

Chemoterapie jako optimální léčebná možnost po selhání imunoterapie a cílené léčby u pokročilého a generalizovaného maligního melanomu

Chemotherapy as an optimal treatment option after failure of immunotherapy and targeted therapy in advanced and metastatic melanoma

Šulc D.^{1,2}

¹ Onkologická klinika FZS UJEP a Masarykovy nemocnice Ústí nad Labem

² LF v Plzni UK

Souhrn

Východiska: V současné době neexistuje žádná léčba, kterou lze jednoznačně doporučit v indikaci léčby pokročilého melanomu další, tj. 2. nebo 3. linie po selhání moderní imunoterapie a/nebo cílené léčby. Jednou z možností je chemoterapie, jejíž úloha je ale jak z důvodu špatných historických zkušeností, tak z důvodu nedostatku důkazů o účinnosti po předchozí léčbě novodobými preparáty zpochybňována. **Soubor pacientů a metody:** Na našem pracovišti se nám podařilo shromáždit soubor 23 pacientů s pokročilým kožním melanomem, u kterých došlo v letech 2017–2023 k selhání moderní systémové léčby na bázi imunoterapie anti-PD-1 protilátkou nebo k selhání cílené léčby BRAFi (+MEKi). U všech těchto pacientů byla následně indikována monochemoterapie dakarbazinem. Léčebný efekt byl hodnocen podle kritérií RECIST/iRECIST a máme k dispozici i data o přežití u všech pacientů. **Výsledky:** V našem souboru jsme prokázali velmi častý výskyt léčebných odpovědí (3× kompletní remise, 6× parciální remise, četnost léčebných odpovědí 39 %, 2× stabilní onemocnění), a také dlouhou dobou jejich trvání. Celkové přežití od zahájení terapie 2., resp. 3. linie dakarbazinem v tomto souboru činí 14,7 měsíce a doba do progresu 9,3 měsíce. V případech, kdy bylo dosaženo klinického benefitu (kompletní remise, parciální remise nebo stabilní onemocnění – 11×, 48 %) pak činí hodnoty přežití bez progresu 16,4 měsíce a celkové přežití 23,3 měsíce. **Závěr:** Tyto skvělé výsledky ukazují, že úlohu chemoterapie v této indikaci nelze zpochybňovat. Zároveň také vyvolávají otázky, čím jsou tyto až neočekávatelně dobré výsledky způsobeny a zda např. předchozí imunoterapie nemá senzibilizační a potenciační efekt pro následnou chemoterapii.

Klíčová slova

chemoterapie – 2. linie – melanom – imunoterapie – cílená léčba – dakarbazin

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. David Šulc

Onkologická klinika FZS UJEP
Masarykova nemocnice Ústí nad
Labem

Sociální péče 3316/12A

401 13 Ústí nad Labem

e-mail: davidsulc@yahoo.com

Obdrženo/Submitted: 7. 7. 2024

Přijato/Accepted: 18. 8. 2024

doi: 10.48095/ccko2024445

Summary

Background: Currently, there is no standard option that can be routinely recommended for the treatment of advanced melanoma after failure of modern immunotherapy and/or targeted therapy. Chemotherapy is an option, but its role is considered to be questionable. These doubts are based on historical experiences with chemotherapy, however, there is a lack of evidence of chemotherapy effectiveness after previous treatment with modern systemic therapy. **Patients and methods:** At our institution, we managed to collect a set of 23 patients with advanced cutaneous melanoma who failed modern systemic treatment based on anti-PD-1 antibody immunotherapy or after failure of BRAFi (+MEKi) targeted treatments in the years 2017–2023. Dacarbazine monotherapy was indicated as further line systemic treatment for all these patients. The treatment effect was evaluated according to the RECIST/iRECIST criteria, and we also earned survival data for all patients. **Results:** In our group, we observed substantial treatment response rate (complete remission 3 times, partial remission 6 times, response rate 39 %, stable disease twice), as well as long duration of those responses. Overall survival from the start of the therapy on second- or third-line dacarbazine in this group was 14.7 months and progression free survival was 9.3 months. In cases where a clinical benefit was achieved (complete remission, partial remission, or stable disease – 11 times, 48%), the progression-free survival and overall survival values are 16.4 and 23.3 months respectively. **Conclusion:** These excellent results show that the role of chemotherapy in this indication should not be doubted. Obviously, this raises questions about the reasons why these unexpectedly good results were achieved. We should seriously consider the possibility that previous immunotherapy does have a sensitizing and potentiating effect for subsequent chemotherapy.

