

# Kazuistika mladého pacienta s masivně diseminovaným maligním melanomem léčeného cílenou léčbou

Jiří Navrátil<sup>1,3</sup>, Radek Lakomý<sup>1,3</sup>, Alexandr Poprach<sup>1,3</sup>, Jiří Vašina<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

<sup>2</sup>Oddělení nukleární medicíny, Masarykův onkologický ústav, Brno

<sup>3</sup>Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Diseminovaný maligní melanom je agresivní onemocnění a i přes rozvoj léčebných modalit patří stále mezi onemocnění s nepříznivou prognózou. Představujeme kazuistiku pacienta s diseminovaným rychle progredujícím maligním melanomem kůže, který byl léčen cílenou léčbou kombinací dabrafenib a trametinib. Léčba byla dobře tolerována a přinesla pacientovi velmi rychlou úlevu od potíží. Bohužel, přes prvotní rychlou odpověď došlo po necelých 5 měsících k progresi nemoci. Kazuistika je dokladem toho, že cílená léčba je efektivní i u hodně pokročilých a symptomatických onemocnění, ale je nutné počítat s tím, že její efekt je dočasný. Nadějí pro tyto pacienty může být kombinace s moderní imunoterapií, na jejichž výsledky netrpělivě čekáme.

**Klíčová slova:** maligní melanom, cílená léčba, dabrafenib, trametinib, kazuistika.

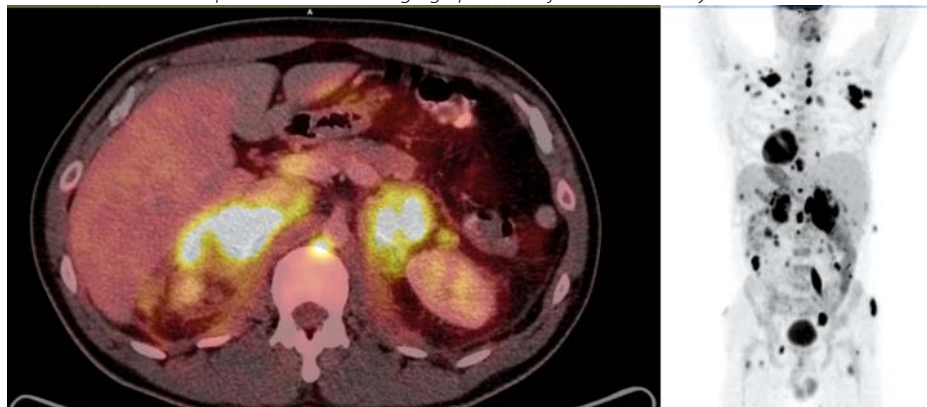
## Case report of a young patient with a massively disseminated malignant melanoma treated with targeted therapy

Disseminated malignant melanoma is an aggressive disease and, despite the advancement in treatment modalities, it is still one of the diseases with an unfavorable prognosis. We present a case report of a patient with a rapidly-progressing disseminated skin melanoma treated with targeted therapy using dabrafenib and trametinib. The treatment was tolerated well and provided the patient with a very rapid symptom relief. Unfortunately, despite the initial rapid response, the disease progressed after less than five months. The case report demonstrates that targeted treatment is effective even in very advanced and symptomatic diseases, but it is necessary to take into account the fact that its effect is temporary. These patients can find hope in a combination with modern immunotherapy, the results of which are being expected.

