinální observační studii byli zařazeni všichni pacienti s neresekovatelným

melanomem stadia IIIC nebo stadia IV ze 14 center. Data o průběhu onemocnění pacienta byla prospektivně registrována od stanovení diagnózy až do úmrtí. Pacienti byli sledováni a každé tři měsíce byl hodnocen průběh onemocnění. Všichni pacienti starší 18 let, kteří byli diagnostikováni v letech 2014 až 2017 (datum ukončení hodnocení byla 1. 8. 2019), byli zahrnuti do studie, pokud byli v první linii léčeni monoterapií anti-PD-1 (pembrolizumab nebo nivolumab) nebo inhibitory BRAF/MEK (dabrafenib + trametinib nebo vemurafenib + cobimetinib). Kombinované terapie enkorafenib + binimetinib a ipilimumab + nivolumab během této doby ještě nebyly k dispozici. Pacienti s uveální nebo slizničním melanomem byli ze studie vyloučeni. Celkové přežití (OS) bylo definováno jako čas od zahájení systémové léčby do smrti z jakékoli příčiny a hodnoceno pomocí Kaplan – Meier metody. TTNT byl definován jako čas od zahájení léčby do progresu onemocnění a změny léčby nebo úmrtí z jakékoliv příčiny. Mezi 1. 1. 2014 až 31. 12. 2017 celkem zařazeno 330 pacientů do léčby v první linii BRAF/MEK inhibitory a 254 pacientů do léčby s anti PD1 protilátkami. Pacienti dostávající inhibitory BRAF/MEK inhibitory proti pacientům s anti PD-1 léčbou v první linii měli vyšší stav výkonnosti ECOG  $\geq 2$  (23,0 % vs. 8,7 %), zvýšenou hladinu LDH (50,3 % vs. 22,4 %), onemocnění IV-M1c (87,6 % vs. 67,3 %), mozkové metastázy (41,8 % vs. 18,5 %), jaterní metastázy (33,9 % vs. 21,3 %) a metastázy  $\geq 3$  orgánech (59,4 % vs. 42,5 %). Rozdíly mezi oběma skupinami pacientů nebyly zaznamenány ve věku a pohlaví. Medián doby sledování dosáhl 28,3 měsíců pro celkovou populaci. Následná léčba po 1. linii byla významně nižší u skupiny pacientů léčených s BRAF/MEK inhibitory. Druhou linii podstoupilo 61,3 % pacientů s BRAF/MEK inhibitory proti 94,5 % pacientů s anti PD1 protilátkami a třetí linii podstoupilo pouhých 6,5 % s BRAF/MEK inhibitory proti 43,4 % pacientů s anti PD1 protilátkami. Aby mohly být porovnány oba způsoby léčby, bylo nutno obě skupiny srovnat podle jednotlivých rizikových faktorů. Pro porovnávání obou skupin byla použita klasifikace podle nejbližších sousedů 1 : 1. Do tohoto hodnocení bylo zařazeno 310 pacientů. 155 pacientů, kteří dostávali v první linii BRAF/MEK inhibitory BRAF/MEK (50 %), a 155 paci-