Key words

chemotherapy – second line – melanoma – immunotherapy – targeted therapy – dacarbazine

Úvod

V posledním desetiletí nastal v oblasti léčby melanomu překotný rozvoj léčebných možností. Nástup nových imunoterapeutik a cílené léčby radikálně změnil prognózu našich pacientů, a to do té míry, že se dá často hovořit o možnosti vyléčení této choroby i v pokročilém stadiu. Na druhou stranu je zde stále značný podíl pacientů, u kterých i po těchto léčebných metodách dojde k progresi onemocnění a je nutno u nich myslet na léčbu v dalších liniích. Zvláště to pak platí pro pacienty s BRAF-nemutovaným typem melanomu (BRAFWt), kde jsou ověřené možnosti léčby vyčerpány již 1. linií léčby, která je dnes standardně založena na anti-PD-1 protilátce, a pokud dojde k selhání léčby, je v 2. linii volba terapie obtížná a nemáme žádnou evidence-based možnost, jak v této situaci postupovat. Tato práce se zabývá možností využití systémové chemoterapie v této indikaci. Je nutno připustit, že se jedná o léčbu, která je považována za kontroverzní a možná i pochybnou. V dostupných léčebných doporučeních je kladen maximální důraz na využití všech metod moderní imunoterapie a cílené léčby, ale v otázce indikace chemoterapie po selhání těchto léčebných možností jsou doporučení velmi opatrná. Konkrétně National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines uvádějí, že chemoterapie by měla být zvažována přísně individuálně a pří-

pad od případu [1]. V Modré knize České onkologické společnosti je pak uvedeno v odstavci o chemoterapii následující: „Neexistují důkazy o účinnosti chemoterapie po selhání cílené léčby a moderní imunoterapie s checkpoint inhibitory“ [2]. Dá se tedy říct, že chemoterapie v této indikaci rozhodně není metodou standardní. V reálné praxi se pak postupy liší pracoviště od pracoviště a někteří kolegové se netají názorem, že chemoterapii dakarbazinem považují v této indikaci za „toxické placebo“. Na našem pracovišti naopak využíváme v této indikaci konkrétně chemoterapii dakarbazinem zcela standardně a zde bych se rád podělil s možná až překvapivě výbornými zkušenostmi s jejími efekty po selhání předchozí moderní léčby.

Historie a současnost chemoterapie v léčbě maligního melanomu

Chemoterapie byla podávána do příchodu výše zmíněných moderních léčebných metod sice standardně, nicméně s velmi frustrujícími výsledky. Procenta léčebných odpovědí byla vždy velmi nízká a přežití pacientů krátké. Jednotlivé léčebné možnosti zahrnovaly jak monochemoterapii, kombinovanou chemoterapii, tak kombinace s imunoterapií na bázi cytokinů. Kombinované režimy vykazovaly jen o málo lepší léčebné výsledky. Obecně lze dle dostupných dat z léčby 1. linie očekávat

