

Gyógyítható lesz-e a melanoma? Perspektívák a melanoma kezelésében

Will melanoma be curable? Perspectives in melanoma therapy

LENGYEL ZSUZSANNA DR.^{1*} BALTÁS ESZTER DR.^{2*}, GYULAI ROLLAND DR.¹
Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai
Klinika, Pécs¹
Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati és Allergológiai
Klinika, Szeged²

* Az első szerzők a kézirat megírásában egyenlő mértékben vettek részt.

ÖSSZEFOGLALÁS

A melanoma genetikájának és az immunszabályozás mechanizmusainak jobb megismerése számos új készítmény jóváhagyásához vezetett a metasztatikus melanoma kezelésében. Bár ezek a terápiák áttörést hoztak az áttétes melanoma kezelésében, hosszú távú túlélés vagy teljes gyógyulás csak a betegek egy részében érhető el. A túlélési paraméterek további javítása és az egyénre szabott kezelések reményében jelenleg is több száz klinikai vizsgálat érhető el melanomában. A jelen közlemény röviden összefoglalja a jövőbeli lehetséges új terápiás készítményeket, eljárásokat és a már törzskönyvezett gyógyszerek hatékonyságát növelő lehetőségeket.

Kulcsszavak:

melanoma – adjuváns kezelés – célzott kezelés – immunonkológiai terápia

SUMMARY

Advancements in melanoma genetics and immunoregulatory mechanisms have led to the approval of several new drugs in the treatment of metastatic melanoma. Although these therapies represent a breakthrough in the treatment of metastatic melanoma, long term survival or complete healing can be achieved only in a segment of patients. Several hundred clinical trials are currently ongoing in melanoma to achieve further survival benefit and individualized treatment. In this article we review the upcoming therapies in melanoma, as well as agents and procedures that may increase the efficacy of the approved medications.

Key words:

melanoma – adjuvant treatment – target therapy – immuno-oncological therapy

A melanoma malignum gyógyszeres kezelése az elmúlt években jelentős átalakuláson ment keresztül. A melanoma terápiájában „gold standardként” alkalmazott dacarbazin után közel negyven évvel, 2011-ben törzskönyvezték az első olyan gyógyszert, mely bizonyítottan pozitívan befolyásolja az előrehaladott (irrezekábilis vagy metasztatikus) melanomában szenvedő betegek teljes túlélését (1). Az azóta eltelt időben még hét új gyógyszer került törzskönyvezésre (vemurafenib, dabrafenib, nivolumab, pembrolizumab, trametinib, cobimetinib, talimogene laherparepvec) Európában. Mind a célzott-, mind az immunonkológiai készítmények jelentősen megnövelték a metasztatikus melanomában szenvedők progressziómentes- (PFS) és teljes túlélését (OS), a terápiára adott teljes válasz (ORR) igen kimagasló (2). A jó eredmények ellenére a cután melanomák egy része illetve bizonyos melanoma altípusok (pl. uveális, mucosális) az új terápiákra csak kisebb mértékben vagy egyáltalán

nem reagálnak, illetve egy idő után rezisztencia alakul ki. A kezelésre jól reagáló betegek kiválasztására napjainkban biomarkerek nem állnak rendelkezésünkre, ezek meghatározására számos kutatás zajlik (3). A közleményben összefoglaljuk a magas rizikójú tumorok jövőbeni esetleges adjuváns terápiáját, valamint az előrehaladott melanoma esetében ismeretjük a már törzskönyvezett terápiák kombinációs lehetőségeit és az új terápiás modalitásokat, gyógyszereket.

Az adjuváns terápia jövője melanoma malignumban

A magas rizikójú melanoma malignumban szenvedő betegeknél adjuváns kezelés tekintetében sokáig csak az interferon (IFN) kezelés volt az egyetlen lehetőség. A klinikai

