Pacient s generalizovaným maligním melanomem léčený pembrolizumabem

Alena Fialová, Monika Arenbergerová

Dermatovenerologická klinika, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady v Praze

Léčba metastazujícího maligního melanomu zahrnuje léčbu anti-PD-1 protilátkami (protilátky membránového proteinu programované buněčné smrti), mezi které se řadí pembrolizumab. Maligní melanom má různé formy a sice akrolentiginózní melanom (ALM). ALM je spojen s horší prognózou a s jiným biologickým chováním. Důkazů o účinnosti léčby anti-PD-1 protilátkami na metastazující ALM je méně než u jiných forem melanomu. Naše kazuistika poukazuje na dobrou léčebnou odpověď při léčbě pembrolizumabem u pacienta s generalizovaným akrolentiginózním melanomem.

Klíčová slova: kazuistika, akrolentiginózní melanom, metastazující maligní melanom, imunoterapie, checkpoint inhibitory, pembrolizumab.

Patient with metastatic malignant melanoma treated with pembrolizumab

The treatment of metastatic malignant melanoma includes treatment with anti-PD-1 antibodies (programmed cell death membrane protein), including pembrolizumab. There are different forms of malignant melanoma including acral malignant melanoma (ALM). ALM is associated with poorer prognosis and other biological behavior. There is less evidence of anti-PD-1 antibody efficacy on metastatic ALM than in other forms of melanoma. Our case report focuses on the good response of pembrolizumab in case of a patient with acral metastatic malignant melanoma.

Key words: case report, acral malignant melanoma, metastatic malignant melanoma, immunotherapy, checkpoint inhibitors, pembrolizumab.

Pembrolizumab (Keytruda, MSD) je monoklonální protilátka receptoru pro PD-1, membránový protein programované buněčné smrti. Jeho zabíjení pozitivně reguluje funkci T-lymfocytů v protinádorové aktivitě. V studii KEYNOTE-001, jejichž data byla publikována v loňském roce, bylo prokázáno u skupiny nepředléčených pacientů 5leté OS (overall survival – celkové přežití) u 41 % případů a medián OS 38,6 měsíců a 5leté PFS (progression free survival – přežití bez progresu) u 29 % a medián PFS byl 8,3 měsíců při léčbě pembrolizumabem. U nepředléčených pacientů zařazených do této studie 25 % případů dosáhlo CR (complete response – kompletní odpověď), 27 % dosáhlo PR (partial response – parciální odpověď) a 20 % dosáhlo SD (stable disease – stabilizaci onemocnění) (1). Nežádoucí účinky pembrolizumabu se vyskytly

grade 1–2 v 79 % případů, grade 3 16 %, grade 4 2 % a grade 5 < 1 %. K nejčastějším nežádoucím účinkům grade 1 a 2 patřila únava, exantém, pruritus, průjem, vitiligo (2). Akrolentiginózní melanom (ALM) je jednou ze čtyř hlavních forem kožního melanomu (superficiální melanom, nodulární melanom, lentigo maligna melanom, akrolentiginózní melanom). Akrolentiginózní melanom vzniká v podnehtové krajině, na dlaních a ploskách. Patří mezi vzácnější formy melanomu a jeho výskyt je popisován především u lidí černé rasy. ALM je spojen s horší prognózou. Spekuluje se, že tento fakt zřejmě může souviset s pozdní diagnostikou a s jiným biologickým chováním ALM a genetickou výbavou. Bello et al. uvádí u stadia II ALM 5leté přežití 70 % (3). Tato forma melanomu se v současné době léčí moderními imunoterapii stejně jako ostatní

formy melanomu. Podle Shoushtari et al. byla léčebná odpověď na anti-PD-1 inhibitory, k nimž se počítá i pembrolizumab, u pacientů s generalizovaným akrolentiginózním melanomem srovnatelná s publikovanými daty léčebné odpovědi jako u ostatních forem melanomu a podporuje jeho podávání v běžné klinické praxi (4).