**Key words:** melanoma, targeted therapy, dabrafenib, trametinib, case report.

Maligní melanom kůže vzniká z melano-cytů a postihuje pacienty napříč všemi věkovými kategoriemi. Na jeho patogenézi se podílí sluneční záření a genetická predispozice. Může časně diseminovat a relapsy vídáme i po mnoha letech od původní diagnózy. V současné době máme u diseminovaných pacientů s BRAF mutací k dispozici cílenou léčbu BRAF+MEK inhibitory. Jedná se o moderní léčbu, která blokuje BRAF signální dráhu, ale její efektivita po čase bohužel mizí a onemocnění progreduje, jak ukazuje naše kazuis-

**Obr. 1.** PET začátek srpna 2019 v rámci stagingu před zahájením cílené léčby



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

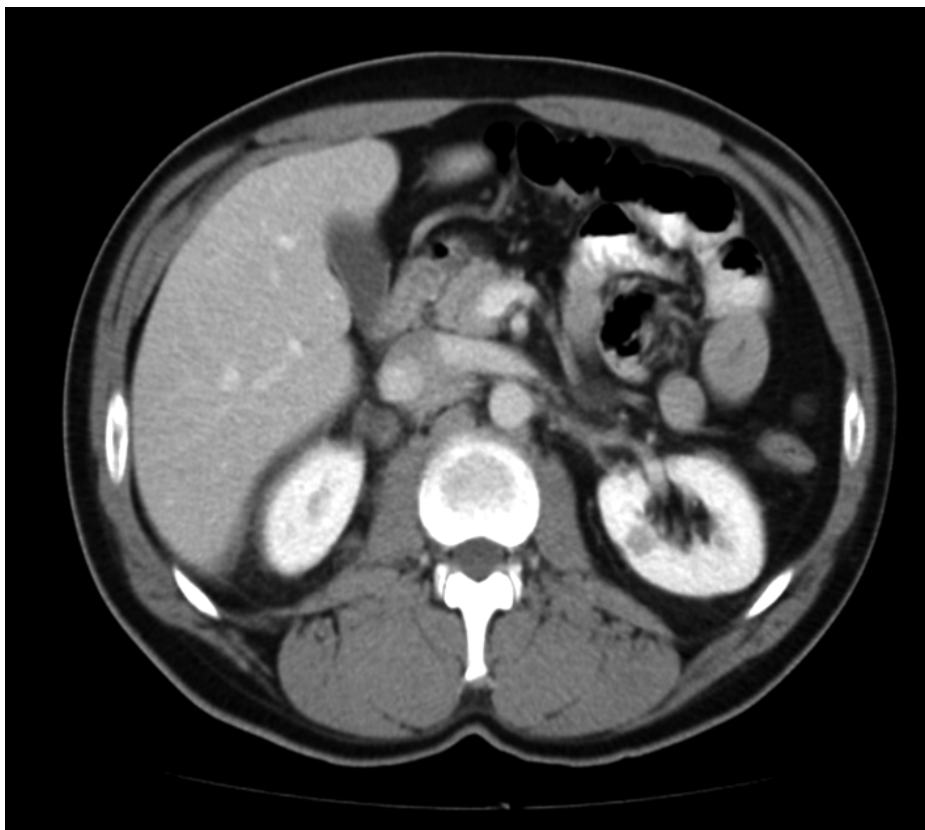
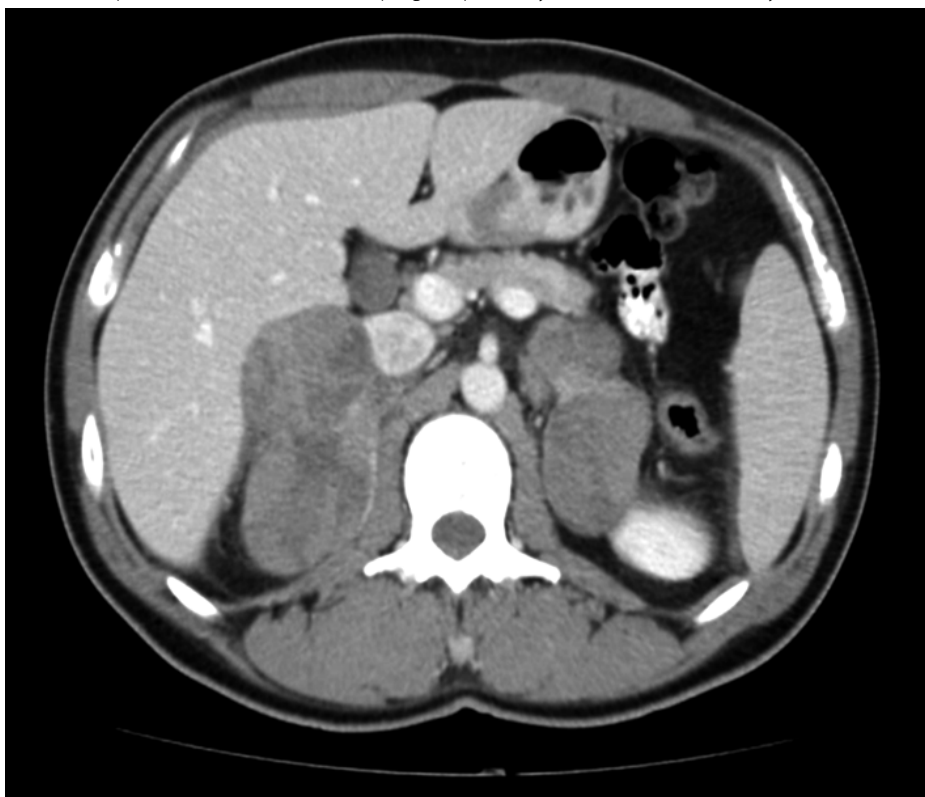
MUDr. Jiří Navrátil, jnavratil@mou.cz