Levelező szerző: Dr. Lengyel Zsuzsanna
e-mail: lengyel.zsuzsanna@pte.hu

vizsgálatok metaanalízise igazolta a kezelés pozitív hatását a recidíva mentes túlélésre (RFS), ugyanakkor az OS-t az interferon kezelés csak kisebb mértékben befolyásolta (4). Magától értetődő volt a metasztatikus melanómában jó eredményeket mutató új szerek kipróbálása adjuváns indikációban. 2015. októberében az USA-ban a Food and Drug Administration (FDA) az ipilimumabot adjuváns indikációban törzskönyvezte. A regisztrációhoz vezető EORTC 18071 fázis III-as vizsgálat a RFS és OS szignifikáns növekedését találta az ipilimumab karon a placebóval szemben (5 éves RFS 40,8% vs. 30,3% és 5 éves OS 65,4% vs. 54,4%) (5). Meg kell azonban említeni, hogy számos súlyos, grade 3–5-ös mellékhatás jelentkezett a szokásosnál magasabb dóziszú (10 mg/tskg) ipilimumab karon (41,6% vs. 2,7%), mely a betegek életminőségét jelentősen befolyásolta. Többek között ez vezetett az ECOG 1609-es klinikai vizsgálat elindításához, melyben a betegek az egyik karon az ipilimumabot magasabb dózisban (10 mg/tskg), a másik karon 3 mg/tskg dózisban kapják, a harmadik karon magas dóziszú interferon adásában részesülnek. A vizsgálat eredménye 2019 végére várható és alkalmas lesz az ipilimumab és a magas dóziszú interferon kezelés hatékonyságának direkt összehasonlítására. Természetesen a programozott sejthalál receptor-1 (PD-1) gátlókkal is számos klinikai vizsgálat zajlik adjuváns indikációban (6,7), azonban eredményeikre az RFS és OS tekintetében még néhány évet kell várni. A metasztatikus melanómában elért eredményekből tudjuk, hogy a PD-1 gátlók mellékhatás profilja az ipilimumabhoz képest kedvezőbb, valamint IV. stádiumú betegeknek az ipilimumabnál hatékonyabbak, ezért a klinikai vizsgálatok adatait nagy várakozás előzi meg. A célzott kezelés tekintetében a BRAF-gátló monoterápia és a BRAF + MEK inhibitor kombináció alkalmazásával is folynak vizsgálatok sebészeti ellátást követő III-as stádiumú betegeknek (pl. COMBI-AD, BRIM8) adjuváns indikációban.

Új stratégiák törzskönyvezett készítményekkel előrehaladott melanómában

Immunonkológiai és célzott terápiás szerek új kombinációi

Egyre több bizonyíték van azzal kapcsolatban, hogy a célzott daganat-gátlók alkalmazása az immunrendszer aktiválódását eredményezheti (8). A kezelés hatására fokozódik a cytotoxicus T-sejtek intratumorális denzitása, valamint a kezelés által előidézett nekrozis és apoptózis részt vesz a tumor ellenes immunválasz kiváltásában (9, 10). A célzott (BRAF+MEK inhibitor) és az immunterápia kiegészítheti egymás hatását, melynek köszönhetően növekedhet a válaszadók aránya a monoterápiában alkalmazott immunterápiához képest, illetve tartósabb választ eredményezhet a célzott terápiához képest (8).

Előrehaladott melanómában az immun- és célzott terápiát kombinációban fázis I-es vizsgálatokban tesztelték. A vemurafenib és ipilimumab kombinációt súlyos hepatotoxicitás miatt kényszerültek leállítani (11). A dabrafenib és ipilimumab (3mg/kg) kombinációt a betegek jól tolerálták, he-

patotoxicitás nem jelentkezett. A vemurafenib és a még nem törzskönyvezett atezolizumab (programozott sejthalál ligand-1 gátló) kombinációját három különböző kohorszban adták (12, 13). A két gyógyszer együttes (konkurens) adását tolerálták legrosszabbul a betegek és ezzel észlelték a legalacsonyabb ORR (33%) értéket. Azokon a karokon ahol a vemurafenib kezelést követően kapták a betegek az atezolizumabot (szekvenciális adagolás), az ORR magasabb volt (75 ill. 100%) és tolerálhatóság szempontjából is kedvezőbb eredményt kaptak.

A BRAF-gátló és immunterápia adását MEK-gátlóval kiegészítő kezelések az úgynevezett hármas kombinációk. Klinikai vizsgálatban a dabrafenib + ipilimumab kezelést a betegek jól tolerálták, azonban a trametinib hozzáadásakor súlyos gastrointestinális mellékhatásokat észleltek. Hét betegből kettőnél grade 3 colitis és bélperforáció jelentkezett, mely miatt a vizsgálatot leállították (14). Hármas kombinációban a dabrafenib + trametinib adását a még nem törzskönyvezett PD-L1 gátló durvalumab adásával egészítették ki 26 BRAF pozitív előrehaladott melanomás betegnél (MEDI4736) (15). Az ORR 69% volt. A kezelésre reagálók (teljes/részleges remisszió + stabil betegség) aránya 100% volt. A kezelés jól tolerálhatónak bizonyult. A KEYNOTE022-es fázis I-es vizsgálatban a dabrafenib és trametinib kezelés mellett a betegek PD1-gátló pembrolizumabot kapnak (16). 15 beteg kezelését végezték eddig, az ORR 60% volt. Tíz betegnél (67%) jelentkezett grade 3–4 súlyosságú nemkívánatos esemény. Az eredmények alapján további fázis II-es vizsgálatot terveznek. Ugyancsak a hármas kombinációt vizsgálják egy jelenleg folyó klinikai vizsgálatban. A betegek az első 28 nap során cobimetinib + vemurafenib kezelést kapnak, melyet a hármas kombináció követ (vemurafenib, cobimetinib, atezolizumab). 29 beteg előzetes adatai alapján a hármas kombináció mellékhatás profilja menedzselhető, a válaszadók aránya 83% (95% CI 64.2–94.2) (8). Jelenleg folyó fázis II-es vizsgálatban (ClinicalTrials.gov: NCT02910700) vizsgálják hogy a nivolumab + trametinib (dabrafenibbel vagy anélkül) alkalmas-e a metasztatikus melanoma (BRAF mutációt hordozó, NRAS mutációt hordozó BRAF vad típus) kezelésére.