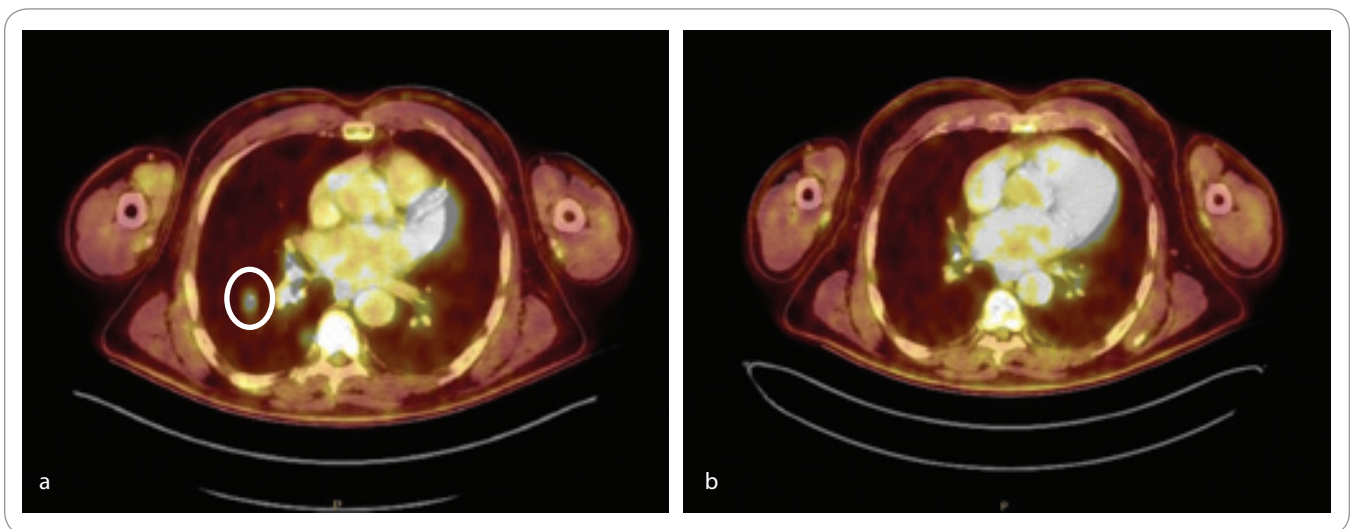
léčebné odpovědi při použití monoterapií (dakarbazin, temozolomid, fotemustin) okolo 10 % a při použití kombináčních režimů zhruba 20 % [3].

Příchod imunoterapie na bázi anti-PD-1 protilátek a cílená léčba u BRAF-mutovaných (BRAF^{mt}) případů změnila zcela léčebné postupy u pokročilého melanomu i prognózu těchto pacientů. Díky tomu jsme mohli na z hlediska efektivity neuspokojivou chemoterapii na nějaký čas zapomenout. Nicméně pro léčbu v dalších liniích zůstala chemoterapie jednou z léčebných možností, které lze v následných liniích léčby zvažovat. Zároveň právě díky dobrým efektům moderní léčby vznikla nová populace pacientů, kteří mají za sebou nejméně jednu linii moderní léčby. Tito pak po jejím selhání očekávají, že jim bude ještě něco nabídnuto. V této indikaci, kdy indikujeme léčbu, u které nejsme plně přesvědčeni o její efektivitě, je na prvním místě pravidlo, že pacienta nesmíme paliativní systémovou léčbou poškodit a zhoršit mu kvalitu života, a tak je pro nás metodou volby monoterapie, a to vesměs dakarbazinem. Chemoterapii jsme takto standardně indikovali vždy při progresi po léčbě anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab), ale také po selhání léčby BRAF^{mt} melanomu cílenou terapií na bázi inhibitorů BRAF. V této indikaci totiž do roku 2020 nebyla hrazena léčba nivolumabem, a tak máme zkušenosti i s efekty chemoterapie v 2. linii

