

# Pembrolizumab v II. linii léčby metastatického BRAF-mutovaného maligního melanomu

## Případ dlouhodobé remise po selhání terapie vemurafenibem

**MUDr. David Šulc, MUDr. Jana Pukyová, MUDr. Martina Chodacká, MUDr. Aleš Chodacki**

Onkologické oddělení a PET-centrum Masarykovy nemocnice Ústí nad Labem, Krajská zdravotní, a.s.

Článek se zabývá problematikou léčby II. linie metastatického BRAF-mutovaného maligního melanomu v situaci, kdy jsou k dispozici nové léčebné možnosti jako inhibitory BRAF a anti-PD-1 protilátky. Případ popsáný v článku pak popisuje praktickou zkušenost s léčebnou sekvencí vemurafenib/pembrolizumab.

**Klíčová slova:** metastatický maligní melanom, mutace BRAF, pembrolizumab, II. linie.

### Pembrolizumab in II. line therapy of metastatic BRAF-mutated malignant melanoma

#### Case report of long-term remission after vemurafenib treatment failure

Actually we have two challenging treatment options for treatment of metastatic BRAF-mutated malignant melanoma. These are BRAF inhibitors and anti-PD-1 antibodies. Here we present a clinical case of treatment sequence vemurafenib/pembrolizumab.

**Key words:** metastatic malignant melanoma, BRAF mutation, pembrolizumab, II. line.

### Východiska

Metastatický maligní melanom (MM) je onemocnění s velmi závažnou prognózou. V posledních letech však dochází u této diagnózy k zásadnímu pokroku v léčebných možnostech. Vývoj jde prakticky dvěma cestami: inhibicí na úrovni BRAF-MEK kaskády a také cestou nových imunoterapeutik. Inhibitory BRAF/MEK jsou vhodné výhradně pro případy s prokázanou aktivační BRAF mutací. V léčbě MM bez BRAF mutace pak je léčbou volby vždy imunoterapie. V této oblasti je aktuálně na vzestupu možnost léčby PD-1 protilátkami. Několika studiemi fáze 3 byl prokázán výrazný profit při léčbě PD-1 protilátkou (pembrolizumab, nivolumab) oproti léčbě I. linie ipilimumabem (Yervoy). Benefit

oproti ipilimumabu je výrazný jak v účinnosti, tak v i míře toxicity, která je velkým problémem při léčbě ipilimumabem.

Dosud nevyjasněnou otázkou je pak úloha imunoterapie v léčbě MM s prokázanou přítomností aktivační mutace BRAF. Klinické studie s anti-PD-1 protilátkami v I. linii léčby MM s mutací BRAF dosud nejsou k dispozici. V léčbě I. linie by tedy měly být použity inhibitory BRAF. Léčba inhibitory BRAF, zvláště pak v monoterapii (bez MEK inhibitoru), vykazuje typicky krátkou dobu trvání odpovědi. Jak vyplývá ze studií, tak z naší vlastní zkušenosti, je doba do progresu většinou 6–9 měsíců. V takovýchto případech tedy relativně brzy nastává potřeba hledat terapii II. linie. I z principu účinku imunoterapie je zřejmé, že by

měla fungovat jak u nemutovaných, tak i BRAF mutovaných melanomů. Po selhání BRAF inhibitoru se tak zdá imunoterapie logickou volbou. Vzhledem k dobré tolerabilitě anti-PD-1 terapie jde pak i o možnost reálně proveditelnou.

Klinické studie fáze pro II. linii léčby již jsou k dispozici. Například ve studii CheckMate 037, kde byli sice pacienti předléčení i ipilimumabem, byla zahrnuta i kohorta pacientů s BRAF mutací. Tito byli vždy předléčení i BRAF inhibitorem a jejich odpověď na léčbu nivolumabem je v této studii signifikantně lepší než odpověď na léčbu chemoterapií.

Samostatnou studií fáze 3 na anti-PD-1 léčbu druhé linie po léčbě BRAF inhibitory ovšem k dispozici nemáme, a tak nelze ani očekávat, že by

tato léčba byla v dohledné době hrazena ze zdravotního pojištění. Mezinárodní guidelines ovšem tuto léčbu doporučují, a tak je třeba u vhodných pacientů o této léčbě uvažovat a zajistit její úhradu například cestou revizního lékaře.

## Popis případu

67letý muž, jehož případ je předmětem této kazuistiky, byl referován do našeho KOC jako BRAF mutovaný recidivující maligní melanom v březnu roku 2014. Primární operace pro melanom na krku v oblasti jugula byla provedena v červnu 2012. Histologicky šlo o nodulární maligní melanom, Breslow 3.2 mm, Clark III, sentinelové uzliny z axilly a krku byly histologicky negativní.