Új szekvenciális stratégiák immun- és célzott onkológiai gyógyszerekkel

A BRAF + MEK inhibitor kombinációs terápia változatlanul megoldásra váró kérdése a rezisztencia kialakulása, melynek elkerülésére különböző terápiás stratégiákkal próbálkoznak (17). A folyamatban lévő COMBAT vizsgálatban (fázis II) a betegek egyik csoportja dabrafenib + trametinib kombinációt kap, míg a másik csoportja 8 hét dabrafenibbel vagy trametinibbel végzett monoterápiát követően kapja a kombinációt (18). A SWOG S1320-as vizsgálatban a betegek 8 héten keresztül dabrafenib + trametinib kezelést kapnak, majd progresszió esetén egyik csoportjuk folyamatosan, másik csoportjuk intermittálóan (5 hét gyógyszeresedés, 3 hét szünet) kapja a kombinációt (19). Mindkét vizsgálatban a betegség progresszióját biopsziák segítségével tanulmányozzák.

Érdekes kérdés, hogy előrehaladott melanoma esetén az immun- vagy a célzott terápiát válasszuk-e első vo-

nalban. Egy fázis III-as vizsgálatban (NCT02224781) előrehaladott BRAFV600E/K mutációt hordozó melanómában a betegek egyik csoportja először Dabrafenib + Trametinib kezelést kap, majd progressziókor Ipilimumab + Nivolumab kombinációt. A másik csoport először kapja az immunterápiás kombinációt, majd progressziókor a BRAF + MEK gátlót. Egy másik vizsgálat (SECOMBIT, NCT02631447, fázis II) szintén immunterápia (Ipilimumab + Nivolumab) és egyelőre még nem törzskönyvezett célzott terápiák (encorafenib + binimetinib) szekvenálását hasonlítja össze.

Különböző támadáspontú immunonkológiai készítmények kombinációja

A CTLA-4 gátló ipilimumab a tumor ellenes immunválasz korai szakaszában a nyirokszövetben, míg a PD-1 gátlók a későbbi effektor fázisban a tumor mikro környezetében fejtik ki hatásukat. Kombinációban alkalmazva szinergista hatásúak, ezáltal további terápiás előnyhöz juttathatják a betegeket (20, 21). Mind a pembrolizumabbal, mind a nivolumabbal történtek vizsgálatok ipilimumabbal történő kombinációban.

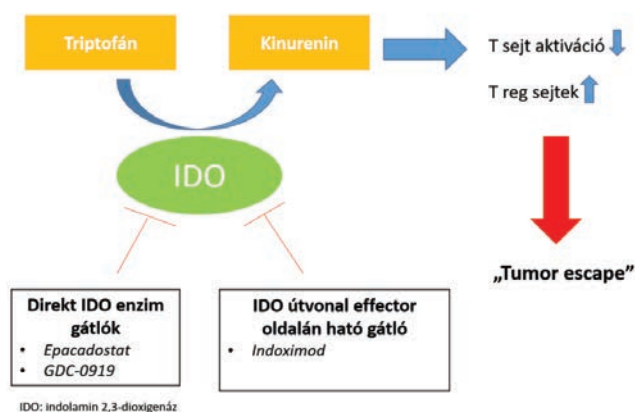
Fázis I-es vizsgálatban az ipilimumab + nivolumab kombináció előnyös hatásának bizonyult, kezelhető toxicitási profillal (22). A fázis II-es vizsgálatban az ipilimumab + nivolumab kombinációt ipilimumab monoterápiához hasonlították korábban kezelésben nem részesült előrehaladott melanómás betegeknél (23). A kombinációs kezelés hatékonyabb volt az ipilimumab monoterápiánál mind a BRAF vad típusú (kombináció ORR: 61%, monoterápia: 11%), mind a BRAF mutációt hordozó betegeknél (kombináció ORR: 52%, monoterápia: 22%). A fázis III-as vizsgálatban (CHECKMATE067) az ipilimumab + nivolumab kombináció szignifikánsan hosszabb PFS-t eredményezett, mint az ipilimumab vagy a nivolumab monoterápia (medián 11,5 hó vs. 2,9 hó vs. 6,9 hó, p) (24). Az ORR szignifikánsan magasabb volt a kombináció (57,6%) vagy a nivolumab monoterápia (43,7%) esetén, az ipilimumab monoterápiához (19%) képest. A kombináció mellékhatás profilja azonban kedvezőtlenebbnek bizonyult a monoterápiákhoz képest. Szignifikánsan több gyógyszerhez köthető grade 3-4-es fokozatú mellékhatás jelentkezett a kombinációnál mint a monoterápiáknál (kombináció: 55%, nivolumab: 16,3%, ipilimumab: 27,3%) (24). Ipilimumab és nivolumab szekvenciális adagolásával történt fázis II-es vizsgálatban (CHECKMATE064) a betegek egyik csoportja 12 hétig ipilimumabot, majd 12 hétig nivolumabot kapott. A betegek másik csoportja megcserélve kapta a kezelést. Az első 24 hét után minden beteg nivolumabot kapott. Toxicitásban hasonló volt a két adagolási séma, míg a terápiás előny némileg nagyobb volt azoknál, akik először nivolumab kezelést kaptak. Jelenleg folyó klinikai vizsgálatban (CHECKMATE511, NCT02714218) a kombináció eltérő dózisait hasonlítják össze, (nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg vs. ipilimumab 1 mg/kg + nivolumab 3 mg/kg). További vizsgálatok folynak a kombinációval aktív agyi áttétek esetén illetve uvea melanómában is.