Tab. 1. Vstupní charakteristiky a léčebné výsledky u jednotlivých pacientů

Pac. č.	Věk/ Pohl.	Prim. lok.	M1 lok.	Mutace	1. linie	TTP 1L	DTIC	Odpověď	PFS	Žije 7/24	OS	Jiná syst. terapie	Pozn.
1	64/M	trup	LYM, ST	BRAF	DAB + TRA	26 m	4/19–2/20	CR	10 m	ne	13 m	NIV 3. linie, TTP 2 m	
2	40/M	trup	BRA, PUL, LYM, OSS	BRAF	DAB	9 m	11/17–12/17	PD	2 m	ne	4 m	ne	
3	42/M	hlava	HEP, ADR, ST	BRAF	DAB	7 m	11/17–1/18	PD	3 m	ne	4 m	ne	
4	72/Ž	trup	PUL, LYM	BRAF	DAB	8 m	7/18–9/18	PD	3 m	ne	24 m	NIV 3. linie, TTP 7 m	
5	67/Ž	konč.	HEP, ST	BRAF	DAB	9 m	2/20–10/22	CR (trvá)	52 m+	ano	52 m+	ne	
6	78/M	konč.	PUL, ST	WT	PEM	5 m	9/19–6/21	PR	20 m	ano	57 m+	ne	opak. RT
7	74/Ž	ALM	LYM, ST	WT	PEM	10 m	6/20–8/20	PD	2 m	ne	4 m	ne	
8	59/M	trup	PUL, LYM, ST	WT	PEM	6 m	2/21–10/21	PR	8 m	ne	10 m	ne	
9	68/Ž	konč.	PUL, LYM	BRAF	VEM	5 m	8/17–11/17	PD	3 m	ne	5 m	ne	
10	60/Ž	trup	HEP, BRA	WT	NIV	5 m	7/17–11/17	PD	4 m	ne	7 m	ne	
11	45/M	ALM	HEP, MAR	WT	NIV	9 m	3/19–3/20	PR	12 m	ne	19 m	ne	
12	77/M	ALM	HEP, PUL, LYM	WT	NIV	4 m	8/20–2/22	CR	18 m	ne	34 m	ne	
13	63/M	ALM	PUL	WT	(DTIC)		1/23–5/23	PD	4 m	ne	11 m	NIV adjuv., TFI 3 m	
14	71/M	konč.	LYM	BRAF	DAB + TRA	22 m	1/22–5/22	PD	4 m	ne	12 m	NIV 2. linie, TTP 6 m	DTIC 3. linie
15	72/Ž	trup	PUL, LYM, OTH	WT	PEM	21 m	7/22–10/23	PR	15 m	ano	23 m+	ne	
16	67/M	konč.	LYM, ADR, ST	WT	NIV	46 m	3/22–3/22	PD	1 m	ne	1 m	ne	
17	77/M	hlava	LYM	WT	NIV	31 m	2/23–5/24	PR	15 m	ano	16 m+	ne	
18	69/Ž	ALM	LYM, ST	WT	NIV	4 m	11/22–9/23	SD	10 m	ne	12 m	ne	
19	77/M	trup	LYM, OSS	WT	NIV	8 m	9/23–11/23	PD	2 m	ne	2 m	ne	
20	70/Ž	ALM	LYM, PUL	WT	NIV	4 m	10/23–11/23	PD	4 m	ne	2 m	ne	
21	63/Ž	konč.	LYM	BRAF	DAB + TRA	27 m	6/23–dosud	PR (trvá)	13 m+	ano	13 m+	NIV adjuv., selh. 8 m	
22	62/Ž	trup	HEP, OSS, LYM	BRAF	ENK + BIN	21 m	1/23–5/23	PD	3 m	ne	6 m	NIV adjuv., selh. 5 m	
23	72/M	trup	BRA, PUL, ADR, PER	WT	PEM	7 m	12/23–dosud	SD (trvá)	7 m+	ano	7 m+	ne	

adjuv. – adjuvantní léčba, ADR – nadledvinové ALM – akrolentiginózní melanom, BIN – binimetinib, BRA – mozkové, CR – kompletní remise, DAB – dabrafenib, DTIC – období podávání dakarbazinu, ENK – enkorafenib, HEP – jaterní, konč. – končetina, LYM – uzlinové, m – měsíc, M – muž, M1 lok. – lokalizace metastáz, MAR – kostní dřev, NIV – nivolumab, OS – celkové přežití, OSS – kostní, pac. – pacient, OTH – jiné, PD – progresse onemocnění, PEM – pembrolizumab, PER – peritoneální, PFS – přežití bez progresse od zahájení chemoterapie, PR – parciální remise, prim. lok. – primární lokalizace, PUL – plicní, selh. – selhání léčby, RT – radioterapie, SD – stabilní onemocnění, ST – měkké tkáně, TFI – interval bez léčby, TRA – trametinib, TTP 1L – čas do progresse na 1. linii, věk – věk v době zahájení chemoterapie, WT – wild type, ZEL – vemurafenib, Ž – žena



Obr. 1. Kompletní regrese plicní metastázy u pacienta č. 12; PET/CT z 7. 8. 2020 (a) a 15. 2. 2021 (b).

léčby po léčbě BRAFi (+MEKi). Vzhledem k tomu, že jsme evidovali několik významných a dlouhotrvajících léčebných odpovědí na chemoterapii v této indikaci, rozhodli jsme se tento soubor retrospektivně zpracovat a výsledky léčby zhodnotit.

