

XVI NEDELJA BOLNIČKE KLINIČKE FARMAKOLOGIJE
SEKCIJA ZA KLINIČKU FARMAKOLOGIJU “DR SRĐAN ĐANI MARKOVIĆ”
SRPSKO LEKARSKO DRUŠTVO

SAVREMENI PRISTUP U LEČENJU UZNAPREDOVALOG MELANOMA - CILJANA I IMUNOTERAPIJA

Prof. dr Aleksandra Kovačević
Centar za kliničku farmakologiju, Vojnomedicinska akademija
Medicinski fakultet VMA, Univerzitet odbrane, Beograd

INCIDENCA MELANOMA

(rezultati su izraženi na 100.000 osoba-godina)

Australija i Novi Zeland

m: 42

ž: 31

Zapadna Evropa

m: 19

ž: 19

Severna Amerika

m: 18

ž: 14

Severna Evropa

m: 17

ž: 18

Najmanja incidenca

<1/100.000 osoba-godina

Afrika

Azija

Glavni karcinogen: UV zračenje

Faktori rizika:

- hronično izlaganje UV zračenju odraslih
- opekotine od sunca u ranoj mladosti.

Dijagnostikovanje i molekularno genetičko profilisanje

Kompletna ekscizija i biopsija

Pregled celog tela

Kod stadijuma IIB ili većeg, uraditi snimanje CT/PET sken, MRI glave

Histologija

Patologija

Molekularno genetičko profilisanje

– određivanje BRAF mutacija **OBAVEZNO**

- određivanje aktivnih mutacija kod stadijuma III i IV (neresektabilni ili resektabilni), razmotriti za kliničke stadijume IIB – IIC, ne preporučuje se rutinski za stadijume I - IIA

Određivanje stadijuma prema AJCC TNM (8.ed):

TX, T0, Tis, T1 (T1a, T1b), T2 (T2a, T2b), T3 (T3a, T3b), T4 (T4a, T4b)

NX, N0, N1 (N1a, N1b, N1c), N2 (N2a, N2b, N2c), N3 (N3a, N3b, N3c)

M0. M1 (M1a - M1a(0), M1a(1), M1b - M1b(0), M1b(1), M1c - M1c(0), M1c(1), M1d - M1d(0), M1d(1))

Terapija uznapredovalog/metastatskog melanoma

- Pacijenti u IV stadijumu sa resektabilnom bolešću
 - hirurgija u kombinaciji sa adjuvantnom/neoadjuvantnom sistemskom terapijom (uključiti pacijente u dostupna klinička ispitivanja)
- Pacijenti u III i IV stadijumu sa neresektabilnom bolešću
 - ciljana i imunoterapija

Imunoterapija

- Do trenutka uvođenja imunoterapije, za tretman uznapredovalog melanoma, korišćena je standardna citotoksična terapija, pri čemu je medijana preživljavanja kod neresektabilne metastatske bolesti bila 6-9 meseci.
- Tumorske ćelije razvijaju širok spektar mehanizama kojim zaobilaze prepoznavanje i uništavanje od strane imunskog sistema.
- **Inhibitori kontrolnih tačaka (*Immune checkpoint inhibitors – ICI*)** deluju tako što blokiraju proteine CTLA-4, PD-1 i PD-L1, regulatore imunskog sistema koji sprečavaju T-ćelije da napadaju ćelije tumora. Primenom ICI omogućava se da T-ćelije prepoznaju i unište kancerogene ćelije.
- Nakon odobrenja prve i druge generacije ICI, preživljavanje je značajno povećano sa medijanom od skoro 6 godina nakon primene CTLA4 i PD-1 blokatora.