Lokoregionális kezelések és immunonkológiai gyógyszerek kombinációja

A melanoma vonatkozásában egyre több evidencia van arra, hogy a lokoregionális kezelési módszerek és a szisztémás immunterápia kombinációja szinergista tumorelles hatással bír (20).

A talimogén laherparepvec (T-VEC) genetikailag módosított HSV1-es típusú onkolitikus vírus, amelyet intralézionálisan a melanoma cután, subcután vagy nodális áttéteibe injektálnak. A vírus a tumorsejtekben replikálódik, miközben GM-CSF termelődik. Miután a tumorsejtek elpusztulnak és megrepednek, a tumor-specifikus antigének és a GM-CSF felszabadulása további szisztémás tumorelles választ vált ki (25). Az immunonkológiai gyógyszerek T-VEC-el történő kombinációjának szinergista hatásáról irodalmi adatok állnak rendelkezésre (26). Egy jelenleg is folyamatban lévő fázis I/II-es vizsgálatban 18 beteget kezeltek T-VEC + ipilimumab kombinációval. A válaszadók aránya 56% volt, harmaduk komplett remissziót ért el. A PFS 10,6 hónap volt, a 12- és 18-hónapos OS 72,2% és 67% volt (27). Pembrolizumab + T-VEC kombinációval végzett vizsgálatban (MASTERKEY265) a válaszadók aránya 48% volt, 14%-uk került komplett remisszióba. Mindkét vizsgálatban a betegek egyharmadánál jelentkeztek a kezeléssel összefüggésbe hozható grade 3-4-es nem kívánt hatások (28).

Az elektrokemoterápia (ECT) során nagy energiájú elektromos impulzusok és csekély mennyiségű citosztatikum együttes alkalmazásával érhető el a daganatellenes hatás (29). Preklinikai vizsgálatokban igazolták, hogy az ECT során a tumorsejtekre kifejtett direkt citosztatikus hatás mellett a felszabaduló tumorantigének tumorelles immunválaszt indukálnak (30). Melanoma cután illetve subcután áttéteinek palliatív kezelésében az ECT alkalmazásáról evidencia alapú bizonyítékok szólnak (31). Az ECT ipilimumabbal történő kombinációját multicentrikus retrospektív vizsgálatban elemezték. 28 beteg ipilimumab kezelést, 5 beteg PD1-gátló kezelést (nivolumab: 3 beteg, pembrolizumab: 2 beteg) kapott az ECT mellett (32). Az utánkövetési idő median értéke 9 hónap volt. A lokális ORR 66,7% volt, a szisztémás ORR az ipilimumabbal kezeltéknél 19,2%, az 5 PD1-gátlóval kezelt betegnél 40% volt. Szisztémás mellékhatás az ipilimumab karon kezelték 25%-ában jelentkezett. A lokális ORR



1. ábra

IDO útvonalat gátló készítmények

a vizsgálatban alacsonyabb volt, mint amit ECT monoterápiával korábban olvashattunk az irodalomban. Azonban a szisztémás ORR alapján az ECT + ipilimumab kombinációt további prospektív vizsgálat elvégzésére alkalmasnak találták. Az ECT-vel ígéretes új próbálkozás, hogy a beavatkozás során bleomycin helyett calciumot alkalmaznak.

A daganatok sugárterápiája során ismert jelenség az úgynevezett abscopális hatás, mely azt jelenti, hogy a primer tumor besugárzását követően távoli, sugárterápiában nem részesülő áttétek is képesek regrediálni (26). Ez a klinikai válasz ritka, immunmediált folyamat áll a háttérben és azt sugallja, hogy a sugárterápia immunterápiával történő együttes alkalmazása során hatásuk összeadódhat. 2017-ben megjelent szisztematikus vizsgálatban arra a megállapításra jutottak, hogy a sugárterápia előtt egyetlen alkalommal elvégzett ECT szignifikánsan növelheti a tumorválaszt (33).