Charakteristika sledovaného souboru

Jde o soubor 23 pacientů, kteří byli léčeni moderní systémovou léčbou v letech 2017–2023 a na této léčbě zprogrebovali. U všech pacientů byla uniformně do 2., resp. 3. linie indikována monochemoterapie dakarbazinem 1 g/m² à 3–4 týdny, nicméně soubor je heterogenní v parametru úvodní systémové léčby. Všem pacientům s BRAFwt byla v 1. linii podána léčba anti-PD-1 protilátkou a všem pacientům s BRAF-mutovanými tumory byla podána v 1. linii léčba na bázi inhibitoru BRAF, většinou šlo o kombinaci dabrafenibu s trametinibem. Skutečnost, že i těmto pacientům byla v 2. linii léčby nabídnuta možnost chemoterapie a nikoliv imunoterapie, byla dána tehdy neexistující úhradou anti-PD-1 terapie v 2. linii léčby. Posléze se díky dočasně platné úhradě nivolumabu v 2. linii léčby stalo zcela standardním podání imunoterapie po selhání terapie BRAFi+MEKi. V současnosti sice v této indikaci nivolumab úhradu ze zdravotního pojištění opět nemá, i přesto lze soubor pacientů léčených te-

rapíí BRAFi+MEKi následovanou chemoterapií považovat za historický. Naopak sekvence anti-PD-1 terapie následovaná chemoterapií zůstává pro nás standardním léčebným schématem. Do sledování jsme nezahrnuli pacienty s uveálním melanomem ani se slizničním melanomem, u kterých je efektivita systémové terapie obecně velmi nízká, a proto je u nich efektivita léčby v následných liniích téměř nehodnotitelná.

Výsledky

Léčba je pacienty obecně velmi dobře snášena, nebyly zaznamenány žádné závažné nežádoucí účinky léčby a u žádného pacienta nebylo nutno léčbu z důvodu toxicity ukončit nebo přerušit. K hodnocení efektu léčby melanomu na našem pracovišti vzhledem k dostupnosti a dobré výtěžnosti metody používáme téměř výhradně PET-CT s fluoro-deoxyglukózou. Tato metoda je proto rutinně používána i ke zhodnocení efektu chemoterapie, a tak máme velmi přesné informace o efektivitě podané léčby. Výrazné léčebné odpovědi, které jsme po podání chemoterapie evidovali, jsme zprvu považovali za náhodné, posléze se však výskyt dobrých léčebných odpovědí opakoval a navíc měly i dlouhou dobu trvání. Proto jsme provedli retrospektivní zhodnocení léčebné efektivity.

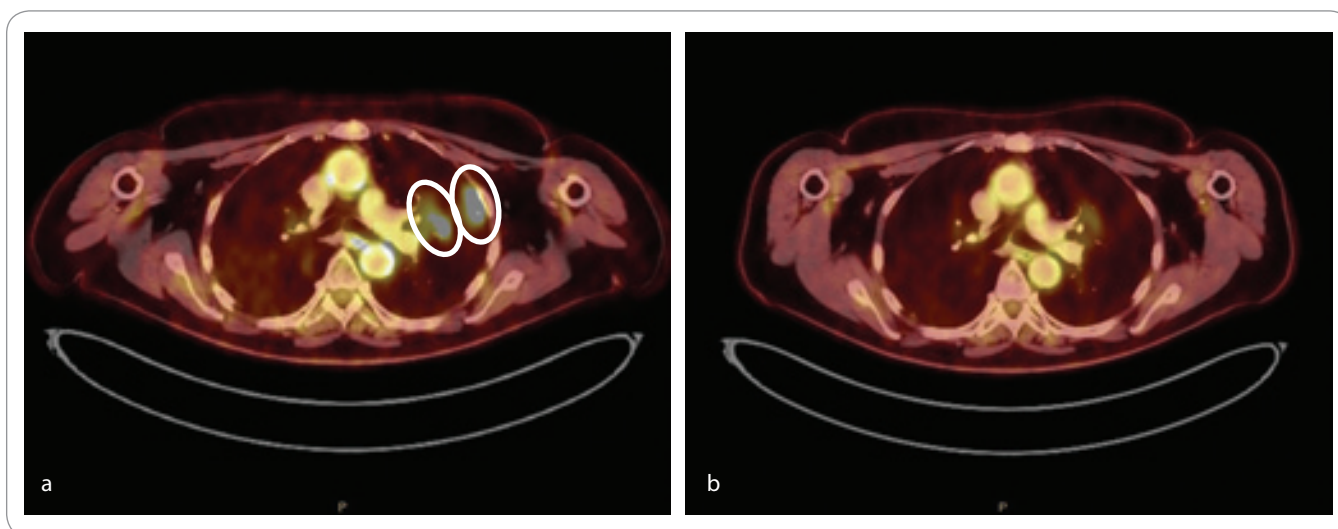
Výsledkem je, že se nám podařilo prokázat velmi častý výskyt léčebných

