

# Pembrolizumab v kombinaci s radioterapií u pacienta s generalizovaným melanomem

Ivana Krajsová

Dermatovenerologická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Imunoterapie anti PD-1 protilátkami je v současné době jedním ze základních léčebných postupů u melanomu, stejně tak se radioterapie, zejména v paliativní léčbě, využívá již desítky let. Výsledky nedávných studií naznačují, že imunoterapie a radioterapie mohou působit synergisticky a v některých případech vyvolávat abscopální efekt. U našeho pacienta jsme pozorovali, při kombinaci pembrolizumabu s radioterapií uzlinových metastáz, výrazné zlepšení celkového stavu, včetně stabilizace orgánových metastáz.

**Klíčová slova:** metastazující melanom, imunoterapie, pembrolizumab, radioterapie, synergistický efekt.

## Pembrolizumab in combination with radiotherapy in a patient with generalized melanoma

Immunotherapy with anti PD-1 antibodies is one of the fundamental treatment for melanoma and radiotherapy has been used for decades, especially in palliative care. Recent studies suggest that immunotherapy and radiotherapy can act synergistically and in some cases may have an abscopal effect. In our patient, we observed, when we combined pembrolizumab with radiotherapy for nodal metastases, a significant improvement in the overall condition, including stabilization of organ metastases.

**Key words:** metastatic melanoma, immunotherapy, pembrolizumab, radiotherapy, synergistic effect.

## Úvod

Imunoterapie anti CTLA-4 a anti PD-1 protilátkami již prokázala dostatečnou účinnost v léčbě pokročilého i metastazujícího melanomu. V případech rychle progredujících nádorů nebo při velkém objemu nádorové masy ale nemusí být nástup léčebného účinku dostatečně rychlý a výrazný. Hledají se proto stále nové možnosti, jak působení imunoterapie posílit. Patří mezi ně kombinace různých imunoterapeutických postupů, jako je společné podávání anti CTLA 4 a anti PD-1 inhibitorů, ale také jejich kombinace s odlišně působícími imunoterapeutiky typu T-VEC vakcíny a řady dalších. Zkouší se též kombinace se zcela odlišnými léčebnými metodami, jako je společné podávání checkpoint inhibitorů s cílenou léčbou u BRAF pozitivních melanomů nebo kombinace s chemoterapií či radioterapií.

Nejčastěji se kombinuje imunoterapie s radioterapií mozkových metastáz, ale radioterapie

může být využívána také jako doplňková léčba k imunoterapii anti PD-1 protilátkami pro ošetření rozsáhlých inoperabilních a kvalitu života zhoršujících uzlinových nebo orgánových metastáz (1).

## Popis případu

Pacient, muž, ročník 1938 byl na naši kliniku odeslán v srpnu 2019 po exstirpaci uzlinové metastázy melanomu v levé axile, bez známého primárního nádoru. V rodinné anamnéze neuváděl žádné závažné onemocnění, sám se léčil pouze pro hypertenzi a CHOPN. Svému zdravotnímu stavu nevěnoval příliš velkou pozornost a nebyl si vědom, že byl měl někdy v průběhu života na kůži nějaké ložisko, které by mohlo být považováno za melanom. Ale uváděl, že podstoupil v posledních 10 letech excize minimálně 4 bazaliomů na trupu a obličeji, histologie k dispozici neměl. Resistenci v levé axile pozoroval několik

týdnů, možná měsíců, než poprvé navštívil lékaře. V místě bydliště byla na chirurgii provedena exstirpace uzlin v levé axile a histologicky byla potvrzena metastáza melanomu. Dle histologického nálezu nebylo zcela zřejmé, zda došlo ke kompletnímu odstranění uzlinových metastáz.