Klinika komplexní onkologické péče MOÚ, Žlutý Kopec 7, 656 53 Brno

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(Suppl. E): 119–121

Článek přijat redakcí: 27. 4. 2020

Článek přijat k publikaci: 5. 5. 2020

**Obr. 2.** CT polovina listopadu 2019 výrazná regrese po 10 týdnech cílené léčby**Obr. 3.** CT polovina ledna 2020 masivní progresse po necelých 5 měsících cílené léčby

tika mladého pacienta s rychle postupujícím diseminovaným melanomem. Hledají se tak možnosti, jak prodloužit účinnost této léčby, ať už kombinací s imunoterapií či intermitentním podáváním cílené léčby.

Rozvoj cílené léčby (BRAF a MEK inhibitory) a imunoterapie checkpoint inhibitory (anti PD-1 a PD-L1) změnil management léčby pokročilého a diseminovaného melanomu a zlepšily vyhlídky pacientů s touto malignitou. Oba te-

rapeutické přístupy mají své limity, u cílené léčby BRAF pozitivních pacientů je to omezené trvání léčebné odpovědi a u imunoterapie nižší počet celkových odpovědí a chybění prediktivního biomarkeru.

Recentní studie poukazují na pozitivní vliv cílené léčby na rozdílnou expresi antigenů a infiltrujících T lymfocytů a díky tomu dochází ke změně rovnováhy mezi imunostimulujícími a imunosupresivními buňkami a cytokiny imunitního systému pacienta (1). S nadějí se proto zkouší kombinace cílené léčby s imunoterapií. Tato léčebná kombinace prokázala slibná data a akceptovatelnou toxicitu v počátečních studiích, např. studie II. fáze kombinující nivolumab s dabrafenibem a trametinibem (ORR 73%, G3–5 toxicita 58%) (2). V současnosti již běží několik studií III. fáze, např. studie IMspire 150 kombinující atezolizumab s cobimetinibem a vemurafenibem (3) dále pak studie COMBI-I, zkoumající efektivitu kombinace dabrafenibu a trametinibu s anti-PD-1 protilátkou spartalizumabem (4), studie KEYNOTE-022 kombinující pembrolizumab s dabrafenibem a trametinibem (5).

