

# Pacientka s metastazujícím melanomem dlouhodobě přežívající po terapii pembrolizumabem ve 3. linii léčby

**Ilona Procházková**

Dermatovenerologická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

V posledních letech došlo k výraznému prodloužení doby přežití pacientů s metastazujícím maligním melanomem díky moderní imunoterapii s využitím protilátek zaměřeným proti kontrolním bodům imunitní reakce a díky zavedení cílené léčby BRAF a MEK inhibitory. První používaná protilátka byla anti-CTLA4 protilátka ipilimumab, která byla následována efektivnějšími anti-PD1 protilátkami (nivolumab, pembrolizumab), a nejnověji jsou testovány anti-PD-L1 protilátky. Ještě lepší léčebnou odpověď potvrzují výsledky klinických studií s kombinacemi jednotlivých protilátek a kombinacemi protilátek s cílenou léčbou.

**Klíčová slova:** melanom, anti PD1 protilátka, pembrolizumab.

## A long-term survivor female patient with metastatic melanoma after treatment with pembrolizumab in the third line

In recent years, there has been a significant increase in the survival of patients with metastatic malignant melanoma owing to modern immunotherapy using antibodies against immune checkpoints and the introduction of targeted therapy with BRAF and MEK inhibitors. The first antibody used was the anti-CTLA4 antibody ipilimumab which was followed by more effective anti-PD1 antibodies (nivolumab, pembrolizumab); most recently, anti-PD-L1 antibodies have been tested. An even better therapeutic response has been confirmed by the results of clinical trials investigating combinations of individual antibodies and combinations of antibodies with targeted therapy.

**Key words:** melanoma, anti-PD1 antibody, pembrolizumab.

## Úvod

V terapii generalizovaného maligního melanomu byla v posledních letech nahrazena chemoterapie novými léky, které výrazně zvyšují léčebnou odpověď a prodlužují dobu přežití. Moderní léčbu metastazujícího melanomu můžeme rozdělit do dvou hlavních skupin. První skupinu tvoří cílená léčba BRAF a MEK inhibitory a jejich kombinace u pacientů s prokázanou BRAF mutací v nádorových buňkách. Druhou skupinu představuje moderní imunoterapie protilátkami proti kontrolním bodům imunitní reakce. První používaná anti-CTLA4 protilátka ipilimumab byla následně vystřídána účinnějšími anti-PD1 protilátkami (nivolumab, pembrolizumab) a nejnověji anti-PD-L1 protilátkami, ty však

ještě nejsou u nás dostupné pro použití v klinické praxi. Lepší odpovědi je dosahováno kombinací anti-CTLA4 protilátek s anti PD1 protilátkou, nevýhodou je však četnější výskyt nežádoucích účinků. Posunem v léčbě metastazujícího melanomu je i využívání a úhrada těchto moderních léků i v dalších liniích léčby.

## Popis případu

Pacientka, 35 let, se dostavila v 4/2014 na naší dermatoonkologickou ambulanci ke konzultaci o dalším léčebném postupu při diagnóze metastazující maligní melanom. Pacientka byla do té doby sledována a léčena na onkologické

ambulanci v Chomutově. Rodinná anamnéza je u pacientky z onkologického hlediska nevýznamná, u nejbližších rodinných příslušníků se žádná nádorová onemocnění nevyskytla. Pacientka neužívá žádné léky, neléčí se pro žádné jiné onemocnění, byla pouze přechodně léčena antikoagulancii pro trombózu pravé dolní končetiny, která byla diagnostikována v 3/2013. Pacientka je fototyp I–II a na kůži má pouze ojedinělé intradermální névy.