entů, kteří dostali anti-PD-1 protilátku první linie (50 %). Skupiny se nelišily s ohledem na věk (střední věk: 62 vs. 62 let), pohlaví (47,7 % vs. 47,7 % žen), výkonnostní stav ECOG  $\geq 2$  (7,1 % vs. 7,1), zvýšenou hladinu LDH  $> 250$  U/L (30,3 % vs. 30,3 %), rozsah postižení stadium IV-M1c (77,4 % vs. 77,4%), počet postižených orgánů  $\geq 3$  (45,8 % vs. 45,2 %), přítomnost mozkových metastáz (22,6 % vs. 22,6 %), přítomnost jaterních metastáz (21,9 % vs. 21,9 %) a léčba imunomodulačními látkami (13,5 % vs. 13,5 %). Tyto úpravy umožnily porovnat účinnost léčby v 1. linii bez ovlivnění výsledků nevyvážeností skupin pacientů přítomností různých negativních prognostických faktorů. Medián OS inhibitorů BRAF/MEK v první linii byl nižší 19,8 měsíce (95 % CI: 16,7–24,3) ve srovnání s kohoutou anti-PD-1 42,3 měsíce (95 % CI 37,3–NE) HR 0,50 0,36–0,70  $p < 0,001$  a podání anti PD1 v první linii tak redukuje úmrtí o 50 %. U TTNT nebyl tento výsledek signifikantní u BRAF/MEK inhibitorů 10,1 měsíce (95 % CI: 7,7–15,0) proti 14,6 měsíce (95 % CI 10,1–27,7) u anti PD-1 protilátek. Optimálně shodná kohorta zahrnovala 508 pacientů a zahrnovala nejpodobnější soubor pacientů v obou skupinách léčených anti PD1 protilátkami a BRAF/MEK inhibitory. Medián OS v první linii byl u monoterapie antiPD-1 vyšší 42,3 měsíce (95 % CI: 34,4–SV) proti inhibitům BRAF/MEK 15,6 měsíce (95 % CI: 12,4–19,1) HR 0,43 (0,34–0,56)  $p < 0,001$ . Medián TTNT inhibitorů BRAF/MEK první linie byl nižší ve srovnání s monoterapií anti-PD-1 7,6 měsíce (95 % CI: 6,1–9,9) vs. 18,9 měsíce (95 % CI: 11,0–24,4). Léčba anti-PD-1 první linie snížila riziko úmrtí o 57 % v optimálně uzavřeném vzorku.

Ve studii Algazi a spol. (10) prezentované na Annual Meeting ASCO 2020 si autoři dali za cíl vyhodnotit vliv předchozí blokady imunitního kontrolního bodu (ICB) na prodloužení doby bez progresu (PFS) u pacientů léčených intermitentně versus kontinuálně dabrafenibem a trametinibem. Do randomizované studie fáze 2 SWOG S1320 (NCT02196181) bylo zařazeno a léčeno 242 pacientů s melanomem ve stadiu III nebo IV. 206 pacientů bylo randomizováno v poměru 1 : 1 (kontinuální léčba 105 pacientů vs. 101 pacientů s přerušovanou léčbou 5 týdnů léčby/3týdny přerušení). 37 % pacientů ze studie dostávalo předchozí imunoterapii. Medián PFS u všech pacientů

s předchozí léčbou imunoterapií dosáhl 9 měsíců ve srovnání s 6 měsíci u pacientů bez předchozí expozice imunoterapie (HR 0,60; 95 % CI 0,41–0,98;  $p = 0,016$ ). Pacienti, kteří byli léčeni kontinuálním dávkovacím schématem BRAF/MEK inhibitory, vykazovali nevýznamný trend ke zlepšení PFS po předchozí imunoterapii mPFS 11 měsíců oproti 7 měsícům bez imunoterapie ( $p = 0,059$ ). Pacienti v režimu s přerušovaným dávkováním BRAF/MEK inhibitorů s imunoterapií dosáhli mPFS 5 měsíců proti 9 měsícům u pacientů bez předchozí imunoterapie ( $p = 0,17$ ). Nebyl zjištěn žádný rozdíl na základě předchozí imunoterapie a dávkovacího schématu. Medián celkového přežití mOS dosáhl 29 měsíců v obou ramenech studie ( $p = 0,51$ ). Různé režimy dávkování BRAF/MEK inhibitorů analyzované samostatně s přechodem imunoterapií nebo bez ní nevykazovaly žádné rozdíly v celkovém přežití (kontinuální podávání BRAF/MEK inhibitorů  $p = 0,66$ ; přerušované podávání  $p = 0,65$ ). Autoři vyloučili vliv negativních prediktorů léčby (LDH laktátdehydrogenáza, ECOG, stadium IV B/C), které byly vyrovnané u obou skupin. Autoři napsali, že velikost vzorku této analýzy mohla omezit schopnost detekovat interakce mezi předchozí imunoterapií a léčebným ramenem. Ve své diskuzi také napsali, že „tyto nálezy mohou být náchylné ke zkreslení výběru, protože u pacientů s agresivnějším onemocněním může zvýšit pravděpodobnost zahájení léčby dabrafenibem a trametinibem v první linii.“ Výsledky z této studie nedokázaly určit, který ze způsobů léčby je vhodný u metastatického onemocnění.