Další strategií, jak prodloužit efekt cílené léčby, je intermitentní podávání BRAF inhibitorů. Z preklinických studií víme, že inhibice dráhy ERK (extracellular signal-regulated kinases) vede rychle ke ztrátě zpětné inhibice RAS a se zvýšenými hladinami aktivovaného RAS dochází ke zvýšené tvorbě dimeru RAF-RAF, který není citlivý na inhibitory BRAF. Intermitentní dávkování obnovuje zpětnou vazbu inhibicí RAS, brání dimerizaci RAF a tím obnovuje citlivost na BRAF inhibitory (6). V současnosti běží studie II. fáze, porovnávající intermitentní a kontinuální podávání kombinace dabrafenib + trametinib (7) a první výsledky bychom mohli očekávat již v půli letošního roku.

### Vlastní kazuistika

Pacient, 39 let, dosud zdravý, bez pozitivní rodinné anamnézy, byl došetřován extramurálně pro rychle progredující lymfadenopatii na krku a axilách. Na PET/CT na začátku srpna 2019 byly popsány patologické uzliny mediastina, krku, susp. metastázy plic, nadledviny, infiltrace musculus psoas vpravo, metastázy peritonea, sleziny, mnohočetné skeletu, svalů trupu a ve štítné žláze. V polovině srpna 2019 byla provedena excize podkožního ložiska na zádech a pro diagnózu maligního melanomu byl na konci srpna odeslán do naší ambulance.

Pacient udával postupné zhoršování stavu, i přes zavedenou analgetika měl bolesti zad, hrudníku a PDK, hodně se potil, měl subfebrilie, trpěl nechutenstvím, zhubnul přes 10 kg za 2 měsíce. Byl pravidelným a náruživým kuřákem marihuany, která mu zlepšovala náladu a mírně ulevovala i od bolesti. Žil s přítelkyní a čekali 3. dítě. Pravidelně léky neužíval, až nyní měl kombinaci analgetik dihydrocodein s tramadolem a paracetamolem.

Při klinickém vyšetření byly zjištěny desítky kožních névů, v axilách i nadklíčcích byly tuhé pakety uzlin, pod kůží několik metastáz do 2 cm. Na zádech byla nezhojená rána po excizi jedné z nich, ze které byl histologicky určen maligní melanom.

Laboratorně byla přítomná elevace CRP 270 mg/l, leukocytóza, koagulopatie (INR 1,3), laktátdehydrogenáza (LDH) 19 µkat/l, S100b 2,4 µg/l (norma do 0,5 µg/l).

Při vstupním vyšetření byla upravena analgetická léčba a pro agresivní průběh onemocnění požádáno o statimové vyšetření přítomnosti mutace onkogenu BRAF a exprese PD-L1.

Pacient přišel plánovaně za 3 dny k zahájení léčby, byla přítomna mutace BRAF, PD-L1 pozitivita jen v 1 %. Po úpravě analgetik ustoupily bolesti zad, ale nově se začala zhoršovat hybnost PDK, kterou pacient pro bolesti již nenarovnal v kyčli. Imunoterapie nebyla z časových důvodů

indikována (symptomatické rychle progredující onemocnění v horizontu dnů), byla opět navýšena analgetika a na konci srpna 2019 byla zahájena cílená léčba kombinací dabrafenib + trametinib.

Po 5 dnech užívání cílené léčby přišel pacient na kontrolu. Cítil se výrazně lépe, bolesti vymizely, pocení ustalo, vrátila se mu chuť k jídlu, chystal se opět do práce. Sám si redukoval výrazně bohatou analgetickou medikaci.

Na plánovaném přešetření v listopadu 2019, necelé 3 měsíce od zahájení léčby, byla popsána výrazná regrese ve všech lokalitách, klinicky kompletně vymizely kožní metastázy i lymfadenopatie, laboratorně vše v normě. Pacient pokračoval v léčbě, tolerance byla výborná, kromě cílené léčby žádné další léky již neužíval.