*Popis mikro: lymfatická uzlina kompletně spotřebována metastázou maligního melanomu převážně z epiteloidních buněk s vysokým stupněm jaderných atypií až nukleárními monstrozitami, jejich cytoplazma eozinofilní, často s hrubě granulovaným sytě hnědým pigmentem. Tumor je ložiskově nekrotický, místy pozorovány okrsky hyalinně dystrofického kolagenního vaziva. SOX10: jaderné 3+ pozitivita v nádorových buňkách difúzně, melan A: cytoplazmatické 2–3+ pozitivita v nádorových buňkách difúzně. Závěr: v lymfatické uzlině metastáza melanomu. Vzhledem k fragmentaci tkáně se nelze vyjádřit k radikálnosti výkonu (srpen 2019).*

KORRESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY:

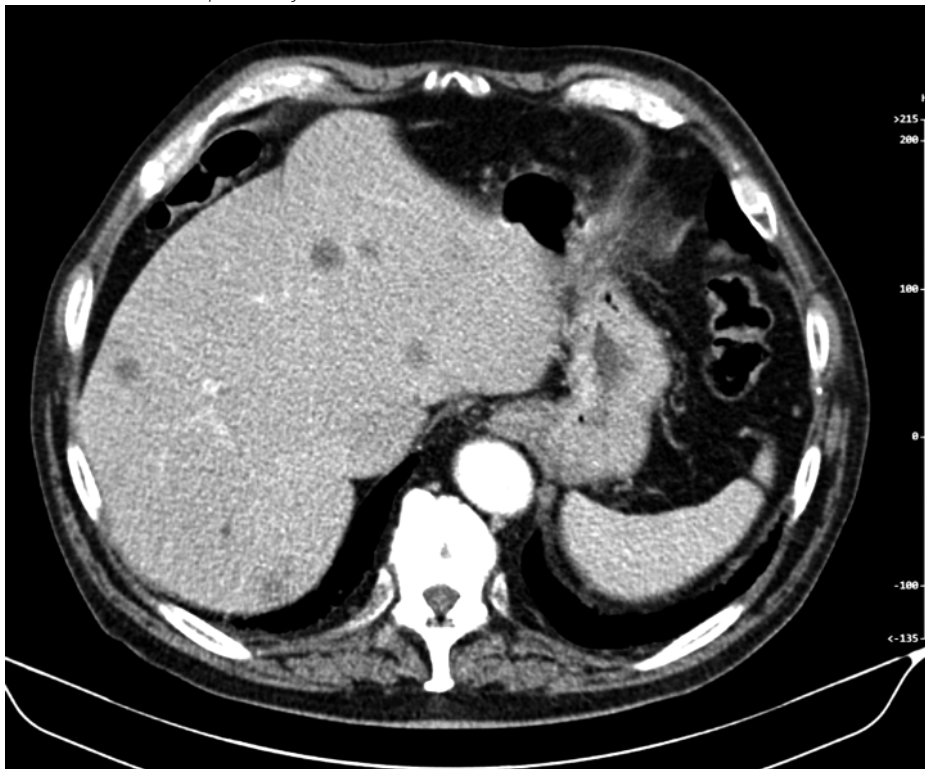
MUDr. Ivana Krajsová, MBA, krajsova@vfn.cz

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

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(Suppl. F): 144–147

Článek přijat redakcí: 16. 7. 2020

Článek přijat k publikaci: 19. 8. 2020

**Obr. 1.** Rozsáhlá uzlinová metastáza v levé axile**Obr. 2.** Metastatické postižení jater

Po zákroku byl pacient odeslán k další léčbě na naše pracoviště. Při provedeném stagingovém vyšetření jsme zjistili plicní a jaterní metastázy, suspektní infiltrované uzliny za hlavou pankreatu a neurčitě ložisko v Th11. Současně byla popsána nádorová masa v levé axile, ale z nálezu nebylo možné hodnotit, zda

se jedná o recidivu či reziduum uzlinových metastáz po předchozím chirurgickém zákroku. Vyšetřili jsme BRAF mutaci, která byla negativní. Hodnoty jaterních testů, bilirubinu, ALT, AST, ALP i GGT byly v normě, stejně jako hodnoty urey, kreatininu i krevního obrazu. Již při prvním vyšetření byla zaznamenána elevace LD a S100

proteinu. LD: 5,3 ukat/l [2,2...3,8], Protein S-100b: 0,15 ug/l [0,00..0,11]

Vzhledem k negativitě BRAF mutace byla zahájena koncem listopadu 2019 imunoterapie pembrolizumabem v dávce 200 mg každé tři týdny. V únoru 2020, po 5 dávkách pembrolizumabu, bylo provedeno první přezkoušení pacienta. Již z klinického obrazu bylo zřejmé, že v levé axile došlo k výraznému zvětšení uzlinového postižení (obrázek 1), ale ložiska v plicích a játrech byla stacionární, některá se i zmenšila (obrázek 2). Nález v levé axile jsme proto hodnotili jako pseudoprogresi a pokračovali v podávání pembrolizumabu. Pacient snášel terapii bez větších komplikací, nepozoroval průjem ani jinou toxicitu, pouze se cítil unavený. V laboratorních nálezech nebyly známky hepatální či endokrinní toxicity.