V další analýze dat z reálné databáze elektronických lékařských záznamů Flatiron Health Pavlik a spol. (11) prokázali, že riziko úmrtí u pokročilého BRAF mutovaného melanomu bylo o 32 % nižší u pacientů, kteří dostávali nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) ve srovnání s těmi, kteří obdrželi BRAFi + MEKi. Průměrné sledování pacientů se pohybovalo v rozmezí 15–16 měsíců, dosáhlo přežití 64 % pacientů léčených NIVO + IPI ve srovnání s 43 % pacientů léčených BRAFi + MEKi. V první linii při podání NIVO+ IPI zemřelo 20 % pacientů proti 32 % pacientů, kteří v první linii byli léčeni BRAF/MEK inhibitory (HR: 0,68; 95 % CI: 0,47–0,98;  $p = 0,038$ ). Následnou léčbou po NIVO + IPI pokračovalo 43 % pacientů proti

33 % pacientů s léčbou BRAF/MEK inhibitory v první linii. I v této studii z reálné klinické praxe prokázala imunoterapie významný přínos v délce přežití ve srovnání s cílenou léčbou BRAF/MEK inhibitory v první linii.

Hledání optimální sekvenční léčby u metastatického BRAF V600 mutovaného melanomu vedlo ke konstrukci několika prospektivních studií, které by měly přinést odpověď, jak správně indikovat imunoterapii a cílenou léčbu. Studie fáze II SECOMBIT (12) rozdělila 251 pacientů s BRAF mutovaným melanomem do tří ramen A, B a C. V rameni A pacienti zahájili léčbu kombinací cílené léčby encorafenibem (E) + binimetinibem (B) a při progresi na tuto léčbu byla podána imunoterapie ipilimumab (I) a nivolumab (N) do progresu. V rameni B pacienti zahájili léčbu kombinací imunoterapií I + N do progresu. Potom následovala biologická léčba E + B do progresu. V rameni C byla prvních 8 týdnů podávána biologická léčba E + B a potom následovala imunoterapie I + N do progresu. Při progresi byla opět nahrazena biologickou léčbou E + B. Primárním cílem studie byl medián celkového přežití mOS a druhotnými cíli medián doby bez progresu mPFS, počty pacientů, kteří se dožili dvou a tří let, celkový počet odpovědí a trvání celkové odpovědi a hodnocení biomarkerů. Zatím při mediánu doby sledování 17,5 měsíce (10,2–23,4 měsíce) máme k dispozici předběžné výsledky. V rameni A bylo zařazeno 69 pacientů a mPFS dosáhl 15,8 měsíce. V rameni B s 71 pacienty dosáhl mPFS 7,2 měsíce a v rameni C s 69 pacienty mPFS 11,4 měsíce. Jednoletého PFS dosáhlo v rameni A 60 % pacientů, v rameni B 43 % pacientů a v rameni C 46 % pacientů. Dvouletého PFS dosáhlo 35 %, 38 % a 39 %. Ve dvouletém PFS nebyl zjištěn žádný rozdíl. U analýzy celkového počtu odpovědí ORR se ukázala síla biologické léčby v rychlém nastolení odpovědi. Proto v rameni A dosáhlo ORR 82,6 % (CR 21,7 %) a rameni C 78,3 % (CR 29,0 %), kde byla léčba zahájena biologickou léčbou proti nižšímu počtu odpovědí u ramene B 45,1 % (CR 15,5 %), s imunoterapií v první linii. Také úroveň toxicity byla ovlivněna druhem léčby, která byla podána v první linii. U pacientů v rameni B bylo nejvíce vedlejších účinků 73 % G3/4, proti 49 % v rameni A, 51 % v rameni C. Závažné vedlejší účinky G3/4 související s léčbou byla u ramene B s imuno-

terapií v první linii nejvyšší 54 % proti ramenu A 28 % a C 32 % s biologickou léčbou. Zatím nemáme k dispozici výsledky celkového přežití. Z dosud zveřejněných výsledků nelze provést jednoznačné hodnocení. Přesto se ukazuje, že zahájení léčby biologickou léčbou přináší rychlou odpověď, což se odrazí i ve výsledku počtu pacientů s jednoletým PFS. Při delším sledování se ale tento rozdíl stírá.