Popis případu

Pacient, 68 let, byl u nás od 6/2015 v dispenzární péči po excizi akrolentiginózního melanomu na pravé plosce (maligní melanom Breslow 2,3 mm, bez ulcerace, mitózy 1/1mm², pT3a, N0 (SLN 0/2), M0) stadia IIA dle AJCC (American Joint Committee On Cancer) klasifikace 8, 2017.

V 3/2018 se na CT (výpočetní tomografie) břicha objevila uzlovitá expanze v hlavě pan-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Alena Fialová, alena.fialova@fnkv.cz

Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FN KV, Šrobárova 50, 100 34 Praha

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(Suppl. B): 44–46

Článek přijat redakcí: 4. 2. 2020

Článek přijat k publikaci: 16. 2. 2020

Obr. 1. 6/2018 metastáza v S5 parakardiálně v pravé plicí velikosti 13 × 9 mm **Obr. 2.** 6/2018 metastáza v středním v mezogastriu velikosti 68 × 50 mm **Obr. 3.** 10/2018 metastáza v středním v mezogastriu velikosti 40 × 35 mm **Obr. 4.** 1/2020 metastáza v středním v mezogastriu velikosti 17 × 16 mm

kreutu velikosti 78 × 62 mm a v mezenteriu 41 × 63 mm. Pro normocytární anémii (Hb 36 g/l) a zvracení podstoupil 03/2018 akutní gastroskopii, kde byl pozorován rozsáhlý penetrující vřed v postbulbární oblasti.

Při gastrokopii byla provedena FNAB (fine needle aspiration biopsy – aspirační biopsie tenkou jehlou). Výsledek biopsie nebyl jednoznačný z hlediska etiologie tumoru, ale pouze byla potvrzena malignita. V laboratorním vyšetření onkomarkery CA 19–9, CEA, LDH byly v normě. V 3/2018 bylo zároveň doplněno PET/CT (pozitronová emisní tomografie/výpočetní tomografie) vyšetření s potvrzením ložiska hlavy pankreatu a v oblasti radixu mezenteria a navíc byla popsána metastáza v pravém horním plicním laloku. Pro pokračující anemizaci bylo uvažováno o embolizaci a gastroduodenalis, ale vzhledem k nepřítomnosti makroskopického krvácení při opakované gastrokopii a relativně dobrých hodnotách hemoglobinu nakonec nebyla embolizace provedena. V 5/2018 pacient podstoupil explorativní

laparotomii bez odběru histologického materiálu a se závěrem, že pankretikoduodenální tumor byl inoperabilní. V 6/2019 byl pacient znovu indikován k endoskopické sonografii s biopsií k histologické verifikaci tumoru, ze které se nakonec potvrdila metastáza maligního melanomu, BRAF negativní. Pacient trpěl na průjemitou stolicí 5x denně a nauzeou po jídle. Byl vyjádřen anemický syndrom. V době nasazení systémové léčby pembrolizumab byly laboratorní hodnoty Hb (95 g/l), hraniční i z hlediska indikačních omezení vymezující úhradu zdravotní pojišťovnou, byla mírná elevace LDH (4,4 μ kat/l) a CRP (63 mg/l). Před podáním pembrolizumabu bylo provedeno v 6/2018 přeshetření CT mozku, krku, hrudníku a břicha s popisem ložiska metastázy v S5 parakardiálně v pravé plicí a v pravém dolním plicním laloku a byla popsána progresse velikosti ložiska metastázy v hlavě pankreatu a paketu lymfatických uzlin v mezogastriu (obrázky 1, 2). Od konce června 2018 pacient docházel každé tři týdny na infuzní terapii pembrolizumabem