V lednu 2020 při pravidelné měsíční kontrole byla nově v laboratoři elevace S100b (2,1 µg/l) a LDH (12,7 µkat/l). Pacient byl stále ve vynikajícím stavu, bez subjektivních potíží, PS 0. Na kontrolním CT trupu o týden později byla popsána výrazná progresse. Od zahájení léčby uplynulo 4,5 měsíce. Celkově po 2 týdnech od prvních změn v laboratoři měl již pacient bolesti zad, rozvíjelo se nechutenství, začínal opět hubnout.

Pro rychlou dynamiku onemocnění bylo nutné neprodleně zahájit další léčbu. Vzhledem

k tomu, že nivolumab nemá v této indikaci úhradu (bez vztahu k expresi PD-L1), tak po domluvě s pacientem byla zahájena II. linie léčby dakarbazinem, kterou snesl velmi dobře. Před plánovanou 2. sérií chemoterapie v únoru 2020, došlo k rychlému zhoršení stavu pacienta, PS 3–4, stěžoval si na motání a bolesti hlavy, slabost, bolesti zad. Na akutním CT mozku byla popsána rozsáhlá metastáza s edémem. Byla podána plná antiedematózní terapie s efektem vymizení bolestí hlavy a mírným zlepšením celkového stavu (PS3). Následovala paliativní RT mozku a na přání rodiny i pacienta byla zajištěna péče domácího hospice. Tuto péči pacient záhy odmítl, zůstával jen v péči manželky a umřel doma v rodinném kruhu počátkem dubna 2020.

## Závěr

Kazistika je důkazem toho, že cílená léčba je efektivní i u hodně pokročilých a symptomatických onemocnění. Je ale nutné počítat s tím, že její efekt bude dočasný. Nadějí pro tyto pacienty může být kombinace s moderní imunoterapií, studie běží, všichni netrpělivě čekají na výsledky. Zásadní ale u této prognosticky nepříznivé skupiny pacientů bude další výzkum na molekulární úrovni (léčebné prediktory, mechanismy rezistence).

## LITERATURA

1. Liu C, Peng W, Xu C, et al. BRAF inhibition increases tumor infiltration by T cells and enhances the antitumor activity of adoptive immunotherapy in mice. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 393–403.
2. Tawbi HAH, Amaria RN, Glitza IC, et al. Safety and preliminary activity data from a single center phase II study of triplet combination of nivolumab (N) with dabrafenib (D) and trametinib (T) [trident] in patients (Pts) with BRAF-mutated metastatic melanoma (MM). *J Clin Oncol* 2018; 36: 9560–9560.
3. A Study of Atezolizumab Plus Cobimetinib and Vemurafenib Versus Placebo Plus Cobimetinib and Vemurafenib in

- Previously Untreated BRAFV600 Mutation-Positive Patients With Metastatic or Unresectable Locally Advanced Melanoma; NCT02908672.
4. Dummer R, Schadendorf D, Nathan P, et al. Abstract CT182: The anti-PD-1 antibody spartalizumab (PDR001) in combination with dabrafenib and trametinib in previously untreated patients with advanced BRAF-V600-mutant melanoma: first efficacy, safety, and biomarker findings from the part 2 biomarker cohort of COMBI-i. *Cancer Res* 2018; 78: CT182–CT182.
5. Ascierto PA, Ferrucci PF, Stephens R, et al. KEYNOTE-022 Part 3:

- phase 2 randomized study of 1L dabrafenib (D) and trametinib (T) plus pembrolizumab (pembro) or placebo (PBO) for BRAF-mutant advanced melanoma. *Ann Oncol* 2018; 29: 442–466.
6. Das Thakur M, Salangsang F, Landman AS, et al. Modelling vemurafenib resistance in melanoma reveals a strategy to forestall drug resistance. *Nature* 2013; 494: 251–255.
7. Algazi AP, Othus M, Daud A, et al. SWOG S1320: a randomized phase II trial of intermittent versus continuous dosing of dabrafenib and trametinib in BRAFV600E/k mutant melanoma. *J Clin Oncol*. 2015; 33 TPS9093–TPS9093.