Imunoterapija

Naziv	Ciljani protein	Lekovi
PD-1 inhibitori	PD-1	Nivolumab, Pembrolizumab
PD-L1 inhibitori	PD-L1	Atezolizumab, Durvalumab, Avelumab
CTLA-4 inhibitori	CTLA-4	Ipilimumab

Imunoterapija

- **IPIILIMUMAB** – prvi registrovani ICI (2011.) - potpuno humano anti-CTLA-4 (*anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*) monoklonsko antitelo za tretman uznapredovalog neoperabilnog metastatskog melanoma, zatim i u adjuvantnom lečenju
- **PEMBROLIZUMAB** – humanizovano monoklonsko antitelo koje se vezuje za receptor programirane ćelijske smrti 1 (*Programmed cell death 1*, (PD-1)) - za lečenje uznapredovalog (neresektabilnog ili metastatskog) melanoma, za adjuvantno lečenje melanoma stadijuma IIB, IIC ili III
- **NIVOLUMAB** – humano monoklonsko antitelo, koje se vezuje za receptor programirane ćelijske smrti PD-1 i blokira njegovu interakciju sa ligandima PD-L1 i PD-L2 . Primenjuje se u monoterapiji ili u kombinaciji sa ipilimumabom za lečenje uznapredovalog (neresektabilnog ili metastatskog) melanoma, kao i za adjuvantno lečenje odraslih pacijenata sa melanomom, sa zahvaćenim limfnim čvorovima ili metastazama, koji su prethodno podvrgnuti potpunoj resekciji.
- **RELATLIMAB** – anti-LAG-3 monoklonsko antitelo, odobren za lečenje metastatskog melanoma 2022. godine u kombinaciji sa nivolumabom.

Ciljana terapija

- Uprkos napretku koji je ostvaren u lečenju razvojem imunoterapije, značajan deo pacijenata sa uznapredovalim melanomom je bio rezistentan ili razvio rezistenciju na terapiju inhibitorima kontrolnih tačaka.
- Na molekularnom nivou, maligni prelaz iz melanocita u melanom zavisi od stalne aktivacije RAS-RAF-MAPK/ERK puta, a identifikacija pokretačkih mutacija, kao što je BRAF^{V600}, omogućila je razvoj **ciljane terapije** sa dualnom inhibicijom BRAF i MEK, što je dovelo do značajnog poboljšanja ukupnog preživljavanja pacijenata sa BRAF^{V600} uznapredovalim melanomom.
- Inhibitori BRAF i/ili MEK gena selektivno se vezuju za mutirane kinaze MAPK signalnog puta i blokiraju proliferaciju melanomskih ćelija.
- Preduslov za primenu BRAF i/ili MEK inhibitora je postojanje BRAF^{V600E} genske mutacije u tumorskom tkivu. Pacijenti s metastatskim melanomom koji nemaju mutirani BRAF gen nemaju koristi od primene ciljane terapije.

Ciljana terapija

Tip Inhibitora	Lekovi
BRAF inhibitori	Vemurafenib (Zelboraf), Dabrafenib (Tafinlar), Enkorafenib (Braftovi)
MEK inhibitori	Trametinib (Mekinist), Kobimetinib (Cotellic), Binimetinib (Mektovi)

Ciljana terapija

- BRAF inhibitori

- ciljani lekovi koji selektivno inhibiraju kinazni domen BRAF proteina u ćelijama sa BRAF^{V600E} mutacijom. Efekat ostvaruju blokiranjem proliferacije tumorskih ćelija koje imaju BRAF^{V600E} mutaciju, što dovodi do prestanka rasta melanoma i regresije melanomskih ćelija.