Nem törzskönyvezett gyógyszerek és új eljárások előrehaladott melanomában

Új immunonkológiai szerek

A metasztatikus melanoma kezelésében számos új gyógyszer kipróbálása zajlik klinikai vizsgálatok keretében, melyek az alap kutatásban elért eredményeket hasznosítják. Immunonkológia kezeléseket esetében ez több száz vizsgálatot jelent (3). A törzskönyvezett PD-1-gátlók a programozott sejthalál receptor-1 (PD-1) és ligandjai (PD-L1/PD-L2) kapcsolódását akadályozzák meg a receptorhoz kötődve. A kapcsolódás gátlásának másik módja a ligand ellenes antitestek, úgynevezett PD-L1 gátlók segítségével történhet. Melanoma esetén a PD-L1 gátló atezolizumabbal fázis I-es vizsgálat zajlik, monoterápiában valamint vemurafenibbel kiegészítve (34).

A T-sejtek szabályozásában/aktivációjában fontos szerepet betöltő CD27 felszínes molekula agonistája a varlimumab, mely készítménnyel szintén több klinikai vizsgálat van folyamatban. Ezekben a gyógyszert a betegek monoterápiában vagy törzskönyvezett készítményekkel illetve további, még nem jóváhagyott szerekekkel kapják (35). A TRX-518 molekula a GITR-hez (glucocorticoid-induced TNFR-related protein) kapcsolódva szintén pozitívan befolyásolja a CD4+ és CD8+ naív sejtek aktivációját, ezáltal fokozza az immunrendszer aktivitását (36). Egyik új ígéretes terápiás lehetőség az indolamin 2,3-dioxigenáz (IDO1) gátlása. Az IDO a triptofán (esszenciális aminosav) oxidációját végzi és a triptofán szintet a T sejtek megfelelő funkciójához szükséges szinten tartja (1. ábra). Az alacsony triptofán szint immun-suppresszióhoz, T-sejt inaktivációhoz és anergiához vezet. Az IDO-gátlókat jelenleg több klinikai vizsgálatban alkalmazzák kombinációban egyéb IO-ai készítményekkel (PD-1 inhibitorok) fokozva azok hatékonyságát cután illetve oculáris melanoma esetében (37).

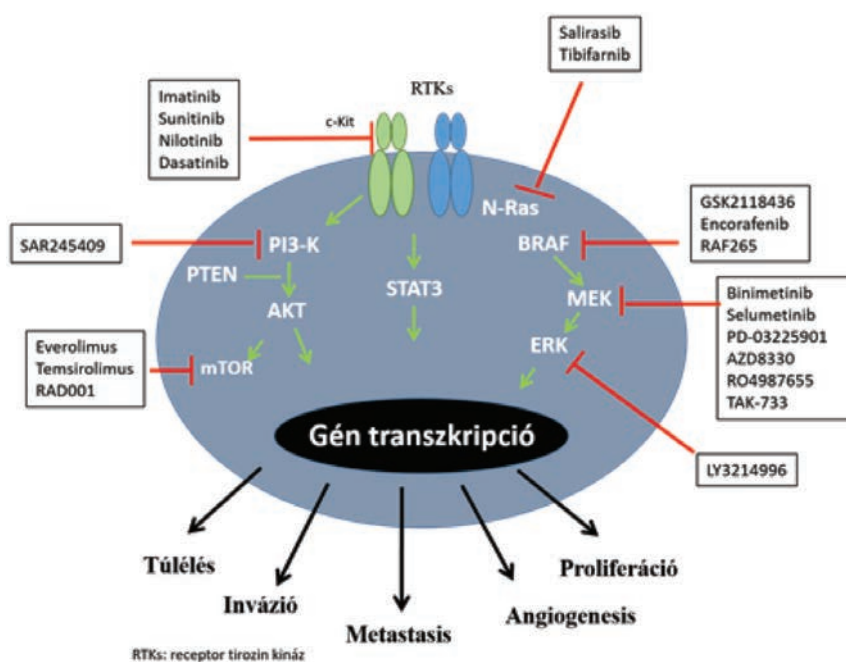
Sejt alapú eljárások

Az immunonkológiai kezelések közé tartozik az adoptív sejterápia, mely alkalmazásáról már több biztató eredményt is közöltek (38). Az eljárásban a betegtől nyert tumormintából izolálják a tumor infiltráló sejteket (TIL), majd ezeket tenyésztik illetve manipulálják (pl. adott receptor expressziójának fokozása). Az eljárás hátránya, hogy időigényes (a sejtek tenyésztése 5-6 hetet is igénybe vehet), ezért gyorsan progrediáló melanoma esetében alkalmazása nem célszerű. Az eljárás sikerességének fokozására a sejtek visszajuttatásakor a kezelést egyéb készítmények pl. PD-1 inhibitor (39) adásával egészítik ki. Az egyik klinikai vizsgálatban a vemurafenib szerepét vizsgálják a TIL visszaadását követően,

mivel előzetesen állatkísérletben fokozott TIL aktiváció mutatkozott BRAF inhibitorok adása mellett (40, 41). A T sejt terápiák közé tartozik a kiméra T-sejt antigénreceptor terápia (CART), melyben géntranszfer technikával az endogén T sejteket újra programozzák egy specifikus tumorantigénnel szemben. Melanoma esetében is elérhető klinikai vizsgálat, mely ezt a technikát alkalmazza (42). További terápiás opció lehet a dendritikus sejtek (DC) alkalmazása. A DC-k az antigén bekebelezése, feldolgozása és T-sejteknek történő prezentációja által fontos szerepet töltenek be az immunrendszer aktiválásában. Számos klinikai vizsgálat foglalkozik a DC-kkel mint terápiás opció, ugyanakkor eddig meggyőző eredmény nem született (43).