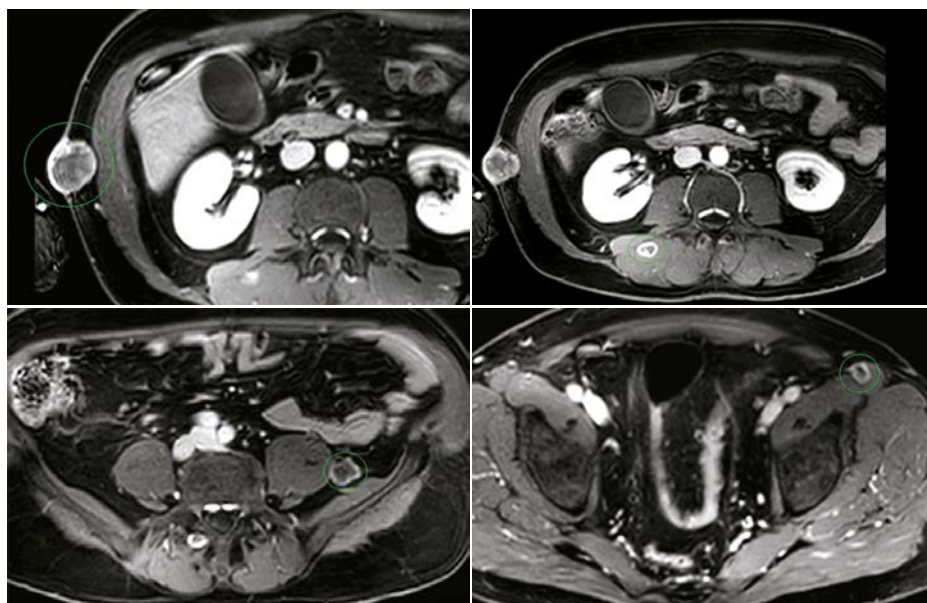
Následovalo podání adjuvanční imunoterapie nízkodávkovaným interferonem. Adjuvance byla předčasně (v červenci 2012) ukončena pro problémy s bolestmi kolen, způsobujícími až omezení hybnosti pacienta.

Pacient byl dále pravidelně sledován na kožním oddělení. Onemocnění se však začalo projevoval častými recidivami. Reexcize recidivy v jizvě byly postupně provedeny v květnu a září roku 2013, bez indikace další onkologické léčby vzhledem k radikalitě výkonů. V lednu 2014 byl na galiové scintigrafii zjištěn patologický nález v oblasti pravého stehna. Byla doplněna MRI s nálezem podkožních metastáz – dvě ložiska 64 a 22 mm. Biopsie z obou ložisek prokázala metastatický MM s mutací genu BRAF V600E. V květnu 2014 bylo provedeno chirurgické odstranění obou ložisek s navigací pomocí UZ. Dle operátora, histologie i pooperačního MRI byl výkon radikální. Dále byl již pacient sledován na našem pracovišti.

Další recidiva byla zjištěna v listopadu 2014 samotným pacientem, a to v oblasti na pravém boku, kde se objevilo rychle rostoucí lividně zbarvené ložisko. Dle MRI se ložisko zdálo opět operabilní, a proto byla zvažována (již čtvrtá) metastazektomie. Vzhledem k dosavadnímu průběhu bylo tentokrát před operací provedeno vyšetření na PET-CT, které prokázalo obraz generalizovaného onemocnění: Ložiska hypermetabolismu v podkoží na břiše a hrudníku, v levé nadledvině a oblasti levé komory srdeční svědčí pro generalizovanou neoplazii.

Vzhledem k prokázané mutaci BRAF a výbornému celkovému stavu pacienta (ECOG PS = 0) byla indikována systémová terapie I. linie

**Obr. 1–4.** Vstupní postižení – dle MRI z 15. 01. 2016: Jsou patrné meta – měřitelné target léze: V podkoží na boku vpravo 34 mm, v paravertebrálním svalstvu vpravo v úrovni L3 20 mm. Laterálně na m. psoas vlevo pod úrovní ledviny naléhá meta 23 mm. V kraniálním úponu m. sartorius l. sin meta velikosti 15 mm



vemurafenibem. Kombinace s MEK inhibitorem nebyla zvažována, jelikož cobimetinib nebyl v té době na našem pracovišti dostupný.