- VEMURAFENIB

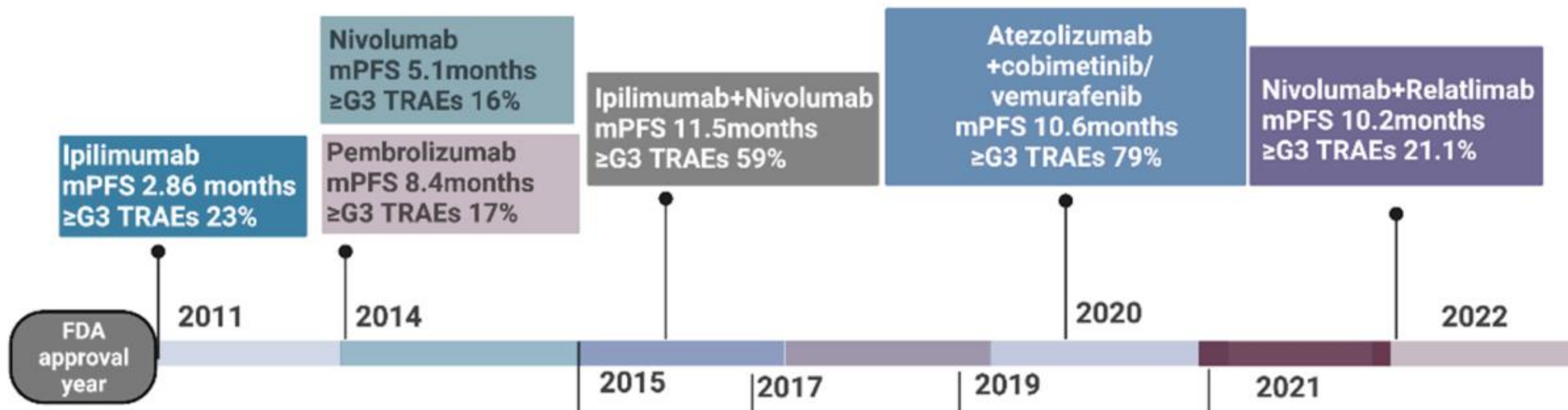
- DABRAFENIB

- MEK inhibitori

- selektivno inhibiraju MAPK signalni put i aktivnost MEK kinaze, što dovodi do značajne kliničke aktivnosti kod bolesnika s metastatskim BRAF mutiranim melanomom.

- TRAMETINIB

Sistemska terapija za uznapredovali melanom*



* Knight A, Karapetyan L, Kirkwood JM. Immunotherapy in Melanoma: Recent Advances and Future Directions. Cancers (Basel). 2023 Feb 9;15(4):1106.

Farmakoterapija uznapredovalog/metastatskog melanoma kod pacijenata sa neresektabilnom bolešću

- **Prva linija**

- Zavisi od strategija korišćenih u neoadjuvantnom/adjuvantnom lečenju
- BRAF mutacioni status
- Standardna terapija:
- PD-1 blokada (**nivolumab, pembrolizumab**)
- PD-1 blokada u kombinaciji sa CTLA-4 blokadom (**nivolumab, ipilimumab**)
- PD-1 blokada u kombinaciji sa limfocit aktivirajućim gen-3 (LAG-3) blokadom (**nivolumab, relatlimab**)
- Kod mutacija BRAF^{V600} – BRAF inhibitori (**vemurafenib, dabrafenib, enkorafenib**) u kombinaciji sa MEK inhibitorima (**kobimetinib, trametinib, binimetinib**)
- Za neresektabilne stadijume IIIB-IIIC/IV M1a – T-VEC
 - Kombinacija T-VEC sa PD-1 blokadom – nema dodatnu kliničku korist – potrebni dodatni podaci iz prospektivnih istraživanje

Farmakoterapija uznapredovalog/metastatskog melanoma kod pacijenata sa neresektabilnom bolešću - **IMUNOTERAPIJA**

- Standardna terapija:
 - **Nivolumab** – svi pacijenti nezavisno od *BRAF statusa**
 - **Pembrolizumab** - svi pacijenti nezavisno od *BRAF statusa**

Na osnovu kliničkih ispitivanja, PD-1 blokada je postala standardna terapija za sve pacijente, nezavisno od tumorskog BRAF statusa, u prvoj liniji lečenja, prema preporukama najnovijeg ESMO vodiča*

- Kombinacije:
 - **Nivolumab + Ipilimumab**
 - **Relatlimab + Nivolumab**
 - **Pembrolizumab + Lenvatinib**
- Za pacijente koje su kandidati za terapiju ICI, tretman izbora je monoterapija PD-1 blokatorom a primena kombinacija **Nivolumab + Ipilimumab** ili **Relatlimab + Nivolumab** se treba prilagoditi individualno potrebama pacijenta.

*Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2024 Nov 14:S0923-7534(24)04912-3. doi: 10.1016/j.annonc.2024.11.006.

Pacijenti sa *BRAF*-mutacijama

- Kombinacija **BRAF i MEK inhibitora** je superiornija od monoterapije jednim BRAF inhibitorom (povećanje dužine preživljavanja bez progresije bolesti, povećanje ukupnog preživljavanja)
- Kliničke studije pokazuju da **enkorafenib** u monoterapiji podjednako efikasan kao i kombinacija BRAF i MEK inhibitora kada govorimo o ukupnom preživljavanju, i može se koristiti za lečenje pacijenata sa kontraindikacijama za primenu MEK inhibitora. Za sada, encorafenib nije odobren za primenu kao monoterapija.
- Primena samo jednog BRAF inhibitora je opravdana samo u slučaju apsolutnih kontraindikacija za MEK inhibitore.

* Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2024 Nov 14:S0923-7534(24)04912-3. doi: 10.1016/j.annonc.2024.11.006.

Farmakoterapija uznapredovalog/metastatskog melanoma kod pacijenata sa neresektabilnom bolešću – opšte napomene vezane za drugu liniju terapije

- Druga linija

- Zavisi od strategija korišćenih u neoadjuvantnom/adjuvantnom lečenju i terapije prve linije, kao i od BRAF mutacija.
- Uključenje pacijenata u kliničke studije treba da bude prvi izbor, gde god je dostupan odgovarajući režim.
- Kod pacijenata sa oligometastatskom bolešću, razmotriti primenu ablativne terapije

Farmakoterapija uznapredovalog/metastatskog melanoma kod pacijenata sa neresektabilnom bolešću

- Druga linija

- Pacijenti sa *BRAF* melanomom divljeg tipa (*BRAF*-WT)

- Ograničen izbor terapije – razmotriti učešće u kliničkim ispitivanjima
- Kombinovana terapija **ipilimumab-nivolumab**: ukoliko je terapija prve linije bila anti-PD-1 monoterapija, ili je pacijent imao primarnu refraktarnu bolest na anti-PD-1 terapiju.
- **Hemioterapija: dakarbazin, karboplatin, paklitaksel, temozolomid ili fotemustin**
 - kod pacijenata kod kojih se ispoljila toksičnost na anti-PD-1 terapiju, kod kojih je nastupila brza progresija bolesti ili imaju veliku tumorsku masu sa simptomatskom bolešću.
 - Nije povećano ukupno preživljavanje, mali je RR, kratko PFS i povećana je toksičnost kod pacijenata koji su imali progresiju bolesti nakon ICI.
- **Adoptivna ćelijska terapija - TIL** (limfociti koji infiltriraju tumor) – opcija dostupna samo određenim grupama pacijenata – trenutno nije odobrena od strane EMA za ovu indikaciju – kliničke studije II i III faze su u toku.
- Kombinovana terapija **pembrolizumab** – lenvatinib (VEGF/VEGFR inhibitor): trenutno nije odobrena od strane EMA za ovu indikaciju - kliničke studije II faze su u toku.

Farmakoterapija uznapredovalog/metastatskog melanoma kod pacijenata sa neresektabilnom bolešću

- Druga linija

- Pacijenti sa *BRAF* mutacijom

- Sve opcije kao za pacijente sa *BRAF*-WT melanomom
- Dodati kombinaciju **inhibitora BRAF i MEK**, ukoliko nije prethodno korišćena.
- Kombinacija **inhibitora BRAF i MEK** sa prvom linijom **imunoterapije**: nakon progresije bolesti

- Pacijenti sa *NRAS* mutacijom

- Prva linija imunoterapije kao za pacijente sa *NRAS*-WT melanomom.
- **Binimetinib** – monoterapija za pacijente koji nisu reagovali na prethodnu anti-PD-1 terapiju – nije odobrena od strane EMA

- Savremena terapija uznapredovalog melanoma, kombinujući ciljanu i imunoterapiju, doprinela je značajnom poboljšanju preživljavanja pacijenata. Imunoterapija omogućava da imunski sistem bolje prepozna i uništava tumorske ćelije, dok ciljana terapija specifično cilja molekularne puteve koji su ključne za rast tumora, kao što su BRAF i MEK putevi. Kombinovanjem ova dva pristupa postignuti su bolji rezultati u borbi protiv ove teške bolesti.
- Dalji pravci razvoja uključuju istraživanje novih imunoterapijskih agenasa, unapređenje kombinovanih terapija, kao i individualizovani pristup lečenju na osnovu genetskog profila pacijenata, što sve zajedno obećava dodatna poboljšanja u kvalitetu života i ishode kod pacijenata sa uznapredovalim melanomom.