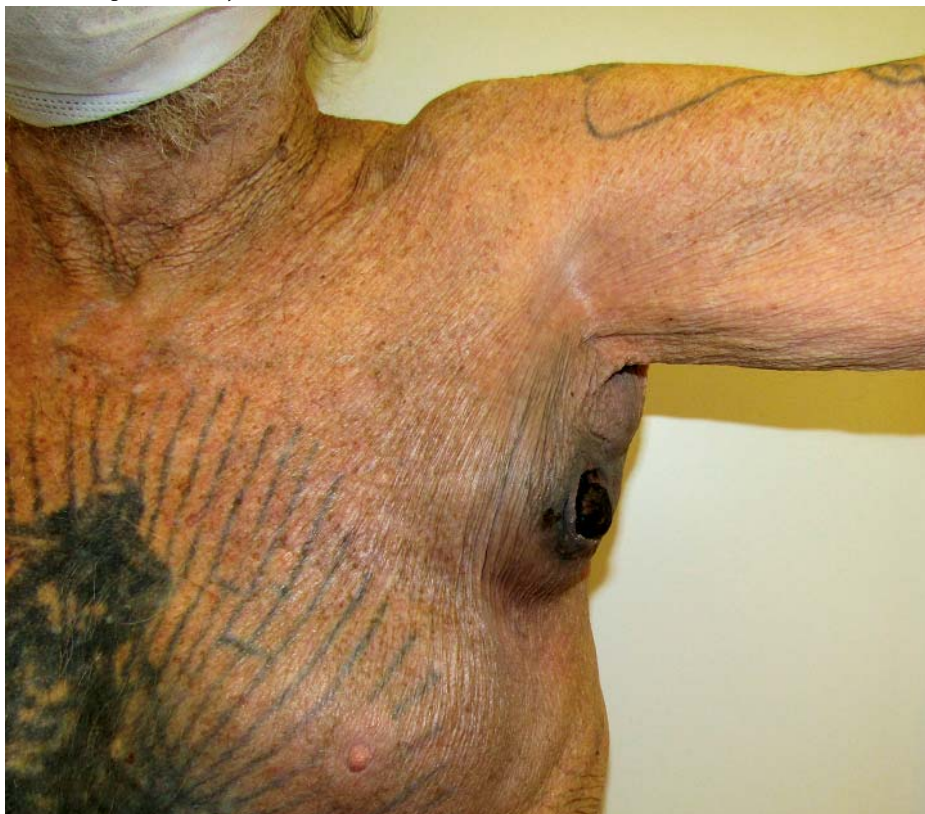
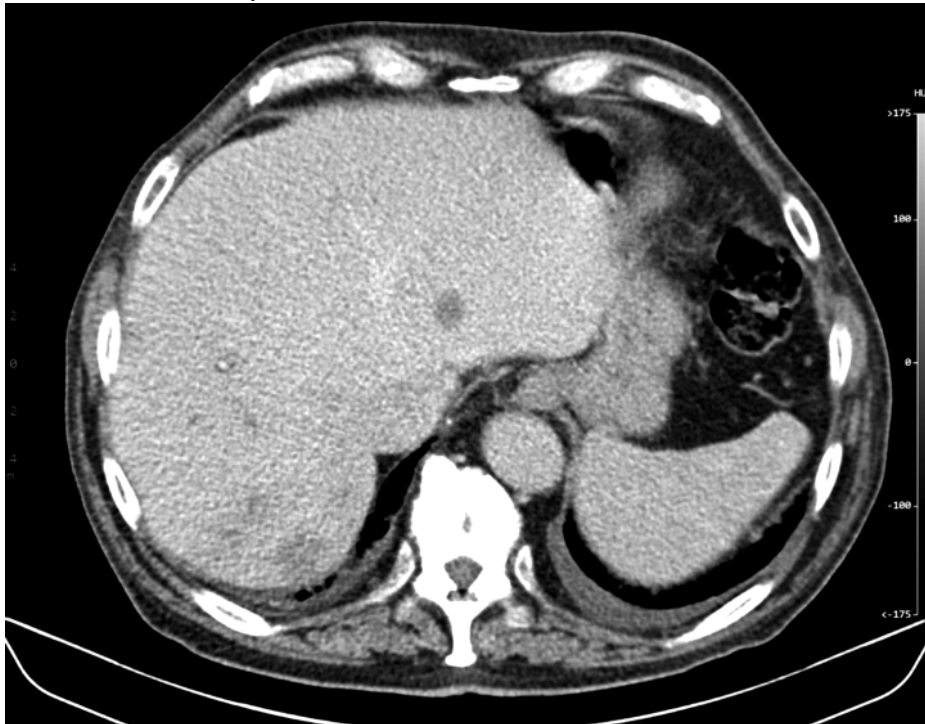
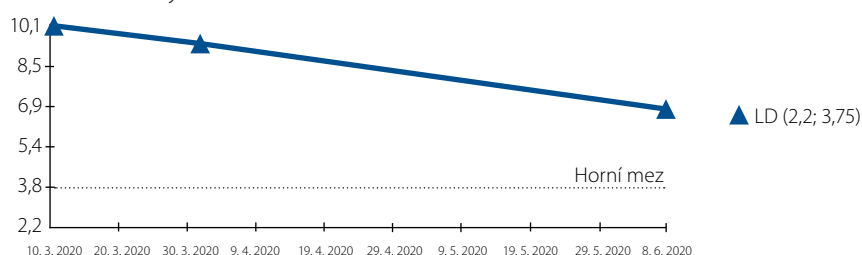
Vzhledem k tomu, že rozsáhlá nádorová masa v levé axile pacienta značně obtěžovala a zhoršovala kvalitu života, byl indikován k radioterapii, která proběhla v první polovině března 2020. Celkem bylo aplikováno 32 Gy ve 4 frakcích. Současně byl nadále podáván pembrolizumab 200 mg v třítydenních intervalech. Klinický stav nemocného se postupně zlepšoval, únava a slabost ustoupily, pacient uváděl, že opět začal jezdit na rotopedu. V červnu bylo provedeno další CT přezkoušení. Nádorová masa v axile se výrazně zmenšila (obrázek 3), metastatická ložiska v plicích a játrech se neměnily, léčebnou odpověď jsme hodnotili jako stabilizaci onemocnění (obrázek 4). Došlo také k poklesu hodnot LD i S100 proteinu (obrázek 5). Nezaznamenali jsme žádnou závažnou toxicitu imunoterapie ani radio terapie.