## Léčba I. linie

Léčba Zelboraferem byla zahájena v dávce 1 920 mg denně 9. 2. 2015. Snášenlivost léčby byla u pacienta výborná. Z nežádoucích účinků byly vyjádřeny pouze minimální kožní projevy, prakticky jen prchavý erytém při zvýšené fotosenzitivitě. Dle přeshetření na PET v červenci 2015 byla prokázána kompletní remise onemocnění. Nicméně záhy došlo ke klinické progresi onemocnění – viditelné progresi infiltrátu na pravém boku. Progrese byla následně prokázána i na PETu. Dle PET-CT z 10. 11. 2015 došlo k progresi ložiska v podkoží stěny břišní vpravo a dále bylo patrné nové ložisko v m. psoas major sin. Léčbu Zelboraferem bylo nutno ukončit, doba do progresu na léčbě I. linie byla 9 měsíců.

Vzhledem k tehdy aktuální registraci pembrolizumabu pro léčbu MM v EU byl požádán revizní lékař o mimořádnou úhradu Keytrudy.

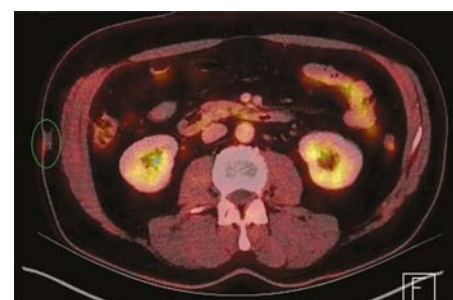
Úhrada Keytrudy byla posléze schválena. Vzhledem k prodlení bylo nutno provést nové přeshetření. Jako irRECIST vyšetření pro II. linii léčby byla zvolena magnetická rezonance. Vzhledem k postižení výhradně měkkých tkání dolní poloviny trupu jde o optimální a dobře reprodukovatelnou metodu přeshetření.

Jsou patrné metastázy – měřitelné target léze: V podkoží na boku vpravo 34 mm, v para-

**Obr. 5.** Regrese největší metastázy na pravém boku na 15 mm dle MRI z 17. 8. 2016



**Obr. 6.** Reziduální aktivita v metastáze na pravém boku dle PET-CT z 23. 1. 2017



**Obr. 7.** Podkožní léze – pravý bok – při zahájení léčby Keytrudou



vertebrálním svalstvu vpravo v úrovni L3 20 mm. Laterálně na m. psoas vlevo pod úrovní ledviny naléhá meta 23 mm. V kraniálním úponu m. sartorius l. sin meta velikosti 15 mm.

## Léčba II. linie

Léčba Keytrudou byla zahájena v dávce 2mg/kg á 3 týdny 26. 1. 2016. Snášenlivost léčby je u pacienta výborná. Nežádoucí účinky nebyly zaznamenány po celou dobu léčby. Klinicky byl patrný časný efekt léčby – viditelná léze na boku záhy regredovala. Léčba pokračuje doposud, pacient je tedy bez progresu na léčbě II. linie 12 měsíců. Přesvětření na MRI byla

prováděna v 3–4měsíčních intervalech. Již při prvním přesvětření v dubnu 2016 byla prokázána parciální remise dle irRECIST. Při přesvětření na MRI z 17. 8. 2016 byla prokázána další významná regrese: největší metastáza na pravém boku zmenšena z 34 mm na 15 mm. Ostatní target léze zcela vymizely – nejsou již zobrazitelné.

Následující přesvětření bylo provedeno (na žádost plátce péče) na PETu – 23. 1. 2017. Byla popsána reziduální viabilní neoplazie v podkožním útvaru v pravém mezogastriu. V porovnání s PET/CT z 11/15 je patrná významná regrese nálezu. I na PET je tedy potvrzena významná parciální remise onemocnění.

## Závěr

Zkušenosti použitím pembrolizumabu v II. linii léčby MM po BRAF cílené léčbě jsou zatím nevelké. Uvedený případ v praxi prokazuje účinnost pembrolizumabu u metastatického BRAF-mutovaného maligního melanomu. Pacient nyní přežívá již celkem 24 měsíců s diagnózou generalizovaného maligního melanomu. Bylo dosaženo výrazné parciální remise, nástup léčebné odpovědi byl rychlý a trvání odpovědi je dlouhodobé, delší než odpověď na I. linii léčby BRAF inhibítorem. Snášenlivost léčby je výborná a samotným pacientem je kvalita života hodnocena jako excelentní.

## LITERATURA

1. Caroline Robert MD, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma (KEYNOTE-006 trial). N Engl J Med 2015; 372: 2521–2532.
2. Weber JS, et al. Nivolumab versus chemotherapy in pati-

- ents with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015; 16(4): 375.
3. Larkin J, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab in Pati-

- ents With BRAF V600 Mutant and BRAF Wild-Type Advanced Melanoma: A Pooled Analysis of 4 Clinical Trials. JAMA Oncol. 2015; 1(4): 433.
4. NCCN guidelines for melanoma version 1/2017.