## Diskuze

Současné výsledky studií vycházející z reálné praxe léčby metastatického BRAFV600 melanomu mají výsledky, které dokazují, že imunoterapie představovaná nivolumabem nebo kombinací s ipilimumabem je efektivnější v první linii léčby než biologická léčba představovaná různými BRAF/MEK inhibitory. Váha výsledů těchto studií je podložena praktickými výsledky, ale často se jedná o analýzu určité databáze pacientů. Srovnávané skupiny pacientů i přes velkou snahu o dosažení jejich srovnatelnosti (9, 10, 11) jsou zatíženy určitou chybou především výskytem a kombinací rizikových faktorů u obou skupin. Dost často vidíme, že u pokročilých onemocnění s často viscerální krizí se lékaři přiklánějí ke kombinaci BRAF/MEK inhibitory. Vychází přirozeně ze zkušenosti, že tyto léky dosáhnou rychlé odpovědi. U imunoterapie tento účinek je oddálený. U imunoterapie máme zkušenost, že asi 30 % pacientů má vrozenou rezistenci na tuto léčbu. Protože zatím neznáme prediktory této rezistence, může být podání imunoterapie pro pacienta fatální. Metaanalýza údajů z 26 vybraných klinických studií (13), které zastupují oba léčebné způsoby pokročilého melanomu, porovnála 84 Kaplan Meier křivek. Pro každý způsob léčby byly vytvořeny střední křivky přežití bez progresu (PFS) a celkové přežití (OS) váženým průměrováním. V první linii léčby dosáhlo 3letého přežití OS 41,3 % pacientů léčených BRAF/MEK inhibitory a 49,9 % pacientů s imunoterapií anti PD-1 a 58,4 % pacientů s imunoterapií s antiCTLA-4 plus anti PD-1 protilátkami. V prvních 12 měsících sledování 1. linie léčby pacienti s BRAF/MEK inhibitory měli lepší výsledky PFS a OS než pacienti léčení imunoterapií s anti PD-1 a nebo v kombinaci s anti CTLA4 protilátkami. Později došlo k nadřazenosti imunoterapie nad inhibitory BRAF/MEK inhibitory. Ve druhé linii



dosáhla léčba BRAF/MEK inhibitory lepších výsledků po celou dobu 3letého sledování proti anti-PD-1 protilátkám. Celkové přežití 3 let dosáhlo 42,4 % pacientů s a BRAF/MEK inhibitory proti 40,1 % pacientů léčených nati PD1 protilátkami. Podíváme-li se na studie z reálné praxe, jsou výsledky z prvních 12 měsíců zcela odlišné od analýzy randomizovaných studií. Ve studii van Breeschoten J. a spol. (9) se výsledky těchto dvou analýz liší v trendu křivek přežití. V analýze randomizovaných studií (13) v prvních 12 měsících jsou výsledky u BRAF/MEK inhibitorů lepší než léčba anti PD-1 protilátkami 75,0 % (72,3–77,6) proti 73,2 % (70,7–75,8) a ke křížení křivek dochází po 12 měsících léčby. U studie z reálné praxe jsou výsledky inhibitorů od samého začátku BRAK/MEK horší. 12měsíčního přežití dosáhlo 65,3 %, (klasifikace podle nejbližších sousedů)/ 57,1 % (optimálně shodná kohorta) proti anti