Új célzott terápiás szerek

A törzskönyvezett BRAF és MEK gátlók mellett számos azonos támadáspontú új gyógyszerrel, valamint a



2. ábra

Klinikai vizsgálatokban lévő célzott készítmények és támadáspontjaik

Ras-Raf-Mek és PI3K jelátviteli útvonalban szereplő molekulák elleni készítményekkel folynak klinikai vizsgálatok önmagukban vagy kombinációban alkalmazva (target és/vagy IO készítmény) (3). Nehézséget okoz az NRAS-, és a c-kit mutációt hordozó melanomák kezelése, tekintettel arra, hogy az eddigi klinikai vizsgálatok eredményei alapján ezen melanoma típusokban gyógyszer nem került még törzskönyvezésre. A 2. ábrán szemléltetjük a lehetséges terápiás célpontokat és jövőbeli készítményeket. A célzott kezelések tekintetében problémát jelent a gyógyszerrel szemben kialakuló rezisztencia. A rezisztencia kialakulásához vezető mechanizmusok egy része jól ismert. Az alap kutatás eredményei alapján megelőzhető lehet, ha a hagyományos kombinációs kezelést a Ras-Raf-Mek jelátviteli útvonalban szereplő egyéb molekula (ERK, CDK4/6) és/vagy a tumor által használt alternatív jelátviteli útvonalak (PI3K, AKT) gátlásával egészítjük ki. A LOGIC 2 vizsgálatban a rezisztencia elkerülése céljából új, ígéretes gyógyszereket tesztelnek a fenn említett támadáspontoknál. A vizsgálatban a BRAF + MEK gátlók mellett progrediáló betegnél a gyógyszeres kezelést a következő négy készítmény közül az egyikkel egészítik ki: CDK4/6 gátló, c-met inhibitor, buparlisib (pan-FGFR kináz inhibitor), BGJ398 (FGFR gátló) (44).

Megbeszélés

A melanoma kezelésében az elmúlt néhány év jelentős változást hozott. Számos új, hatékony készítmény került törzskönyvezésre és a klinikai vizsgálatok számát tekintve remélhetőleg terápiás szempontból ez csak az út elejét jelenti. A nagyszámú klinikai vizsgálat létrejöttéhez az elmúlt évtizedekben végzett tudományos munka, a melanoma biológiájának jobb megértése vezetett. A mindennapokban a már törzskönyvezett készítményekkel kapcsolatban azonban számos nyitott kérdés maradt, mely a klinikust olykor nehéz döntés elé állíthatja. Ilyenek például a következők:

- Meddig adjuk az immun- vagy célzott terápiát, ha a betegünk komplett remisszióba kerül?
- A betegnél átválthatjuk az IO kezelést célzott terápiára vagy fordítva? Ha igen mikor?
- BRAF gátlót szedő betegnél, aki hosszú túlélő, a kezelés felfüggeszthető-e?
- Érdemes-e a célzott terápiát progresszió után adni?

Napjainkban több klinikai vizsgálat ezekre és hasonló fontos kérdésekre próbál választ adni. Az eredmények ismerete a jövőben jelentősen megváltoztathatja a terápiás stratégiát, az egyes készítmények szekvenciális adását. A klinikai vizsgálatok egy része a terápiás hatékonyság növelése érdekében különböző gyógyszerek (target, IO, T-VEC) és /vagy eljárások (pl. ECT, sugárterápia) kombinációját vizsgálja. Az eredmények elősegíthetik a jelenleg alkalmazott kezelésekre kevésbé vagy nem reagáló melanoma típusok (uveális melanoma) hatékony terápiáját is. Adjuváns indikációban a PD-1 inhibitorokkal történő vizsgálatok eredményeit nagy érdeklődés veszi körül, bár erre még néhány évet várni kell. Egyesek tudni vélik, hogy adásuk megoldást nyújthat az átét képződés megelőzésére.

Összefoglalva, a legtöbb klinikai vizsgálat új gyógyszer és terápiás modalitás hatékonyságát vizsgálja, azonban nagyon fontos, hogy a klinikai ellátás során a már törzskönyvezett gyógyszerekkel felmerülő kérdésekre is legyenek vizsgálatok, hiszen ezeknek kiemelt szerepük van abban, hogy a melanoma ellátására megfelelő irányelvek és algoritmusok készüljenek.