odpovědí (3× kompletní remise, 6× parciální remise, četnost léčebných odpovědí 39 %, 2× stabilní onemocnění) a také dlouhou dobou trvání těchto léčebných odpovědí. Celkové přežití (overall survival – OS) od zahájení terapie 2., resp. 3. linie dakarbazinem v tomto souboru činí 14,7 měsíce a doba do progresu (progression-free survival – PFS) 9,3 měsíce. V případech, kdy bylo dosaženo klinického benefitu (kompletní remise, parciální remise nebo stabilní onemocnění – 11×, 48 %) pak činí hodnoty přežití bez progresu 16,4 měsíce a celkové přežití 23,3 měsíce. Nebyla nalezena jednoznačná korelace mezi délkou odpovědi na 1. linii terapie a efektivitou následné chemoterapie. Na efektivitu chemoterapie nemá také vliv ani primární lokalizace ani mutační status BRAF.

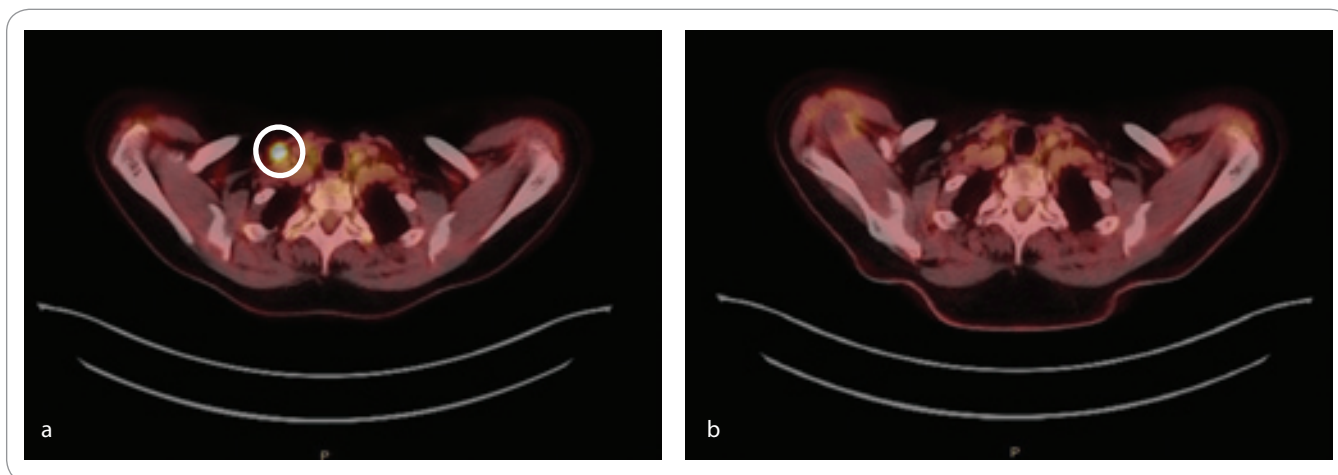
Máme tedy několik dlouhodobě přežívajících pacientů, kteří nepochybně profitují z podané chemoterapie, vč. jedné pacientky, u které byla chemoterapie v situaci dlouhodobé kompletní remise ukončena, pacientka je pouze sledována a remise onemocnění u ní trvá. Grafické znázornění regrese onemocnění je pak dobře patrné níže na vybraných PET-CT snímcích u dalších responderů (obr. 1–3).