V 12/2010 jí bylo na zádech nad pravou lopatkou excidováno primární ložisko melanomu, histologicky sekundárně nodulární superficiálně se šířící melanom s ulcerací, Breslow 2.2, Clark III. Zda vycházel melanom z névu či byl nově

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Ilona Procházková, Ilona.Prochazkova@vfn.cz

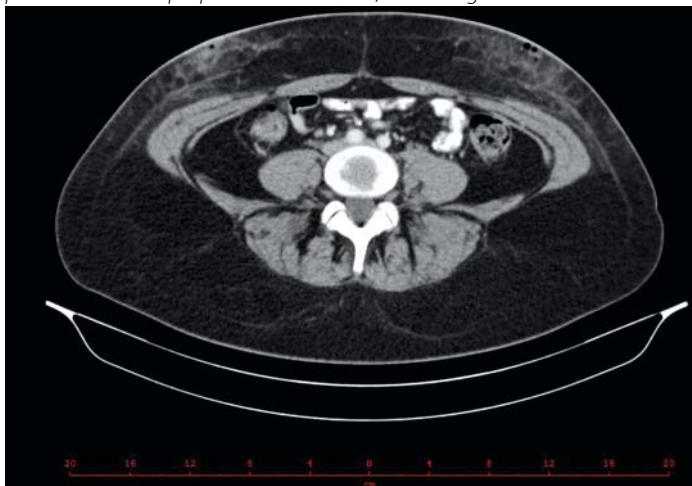
Dermatovenerologická klinika VFN a 1. LF UK, Praha, U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(Suppl. E): 116–118

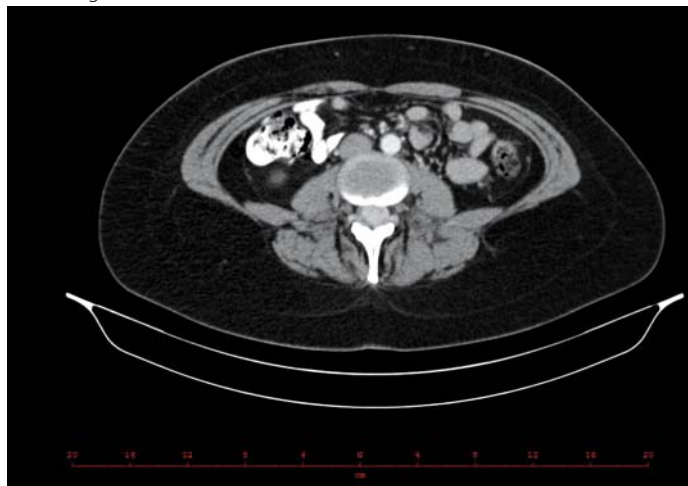
Článek přijat redakcí: 19. 6. 2020

Článek přijat k publikaci: 10. 7. 2020

**Obr. 1.** Metastáza v pravé ledvině, její zvětšení po 3 měsících léčby a vymizení po 6 měsících terapie pembrolizumabem; Radiodiagnostická klinika VFN



**Obr. 2.** Metastázy v páteřním kanále před terapií pembrolizumabem; Radiodiagnostická klinika VFN



vzniklý není na výsledku histologie uvedeno. Následně v 1/2011 byla provedena excize jizvy s bezpečnostním lemem a mapována sentinelová uzlina, podle histologie bylo v okraji jizvy zastiženo drobné satelitní ložisko a ze 2 extirpovaných sentinelových uzlin z pravé axily, byla první se čtyřmi mikrometastázami, druhá byla negativní. V 2/2011 následovala exenterace pravé axily vzhledem k pozitivě sentinelové uzliny, histologicky bylo odstraněno celkem 5 uzlin, všechny již byly negativní. Od 3/2011 do 8/2012 probíhala adjuvantní imunoterapie interferonem alfa. Od 1/2014 pacientka pociťovala bolesti zad, v 3/2014 bylo provedeno PET/CT s nálezem viabilního neoplastického ložiska extramedulárně v oblasti L1, následně nález potvrzen MRI této oblasti. Na Neurochirurgické klinice v Motole byla provedena exstirpace tumoru – dle histologie šlo o metastázu maligního melanomu, BRAF negativní. V 4–6/2014 byla opět nasaze-