A közlemény a Bolyai János Kutatási Ösztöndíj támogatásával készült.

IRODALOM

1. Hodi F. S., O'Day S. J., McDermott D. F. és mtsai.: Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* (2010) 363 (8), 711-723.
2. Dummer R., Hauschild A., Guggenheim M. és mtsai.: Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* (2012) 23 Suppl 7vii86-vii91 <https://clinicaltrials.gov> 2017.
3. Mocellin S., Pasquali S., Rossi C. R. és mtsai.: Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* (2010) 102 (7), 493-501.
4. Eggermont A. M., Suciu S., Santinami M. és mtsai.: Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet* (2008) 372 (9633), 117-126.
5. Study to Identify the Optimal Adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab in Melanoma Patients (OpACIN). <https://clinicaltrials.gov> 2017.
6. BRUOG 324: Adjuvant Nivolumab and Low Dose Ipilimumab for Stage III and Resected Stage IV Melanoma: A Phase II Brown University Oncology Research Group Trial. <https://clinicaltrials.gov> 2017.
7. Simeone E., Grimaldi A. M., Festino L. és mtsai.: Combination Treatment of Patients with BRAF-Mutant Melanoma: A New Standard of Care. *BioDrugs* (2017) 31 (1), 51-61.
8. Wilmott J. S., Long G. V., Howle J. R. és mtsai.: Selective BRAF inhibitors induce marked T-cell infiltration into human metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* (2012) 18 (5), 1386-1394.
9. Wargo J. A., Cooper Z. A., Flaherty K. T.: Universes collide: combining immunotherapy with targeted therapy for cancer. *Cancer Discov* (2014) 4 (12), 1377-1386.
10. Ribas A., Hodi F. S., Callahan M. és mtsai.: Hepatotoxicity with combination of vemurafenib and ipilimumab. *N Engl J Med* (2013) 368 (14), 1365-1366.
11. Hamid O., Patel M., Hodi S. és mtsai.: Preliminary clinical safety, tolerability and activity of atezolizumab (anti-PDL1) combined with vemurafenib in BRAFV600 metastatic melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res* (2015) 28:778 (Abstract)
12. Sullivan R. J., Hamid O., Gonzalez R. és mtsai.: Safety and clinical activity of atezolizumab? cobimetinib? vemurafenib in BRAFV600-mutant metastatic melanoma. Presented at the Society for Melanoma Research 2016 Congress, 2016 Nov 6–9, Boston (MA). (2016) (Abstract)
13. Minor D. R., Puzanov I., Callahan M. K. és mtsai.: Severe gastrointestinal toxicity with administration of trametinib in combination with dabrafenib and ipilimumab. *Pigment Cell Melanoma Res* (2015) 28 (5), 611-612.
14. Ribas A., Butler M., Lutzky J. és mtsai.: Phase I study combining antiPD-L1 (MEDI4736) with BRAF (dabrafenib) and/or MEK (trametinib) inhibitors in advanced melanoma. *J Clin Oncol.* (2015) 33: A3003 (Abstract)
15. Ribas A., Hodi F. S., Lawrence D. P. és mtsai.: Pembrolizumab in combination with dabrafenib and trametinib for B-RAF mutant advanced melanoma: Phase I Keynote-022 study. *J Clin Oncol* (2016): 34:A3014 (Abstract)
16. Long G. V., Fung C., Menzies A. M. és mtsai.: Increased MAPK reactivation in early resistance to dabrafenib/trametinib combination