v dávce 2 mg/kg. Postupně došlo k normalizaci hladin hemoglobinu a hladin LDH a CRP. Zároveň se zlepšila fyzická kondice pacienta, prakticky do normy a pacient udával subjektivně únavu. Při prvním kontrolním vyšetření provedeném 3 měsíce od začátku léčby pembrolizumabem byla na CT zaznamenána regrese velikosti ložiska v hlavě pankreatu a paketu uzlin v mezogastriu (obrázek 3) a vymizení plicních ložisek. Z nežádoucích účinků léčby byla pozorována mírná hypotyreóza grade 1 dle CTCAE ver.5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events), která byla substituována hormony štítné žlázy endokrinologem a pruritus s sekundární ekzematizací grade 1 dle CTCAE ver.5.0, řešený antipruriginózními externy a lokálními kortikosteroidy. Od 1/2019 byl pembrolizumab podáván dle nových pravidel SPC v dávce 200 mg à 3 týdny. V 2/2019 CT hrudníku a břicha ukázalo opět další regresi ložiska hlavy pankreatu (obrázek 4) a úplnou regresi paketu lymfatických uzlin v mezogastriu, plíce zůstaly bez nálezu. Od 6/2019 byl interval podávání pembro-

lizumabu prodloužen v dávce 400 mg à 6 týdnů. Poslední CT vyšetření bylo 1/2020, kdy parciální léčebná odpověď dle irRECIST trvala ve stejném rozsahu jako bylo zjištěno v únoru 2019. Klinický stav pacienta mu umožňuje vykonávání práce a běžnou denní činnost. V laboratorním obraze se během léčby po 3 měsících od začátku podávání pembrolizumabu vyskytla eozinofilie a LDH a CRP byly v normě.

Diskuze

U pacienta uplynuly 3 měsíce od zjištění progresu k zahájení systémové léčby. Nebylo přistoupeno k okamžitému nasazení onkologické léčby, protože nebyla jasná etiologie ložiska hlavy pankreatu. Bylo nutné vyloučit

tumorovou duplicitu. K potvrzení diagnózy přispíval i fakt, že maligní melanom stadia IIA má podle dostupných dat 5leté přežití 94 % (5). Navíc při nasazení systémové léčby hrozilo riziko masivního krvácení plynoucí z možného rozpadu penetrujícího pankreatickoduodenálního vředu. Pacient silně anemizoval a nasazení pembrolizumabu bylo v určité době v rozporu s indikačními kritérii pojišťovny. Pacient patřil mezi skupinu tzv. pomalu progredujících a klinický a laboratorní stav nakonec umožnil pembrolizumab podat. V průběhu léčby se vyskytla hypothyreóza a pruritus, což odpovídá výskytu nežádoucích účinků dle publikovaných dat (6) a nedošlo k většímu výskytu nežádoucích účinků při změně dávkování. V laboratorních

hodnotách se rovněž v průběhu léčby ukázala eozinofilie, což se považuje, že je velmi silný prognostický marker dobré léčebné odpovědi (7).

Závěr

Léčba tzv. checkpoint inhibitory, mezi které patří pembrolizumab, jsou dnes již považovány za standardní léčbu podávanou v první linii na metastazující maligní melanom. Akrolentiginózní melanom má jiné biologické vlastnosti než kožní melanom a je publikováno méně dat o účinnosti checkpoint inhibitorů v odborné literatuře. Naše kazuistika podporuje podávání pembrolizumabu na generalizovaný akrolentiginózní melanom.

LITERATURA

1. Hamid O. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol.* 2019 Apr; 30(4): 582–588.
2. Schachter J, Ribas A, Long GV. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet.* 2017 Oct 21; 390(10105): 1853–1862.
3. Bello DM. Prognosis of acral melanoma: a series of 281 patients. *Ann Surg Oncol.* 2013 Oct; 20(11): 3618–25.
4. Alexander N, Shoushtari. Efficacy of Anti-PD-1 Agents in Acral and Mucosal Melanoma. *Cancer.* 2016 Nov 15; 122(21): 3354–3362.
5. Gershenwald JE. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017 Nov; 67(6): 472–492.
6. Elia G. New insight in endocrine-related adverse events associated to immune checkpoint blockade. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019 Dec 11: 101370.
7. Moreira A. Eosinophilic count as a biomarker for prognosis of melanoma patients and its importance in the response to immunotherapy. *Immunotherapy.* 2017 Jan; 9(2): 115–121.