Diskuze

Analyzovaný soubor, ač relativně malý, ukazuje až překvapivě dobré efekty che-



Obr. 2. Téměř kompletní regrese plicních metastáz u pacientky č. 15; PET/CT z 21. 6. 2022 (a) a 28. 11. 2022 (b).



Obr. 3. Kompletní regrese jedné z cílových lézí (nadklíčkové metastázy) u pacientky č. 21; PET/CT z 29. 5. 2023 (a) a 25. 9. 2023 (b).

moterapie u maligního melanomu. Léčebné odpovědi jsou velmi časté a tato léčba není provázena toxicitou, která by snižovala kvalitu života našich pacientů. V porovnání s historickými daty o účinnosti chemoterapie v 1. linii léčby jsou v tomto souboru výsledky markantně lepší, nejde však dle mého názoru o statistickou chybu. I některé další podobné práce ukazují, že efektivita chemoterapie po selhání moderní imunoterapie je většinou lepší, než byla historicky při podání chemoterapie v 1. linii [4–6].

Jednou z příčin takto dobré efektivity chemoterapie podané v 2. linii bude jistě racionální výběr pacientů vhodných pro tuto léčbu. Dobrá vstupní kondice pacientů je hlavním kritériem pro indikaci

k léčbě 2. linie. Jde tak o pacienty, kteří byli v dostatečně dobré kondici na začátku onemocnění a v dobré kondici jsou i při selhání terapie 1. linie. V souboru se tak nemohli vyskytnout pacienti ve špatném stavu a s fulminantně probíhajícím onemocněním.

Také je zcela vážně nutno uvažovat o možnosti senzibilizace na chemoterapii předchozí imunoterapií [7]. I náš soubor naznačuje, že předchozí moderní léčba by mohla mít pozitivní, ne-li přímo potenciační vliv pro další léčbu chemoterapií.

Závěr

Pevně věřím, že naše zkušenost by mohla přispět k omezení pochybností o smysluplnosti využití chemoterapie u dia-

gnózy melanomu. Vzhledem k rychlému rozvoji moderních léčebných metod je pochopitelné, že je v současné době kladen důraz spíše na hledání nových cest, jak eskalovat léčbu u pacientů selhávajících na dnes již standardní cílené léčbě a imunoterapii. Přesto si myslíme, že by chemoterapie neměla být po selhání imunoterapie a cílené léčby stavěna na úroveň nejlepší podpůrné léčby, ale naopak že jde o cennou a dobře využitelnou možnost terapie pro pacienty, u kterých už modernější metody léčby selhaly.

Literatura

1. Melanoma: Cutaneous NCCN Guidelines, version 2.2024. [online]. Available from: <https://education.nccn.org/node/94855>.

2. Modrá kniha České onkologické společnosti. Zhoubné novotvary kůže (C43–44). [online]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/asd-11-zhoubne-novotvary-kuze-c43-44/>.
3. Bhatia S, Tykodi SS, Thompson JA. Treatment of metastatic melanoma: an overview. *Oncology (Williston Park)* 2009; 23(6): 488–496.
4. Saint-Jean M, Fronteau C, Peuvrel L et al. Chemotherapy efficacy after first-line immunotherapy in 18 advanced melanoma patients. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99(29): e21329. doi: 10.1097/MD.00000000000021329.
5. Maeda T, Yoshino K, Nagai K et al. The efficacy of platinum-based chemotherapy for immune checkpoint inhibitor-resistant advanced melanoma. *Acta Oncologica* 2019; 58(3): 379–381. doi: 10.1080/0284186X.2018.1541252.
6. Goldinger SM, Buder-Bakhaya K, Lo SN et al. Chemotherapy after immune checkpoint inhibitor failure in metastatic melanoma: a retrospective multicentre analysis. *Eur J Cancer* 2022; 162: 22–33. doi: 10.1016/j.ejca.2021.11.022.
7. Hadash-Bengad R, Hajaj E, Klein S et al. Immunotherapy potentiates the effect of chemotherapy in metastatic melanoma – a retrospective study. *Front Oncol* 2020; 10: 70. doi: 10.3389/fonc.2020.00070.