U pacienta pokračujeme v terapii pembrolizumabem, v červenci 2020 byla podána 9. dávka a léčebnou odpověď hodnotíme nadále jako stabilizaci onemocnění.

## Diskuze

Radioterapie se v léčbě melanomu využívá již desítky let. Některá pracoviště jí podávají v adjuvanci po exstirpaci uzlinových metastáz, častěji se však využívá v paliativní terapii rozsáhlých inoperabilních uzlinových či orgánových metastáz. Základním mechanismem účinku radio terapie je poškození DNA s následným odumřením nádorových buněk, dokáže ale svým působením též měnit nádorové mikroprostředí, zesilovat produkci interferonu gama, zvyšovat



**Obr. 3.** Regrese uzlinových metastáz v levé axile**Obr. 4.** Stacionární obraz jaterních metastáz**Obr. 5.** Pokles hladiny LD

expresi nádorových antigenů a podporovat imunogenicitu melanomu (2).

Na základě studií posledních let lze předpokládat, že imunoterapie a radioterapie mohou působit synergisticky, a dokonce vyvolávat takzvaný abскопální efekt. Je to imunitně zprostředkovaný fenomén, na jehož podkladě dochází i k regresi neozářených vzdálených ložisek. Poprvé byl abскопální efekt popsán v roce 1953 a v roce 1975 byla publikována kazuistika pacienta léčeného radioterapií pro metastazující melanom (3). Do současné doby proběhla či probíhá řada klinických studií ověřujících účinnost a bezpečnost kombinace radioterapie a imunoterapie u pacientů s metastazujícím melanomem a ukazuje se, že radioterapie může potencovat imunitní odpověď spuštěnou podáním imunoterapie (4). Dosud získaná data zatím neozřejmíla nejvhodnější sekvenci léčebných postupů, zda zahájit kombinovanou terapii oběma metodami současně, nebo nejprve podat radioterapii a poté imunoterapii či obráceně.