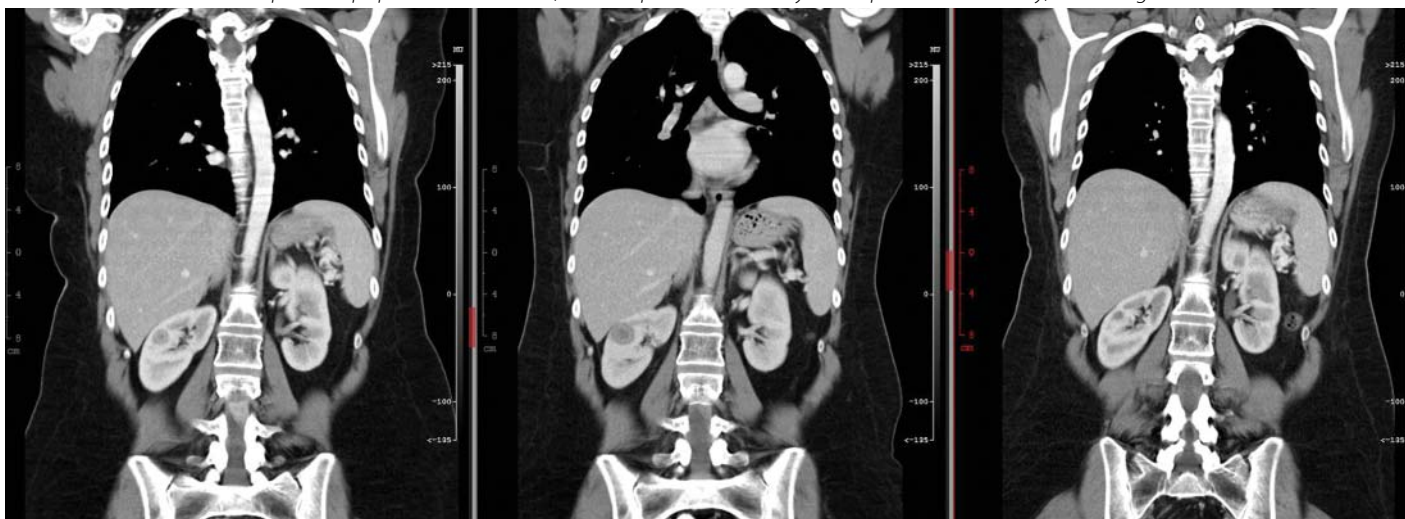
na terapie interferonem alfa, PET/CT z 5/2014 bylo bez patologického nálezu. V 7/2014 se na MRI objevila recidiva extramedulární expanze v úrovni L1–2, následně byla provedena druhá operace v Motole a poté doporučena radioterapie této oblasti. Ta proběhla v Chomutově začátkem 8/2014 na oblast Th12–L2, celkem 30 Gy v 10 frakcích. Koncem 8/2014 se na kontrolní MRI ale zobrazovala další recidiva v oblasti L1 velikosti 7×5×7 mm. Při vyšetření na naší ambulanci v 9/2014, kdy jsme pacientku převzali do naší péče, bylo naplánováno CT CNS a trupu, kde byla popsána infiltrace zádových měkkých tkání v oblasti Th12–L1 a ojedinělé uzliny hraniční velikosti v levé axile. Pohmatově byla na zádech v místě operace jizva s klidným okolím, okolní tkáň mírně prosáklá, ale bez hmatné ohraničené rezistence. Objednali jsme proto ještě na 10/2014 sono levé axily a kontrolní MRI páteře. Při sono vyšetření nebyla nalezena v levé axile žádná

patologie, ale na MRI byly popsány rozsáhlé pooperační jizevnaté změny ve výši obratlových těl Th12–L2 se seromem zasahujícím do podkoží a intradurálně parasagitálně v úrovni obratlového těla L1 se zobrazovala 2 ložiska cca 19×9×5 mm vlevo a cca 5×5×5 mm vpravo, která po podání kontrastní látky měla charakter patologických lézí. Velmi drobné ložisko o průměru cca 4 mm bylo ještě dorzálně intradurálně v úrovni přechodu obratlových těl L3–L4.

Vzhledem k tomuto výsledku jsme pacientce nabídli účast ve studii CMEK162A2301 (NEMO), pacientka ale neprošla screeningem, protože výsledek NRAS mutace byl negativní.