PD-1 protilátkám 83,0 % (77,3–89,2)/81,7 % (77,0–86,6). Od samého počátku jsou křivky přežití (Kaplan Meier) odděleny ve prospěch imunoterapie. Obdobný trend vidíme u studie Pavlik a spol. (11), kde v průměrném sledování pacientů 15–16 měsíců dosáhlo přežití 64 % pacientů léčených NIVO + IPI ve srovnání s 43 % pacientů léčených BRAF/MEK inhibitory. V metaanalýze randomizovaných studií (13) jsou výsledky vyrovnané 12měsíční přežití dosáhlo 75 % pacientů s léčbou BRAF/MEK inhibitory a 76,6 % pacientů léčených antiPD-1 a+ antiCTLA4 protilátkami. Na základě dosud získaných výsledků je nutné vyhodnotit údaje o dlouhodobém přežití pro souběžné studie protilátek BRAF/MEK a PD-1 /CTLA4. Současně probíhá studie DREAMseq (NCT02224781) (14), která zkoumá dabrafenib a trametinib následovaný ipilimumabem (Yervoy) a nivolumabem (Opdivo) nebo ipilimumabem

a nivolumabem následovaným dabrafenibem a trametinibem. Pokud nebudeme mít tato data z randomizované studie, nelze tuto otázku definitivně vyřešit, a zůstávají nám k dispozici známá doporučení ESMO a NCCN.

## Závěr

Pokusili jsme se nastínit současnou problematiku sekvenční léčby u pokročilého metastatického BRAF mutovaného melanomu, kde jsou k dispozici dva různé léčebné přístupy. Prozatím máme k dispozici výsledky z randomizovaných studií v první linii. Chybí důkazy z prospektivních randomizovaných studií, které by přímo posoudily imunoterapii a biologickou léčbu. Zajímavé jsou výrazné rozdíly dat metaanalýzy randomizovaných studií z reálné klinické praxe, které přinášejí odlišné výsledky. To svědčí o komplikovanosti toho problému.

## LITERATURA

- Schadendorf D, van Akkooi ACJ, Berking C, et al. Melanoma. Lancet 2018; 392: 971e84.
- Schadendorf D, Fisher DE, Garbe C, et al. Melanoma. Nat Rev Dis Primers 2015; 1: 15003.
- Luke JJ, Flaherty KT, Ribas A, et al. Targeted agents and immunotherapies: optimizing outcomes in melanoma. Nat Rev Clin Oncol 2017; 14: 463e82.
- Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. N Engl J Med 2019; 381: 626e36.
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med 2019; 381: 1535e46.
- Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2019; 30: 1884e901.
- Mason R, Heng S and Atkinson V. Outcomes following progression on BRAF/MEK inhibition in metastatic melanoma. J Clin Oncol 2017; 35 (Suppl. 15): Abstract 9537.
- Michielin O, Atkins MB, Koon HB, et al. Evolving impact of long-term survival results on metastatic melanoma treatment. Journal for ImmunoTherapy of Cancer 2020; 8: e000948.
- van Breeschoten J, Wouters MWJM, Hilarius DL, et al. First-line BRAF/MEK inhibitors versus anti-PD-1 monotherapy in BRAFV600-mutant advanced melanoma patients: a propensity-matched survival analysis. Br J Cancer 2021; 124: 1222–1230.
- Algazi AP, Othus M, Daud A, et al. Association of previous immune checkpoint (ICB) blockade with longer progression-free survival (PFS) in patients treated intermittently versus continuously with dabrafenib and trametinib: Post-hoc analysis S1320. J Clin Oncol. 2020; 38 (Supplement 15): 10039.
- Pavlick AC, Zhao R, Lee CH, Ritchings C, Rao S. First-line immunotherapy versus targeted therapy in patients with BRAF-mutant advanced melanoma: a real-world analysis. Future Oncol. 2021 Feb; 17(6): 689–699.
- Ascierto PA, Mandala M, Ferrucci PF, et al. First report of efficacy and safety from the phase II study SECOMBIT (SEquential COMBo Immuno and Targeted therapy study) Annals of Oncology 2020; 31 (suppl\_4).
- Ugurel S, Röhm J, Ascierto PA, et al. Survival of patients with advanced metastatic melanoma: The impact of MAP kinase pathway inhibition and immune checkpoint inhibition – Update 2019. Eur J Cancer. 2020 May; 130: 126–138.
- ClinicalTrials.gov. DREAMseq (Doublet, Randomized Evaluation in Advanced Melanoma Sequencing) a Phase III Trial. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02224781> [Accessed 21 Oct 2019].