Monoterapie anti PD-1 protilátkou pembrolizumabem patří mezi jeden ze základních terapeutických postupů u metastazujícího melanomu. Data z 5letého sledování pacientů s melanomem ve studii Keynote 001 potvrzují dlouhodobou protinádorovou aktivitu i vysokou bezpečnost léčby (5).

Účinnost imunoterapie anti PD-1 protilátkami se zvyšuje kombinací s anti CTLA-4 protilátkou ipilimumabem, ale za cenu vyšší toxicity. Ověřují se proto i další kombinace, například s klasickými léčebnými postupy jako je radioterapie. Již na preklinických studiích byl prokázán synergistický účinek imunoterapie a radioterapie (6). Dále proběhla řada retrospektivních klinických studií sledujících účinnost imunoterapie v kombinaci s radioterapií, z nichž některé byly zaměřeny na sledování a hodnocení možného abскопálního efektu (7). Práce z roku 2016 věnovaná kazuistickým případům, které popisují abскопální efekt napříč různými typy nádorů, uvádí 46 publikovaných případů mezi lety 1969–2014. Medián dávky záření byl 31 Gy a medián doby do vzniku abскопálního efektu 2 měsíce (8). Přesný mechanismus vyvolání abскопálního efektu znám není, jedná se pravděpodobně o souhru několika faktorů, mezi které patří například vyplavení prozánětlivých cytokinů a aktivace efektorových imunitních buněk, což v konečném důsledku může vést až

k destrukci i vzdálených neozařovaných nádorových ložisek. U pacientů s melanomem je abskopální efekt popisován relativně často, zejména v současné době v případech kombinace terapie checkpoint inhibitory s radioterapií. U našeho pacienta jsme nepozorovali přímo abskopální efekt, ale po ozáření uzlinových metastáz při současném podávání pembrolizumabu došlo k významnému zlepšení celkového stavu, k po-

klesu nádorových markerů LD i S100 proteinu a ke stabilizaci vzdálených metastáz.

Z výsledků dosavadních již proběhlých i probíhajících studií a klinických pozorování není zcela jasné, jaká je nejvhodnější dávka a frakcionace záření, či jaké je nejvhodnější načasování imunoterapie a radioterapie, pro vzájemnou optimalizaci a potenciaci účinku obou léčebných metod. Není zatím ani zcela

zřejmé, zda podávat obě léčebné modalitty současně nebo postupně, v jakých intervalech nebo kolik ložisek je nutné ozařovat. Jednou ze studií, která by mohla ukázat nebo alespoň naznačit možnou odpověď je studie PERM, porovnávající účinnost monoterapie pembrolizumabu proti kombinaci pembrolizumabu s radioterapií u pacientů s metastazujícím melanomem (9).

## LITERATURA

1. Escorcia FE, Postow MA, Barker AC, et al. Radiotherapy and immune checkpoint blockade for melanoma: a promising combinatorial strategy in need of further investigation. *Cancer J* 2017; 23(1): 32–39.
2. Filippi AR, Fava P, Badellino S, et al. Radiotherapy and immune checkpoints inhibitors for advanced melanoma. *Radiotherapy and Oncology*, 2016; 120: 1–12.
3. Kingsley DP. An interesting case of possible abscopal effect in malignant melanoma. *Br J Radiol* 1975; 48: 863–866.
4. Hiniker SM, Reddy AS, Maecker HT, et al. A prospective clinical trial combining radiation therapy with systemic immunotherapy in metastatic melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016; 96(3): 578–588.
5. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol* 2019; 30(4): 582–588.
6. Sharabi AB, Lim M, DeWeese TL, et al. Radiation and checkpoint blockade immunotherapy: radiosensitisation and potential mechanism of synergy. *Lancet Oncol*, 2015; 16: 498–509.
7. Postow MA, Callahan MK, Barker CA, et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *The New Engl J Med*, 2012; 366: 925–931.
8. Abuodeh Y, Venkat P, Sungjune K. Systematic review of case reports on the abscopal effect. *Curr Probl Cancer*, 2016; 40: 25–37.
9. Yip K, Melcher A, Larkin J, et al. Pembrolizumab in Combination with Radiotherapy for Metastatic Melanoma – Introducing the PERM Trial. *Clinical Oncology* 2018; 30: 201–203.