- therapy of BRAF-mutant metastatic melanoma. *Nat Commun* (2014) 55694
18. Mateus C., Routier E., Roy S. és mtsai.: Biomarker study evaluating the combination of dabrafenib (D) with trametinib (T) versus the Combination Treatment of Patients with BRAF-Mutant Melanoma 59 combination after 8 weeks of monotherapy with dabrafenib or trametinib in patients with metastatic and unresectable stage IIIC or IV melanoma: GSK study 116613. *J Clin Oncol* (2014) 32:TPS9114 (Abstract)
 19. Algazi A., Othus M., Daud A. és mtsai.: SWOG S1320: a randomized phase II trial of intermittent versus continuous dosing of dabrafenib and trametinib in BRAFV600E/k mutant melanoma. *J Clin Oncol* (2015) 33: TPS9093 (Abstract)
 20. Zhu Z., Liu W., Gotlieb V.: The rapidly evolving therapies for advanced melanoma—Towards immunotherapy, molecular targeted therapy, and beyond. *Crit Rev Oncol Hematol* (2016) 99, 91-99.
 21. Parry R. V., Chemnitz J. M., Frauwirth K. A. és mtsai.: CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms. *Mol Cell Biol* (2005) 25 (21), 9543-9553.
 22. Wolchok J. D., Kluger H., Callahan M. K. és mtsai.: Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* (2013) 369 (2), 122-133.
 23. Postow M. A., Chesney J., Pavlick A. C. és mtsai.: Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* (2015) 372 (21), 2006-2017.
 24. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R. és mtsai.: Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* (2015) 373 (1), 23-34.
 25. Fountzilas C., Patel S., Mahalingam D.: Review: Oncolytic Virotherapy, updates and future directions. *Oncotarget* (2017)
 26. Grimaldi A. M., Simeone E., Giannarelli D. és mtsai.: Abscopal effects of radiotherapy on advanced melanoma patients who progressed after ipilimumab immunotherapy. *Oncoimmunology* (2014) 3e28780
 27. Puzanov I., Milhem M., Andtbacka R. H. és mtsai.: Primary analysis of a phase 1b multicenter trial to evaluate safety and efficacy of talimogene laherparepvec (T-VEC) and ipilimumab (ipi) in previously untreated, unresected stage IIIB-IV melanoma. *J Clin Oncol* (2014) 32:9029 (Abstract)
 28. Long G. V., Dummer R., Ribas A. és mtsai.: 24LBA Safety data from the phase 1b part of the MASTERKEY-265 study combining talimogene laherparepvec (T-VEC) and pembrolizumab for unresectable stage IIIB-IV melanoma. *Eur J Cancer*, (2015) 51:S722 (Abstract)
 29. Mir L. M., Glass L. F., Sersa G. és mtsai.: Effective treatment of cutaneous and subcutaneous malignant tumours by electrochemotherapy. *Br J Cancer* (1998) 77 (12), 2336-2342.
 30. Calvet C. Y., Famin D., Andre F. M. és mtsai.: Electrochemotherapy with bleomycin induces hallmarks of immunogenic cell death in murine colon cancer cells. *Oncoimmunology* (2014) 3e28131
 31. Kis E., Olah J., Ocsai H. és mtsai.: Electrochemotherapy of cutaneous metastases of melanoma—a case series study and systematic review of the evidence. *Dermatol Surg* (2011) 37 (6), 816-824.
 32. Heppt M. V., Eigentler T. K., Kahler K. C. és mtsai.: Immune checkpoint blockade with concurrent electrochemotherapy in advanced melanoma: a retrospective multicenter analysis. *Cancer Immunol Immunother* (2016) 65 (8), 951-959.
 33. Rezaee Z., Yadollahpour A., Rashidi S. és mtsai.: Radiosensitizing effect of electrochemotherapy: A systematic review of protocols and efficiency. *Curr Drug Targets* (2017)
 34. A Phase 1b Study of Atezolizumab in Combination With Vemurafenib or Vemurafenib Plus Cobimetinib in Participants With BRAFV600-Mutation Positive Metastatic Melanoma. <https://clinicaltrials.gov> 2017.
 35. A Study of Varlilumab (Anti-CD27) and Ipilimumab and CDX-1401 in Patients With Unresectable Stage III or IV Melanoma. <https://clinicaltrials.gov> 2017.
 36. Trial of TRX518 (Anti-GITR mAb) in Stage III or IV Malignant Melanoma or Other Solid Tumors (TRX518-001). <https://clinicaltrials.gov> 2017.
 37. Study of IDO Inhibitor in Combination With Checkpoint Inhibitors for Adult Patients With Metastatic Melanoma. <https://clinicaltrials.gov> 2017.
 38. Rosenberg S. A., Yang J. C., Sherry R. M. és mtsai.: Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clin Cancer Res* (2011) 17 (13), 4550-4557.
 39. Combining PD-1 Blockade, CD137 Agonism and Adoptive Cell Therapy for metastatic melanoma. <https://clinicaltrials.gov> 2017.
 40. Vemurafenib and TIL Therapy for Metastatic Melanoma. <https://clinicaltrials.gov> 2017.
 41. Cooper Z. A., Frederick D. T., Juneja V. R. és mtsai.: BRAF inhibition is associated with increased clonality in tumor-infiltrating lymphocytes. *Oncoimmunology* (2013) 2 (10), e26615
 42. Autologous T Cells Expressing MET scFv CAR (RNA CART-cMET). <https://clinicaltrials.gov> 2017.
 43. Autologous Dendritic Cell-Tumor Cell Immunotherapy for Metastatic Melanoma. <https://clinicaltrials.gov> 2017.
 44. LGX818 and MEK162 in Combination With a Third Agent (BKM120, LEE011, BGJ398 or INC280) in Advanced BRAF Melanoma (LOGIC-2). <https://clinicaltrials.gov> 2017.

Érkezett: 2017. 07. 27.

Közlésre elfogadva: 2017. 07. 31.

Kiegészítés a BVSZ 2017/3 számában megjelent közleményhez

GELLÉN EMESE DR., SZIMA GEORGINA DR., RÁCZ ANITA DR., SZÖDÉNYI ANNAMÁRIA DR., HEGEDŰS CSABA, HORKAY IRÉN DR.

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék, Debrecen

Multiplex actinicus keratosisok kezelése

című közlemény köszönetnyilvánításához

A publikáció elkészítését az OTKA-K120206 és a GINOP-2.3.2-15-2016-00005 számú projekt támogatta. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával valósult meg.