Konzultovali jsme i možnosti dalšího chirurgického výkonu a případné další radioterapie, toto ale již nebylo možné, proto byla v 1/2015 zahájena chemoterapie dacarbazinem. Po 2. cyklech jsme v 2/2015 zopakovali CT trupu, kde byl nález mírně zlepšen, proto jsme pokračovali

**Obr. 3.** Metastáza v ledvině před terapií pembrolizumabem, zvětšení po 3 měsících a vymizení po 6 měsících léčby; Radiodiagnostická klinika VFN



v chemoterapii ještě dalšími dvěma cykly. Po 4. cyklu byla provedena při kontrole v 3/2015 v Motole MRI lumbální páteře, kde byla popsána další progresse ložisek. V 2. linii léčby jsme proto zahájili terapii ipilimumabem – podány 4 infuze v dávce 3 mg/kg à 3 týdny v období od 5/2015 do 7/2015. Týden po ukončení terapie ipilimumabem se pacientka dostavila na naší ambulanci pro bolesti v oblasti bederní páteře vystřelující do dolních končetin, dále udávala brnění až do špiček nohou. Provedli jsme proto koncem 7/2015 kontrolní CT trupu, kde byla popsána další progresse onemocnění – ve srovnání s minulým vyšetřením se zvětšil nodule ve spojení hlavního a vedlejšího interlobia plicního vpravo, nyní 7 mm, vzhledem k anamnéze nutno vyloučit meta, st. p. střední laminektomii L1, vícečetné v.s. intradurální metastázy na úrovni L1-L4 s progresí od minulého CT vyšetření, ložisko ve středním segmentu parenchymu pravé ledviny 15 mm veliké, minule bylo jen mírně naznačeno, též tedy progresse, suspektní meta. Pacientku jsme proto zařadili do specifického léčebného programu s pembrolizumabem (MK3475) v dávce 2 mg/kg à 3 týdny. Tato 3. line léčby byla zahájena v 8/2015 a při zahájení terapie byla pro přetrvávající bolesti v bederní krajině podávána analgetika Novalgín 500 mg tbl a DHC Continus 60 mg tbl. V 10/2015 se pacientka dostavila na naší ambulanci pro bolesti pravého lýtky při chůzi, bylo provedeno cévní vyšetření, které prokázalo hlubokou žilní trombózu, kterou měla pacientka již v minulosti po dlouhém letu. Byla proto zahájena terapie Fraxiparinem inj. s.c. Na kontrolním CT trupu z 10/2015 po 4. dávce pembrolizumabu byla popsána další progresse ložiska v levé ledvině, ložisko v plicích mírně menší, ložiska v páteřním kanálu stacionární či mírně menší. Pokračovali jsme proto dále v aplikaci pembrolizumabu ve stejné dávce. V odběrech z 12/2015 došlo ke zvýšení hladiny TSH, proto jsme konzultovali s endokrinologem nasaze-

ní substituční léčby, bylo doporučeno nasadit Euthyrox 25 µg na 3 dny a poté zvýšit dávku na 50 µg denně. V 1/2016 bylo provedeno kontrolní duplexní sono PDK, kde byla popsána kompletní rekanalizace popliteocurální trombózy a terapie Fraxiparinem mohla být po 12 týdnech ukončena. Na kontrolním CT trupu z 2/2016 se uzlík v interlobiu vpravo zmenšil na 3 mm, ložisko v pravé ledvině zcela vymizelo a v páteřním kanále byl jen drobný okresek nodulárního syčení velikosti 2 mm. Na dalším CT trupu z 8/2016 by již popisován pouze drobný uzlík v interlobiu vpravo velikosti 2,5 mm, jinak bez další patologie. V 1/2017 se na CT hlavy a CT trupu již nezobrazovala žádná patologická ložiska, došlo ke kompletní remisi onemocnění. Ta byla potvrzena i na CT trupu z 6/2017. V 12/2017 byla vzhledem k ukončení specifického léčebného programu ukončena terapie pembrolizumabem. Na PET/CT v 1/2018 měsíc po ukončení léčby přetrvávala remise onemocnění. Při dalších CT vyšetřeních prováděných každých 6 měsíců nedošlo k žádné změně, a i na posledním PET/CT, které bylo provedeno v 3/2020, trvá nadále obraz bez zn. relapsu onemocnění. Jediným nežádoucím účinkem při terapii pembrolizumabem je u naší pacientky vznik hypothyreózy, pacientka je nadále na substituční terapii Euthyroxem.

## Diskuze

### Anti-PD1 protilátky

Receptor PD1 je kontrolním bodem imunity, jehož zablokování příznivě ovlivní funkci T lymfocytů v boji s nádorem. V současné době máme k dispozici k léčbě maligního melanomu dvě anti-PD1 protilátky typu IgG4, plně humánní nivolumab a humanizovaný typ protilátky pembrolizumab. Na aktivovaných T lymfocytech se nachází receptor PD1 a při jeho vazbě s PD-L1 ligandem, který se nachází na povrchu nádorových buněk, dochází k inhibici

T lymfocytů a tím k růstu nádorové tkáně. Při navázání anti-PD1 protilátky na tento receptor dojde ke znemožnění vazby s PD-L1 ligandem a tím aktivované lymfocyty mohou nadále plnit svou funkci. Obě protilátky mají z hlediska léčebné odpovědi i toxicity prakticky shodný účinek, nivolumab i pembrolizumab jsou významně účinnější proti chemoterapii i ipilimumabu, což dokazují výsledky klinických studií. Proti ipilimumabu jsou anti-PD1 protilátky také méně toxické. Kožní toxicita stupně 3–4 se vyskytuje jen u 2 % pacientů, hepatotoxicita u 3 % pacientů, endokrinopatie do 1 %. Častěji se ale vyskytuje pneumonitida. Účinnost nivolumabu u pacientů s metastazujícím melanomem byla prokázána v randomizovaných klinických studiích fáze III – CheckMate 037 a CheckMate 066. Podobně u pembrolizumabu byla jeho účinnost a bezpečnost prokázána studiemi KEYNOTE-001 (fáze Ib); KEYNOTE-002 (fáze II); KEYNOTE-006 (fáze III). Ještě lepších výsledků bylo dosaženo při kombinaci anti-PD1 protilátky s ipilimumabem – studie Check-Mate 067.

Kromě terapie metastazujícího melanomu je v současné době také indikováno adjuvantní podávání anti-PD1 protilátky po dobu 1 roku u pacientů s diagnózou maligního melanomu stadia III, tj. s postižením uzlin. Prodloužení RFS (relaps free survival) prokázaly studie KEYNOTE-054 a CA209238.

## Závěr

Případ naší pacientky ukazuje, že i u pokročilého metastazujícího melanomu po selhání předchozí terapie může být léčba anti PD1 protilátkou úspěšná a že i po vysazení této léčby po dosažení kompletní remise onemocnění, může pacient dlouhodobě přežít ve velmi dobrém klinickém stavu. V případě naší pacientky trvá kompletní remise již 41 měsíců a pacientka je nyní 18 měsíců od ukončení aplikace pembrolizumabu.

## LITERATURA

1. Daud A, Ribas A, Robert C, et al. Long-term efficacy of pembrolizumab (pembro; MK-3475) in pooled analysis of 655 patients (pts) with advanced melanoma (MEL) enrolled in KEYNOTE-001. In ASCO Annual Meeting Proceedings, 33(Suppl. 15): 9005.
2. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 11: 1480–1492.
3. Krajsová I. Kožní melanom: cílená léčba a imunoterapie.

- Onkologická revue, Imuno-onkologie a systémová léčba, 2015: 30–39.
4. Lakomý R. Nové nežádoucí účinky imuno-onkologické léčby. *Onkologická revue, Imuno-onkologie a systémová léčba*, 2015: 40–47.
5. Poprach A, Lakomý R. Současné možnosti léčby diseminovaného maligního melanomu. *Melanoma news*, 2016; 1(1): 6–12.
6. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab – refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(8): 908–918.
7. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. *NEJM*, 2011; 364: 2517–2526.
8. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in Advanced Melanoma. *NEJM* 2015; 372(26): 2521–2532.
9. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (Check-Mate037) a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 375–384.