

# I pacient s BRAF mutovaným maligním melanomem má šanci na dlouhodobé přežití

Antónia Kislanová, Milan Kohoutek

Onkologické oddělení, Krajská nemocnice Tomáše Bati, a. s., Zlín

Maligní melanom patří k agresivním nádorům se stoupající incidencí a přesunem výskytu do mladších věkových kategorií. Při metastazování léta patřil k diagnóze s velice rychlou infaustní prognózou (1). Ani onkologické léčebné postupy (chemoterapie) nedokázaly prodloužit medián přežití o více než 6–9 měsíců. Objevení mutace BRAF V600 v r. 2002 bylo průlomem v pochopení etiologie maligního melanomu. V případě kožního melanomu je BRAF mutace prokázána u 40–60 % všech případů a signalizuje horší prognózu pacienta (2).

**Klíčová slova:** check point inhibitory, vemurafenib, metastatický maligní melanom, BRAF mutace.

## Even a patient with BRAF-mutated malignant melanoma has a chance for long-term survival

Malignant melanoma is an aggressive tumour with a rising incidence and an incidence shift to younger age categories. In the presence of metastases, it has for years been associated with a very rapid, dismal prognosis (1). Not even oncological therapeutic procedures (chemotherapy) could prolong the median survival by more than 6–9 months. The discovery of the BRAF V600 mutation in 2002 was a breakthrough in the understanding of the aetiology of malignant melanoma. In the case of skin melanoma, a BRAF mutation is detected in 40–60 % of all cases, portending a worse prognosis for the patient (2).

**Key words:** checkpoint inhibitors, vemurafenib, metastatic malignant melanoma, BRAF mutation.

## Úvod

RAS protein je jedním z aktivátorů BRAF kinázy, která způsobuje trvalou aktivaci MAPK signální dráhy s následnou zvýšenou proliferací a dlouhodobým přežíváním nádorových buněk. Inhibicí BRAF mutace cílenými léky (checkpoint inhibitory) dokážeme zabrzdit nebo zcela zastavit růst nádorových buněk (2).

Vemurafenib patří mezi první cílený lék, který dokázal prodloužit přežití pacientů s diseminovaným maligním melanomem. Účinnost prokázal v klinických studiích fáze III. Počet objektivních odpovědí dosahuje kolem 50 %. Výhodou je rychlý nástup odpovědi – již během 2 týdnů od začátku léčby. I při dobré léčebné odpovědi ale dochází u většiny pacientů po 6–12 měsících ke vzniku rezistence.

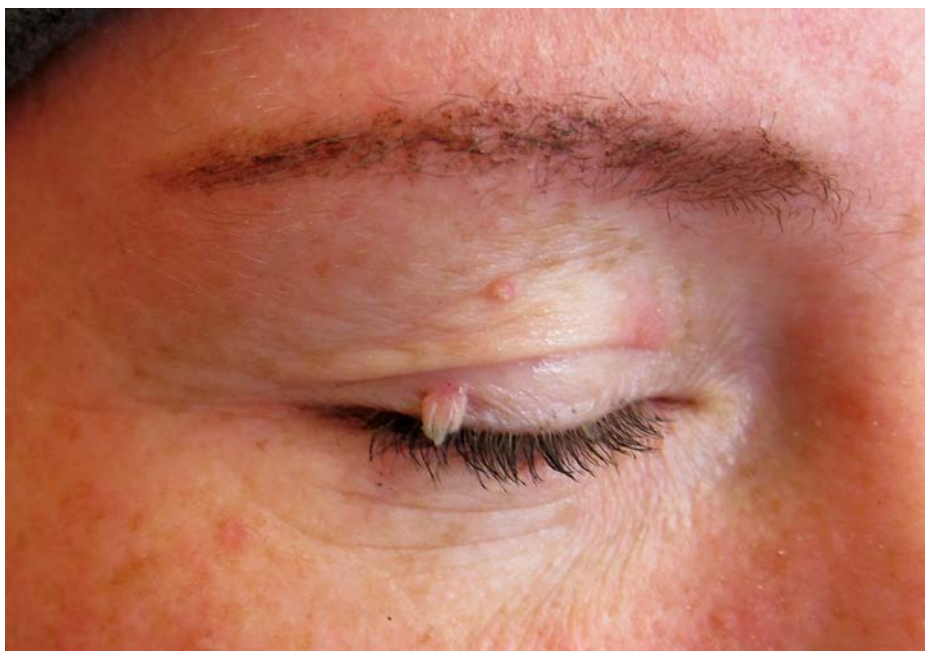
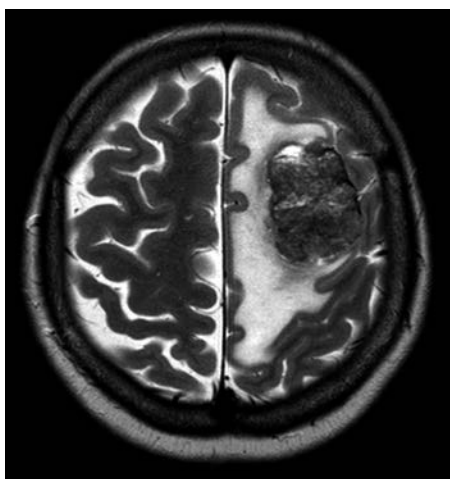
Oddálení této rezistenci může ovlivnit kombinace s MEK inhibitorem (3).

V této kazuistice pacientka dosáhla i při monoterapii vemurafenibem dlouhodobou kompletní odpověď, která trvá i po skončení léčby několik let.

## Kazuistika

V listopadu 2009 byla 40leté pacientce bez závažných komorbidit provedena ve spádové ambulanci plastické chirurgie široká excize névu na lýtku levé dolní končetiny s nepříznivou histologií – nodulární maligní melanom, Breslow 10mm, Clark V. Klasifikace nádoru byla pT4a cN0 M0. Po 3 letech v roce 2012 se objevila lokální recidiva v jizvě a po exstirpaci sentinelové uzliny také metastáza v levém tříse. Následně byla provedena ilio-

inguinální disekce vlevo, kde byly pozitivní 2 lymfatické uzliny z celkem 8 disekovaných. Následně pacientka absolvovala adjuvantní imunoterapii interferonem alfa. Léčba trvala pouze 2 měsíce, byla ukončena pro další relaps onemocnění – rezistenci podkoží levého lýtky, excize verifikovala opět intrazitní metastázu maligního melanomu. Následně pacientka absolvovala ozáření oblasti jizvy RTG přístrojem do dávky 40 Gy v 10 frakcích. Nasledovala adjuvantní léčba systémová – 2 série chemoterapie high dose dakarbazinem a 5 měsíců imunoterapie interferonem alfa 2a 3 MIU třikrát týdně. Tato adjuvantní léčba byla opět ukončena pro relaps onemocnění – nyní vzdáleně metastatický. Dle ultrasonografie a následně i dle PET CT byla potvrzena mnohočetná diseminace onemocnění

**Obr. 1.** Hyperkeratózy**Obr. 2.** Keratoakantom**Obr. 3.** Mozková metastáza**Obr. 4.** Fotosenzitivní reakce

v lymfatických uzlinách v pánvi, v popliteální krajině levé dolní končetiny, v levé inguině a mnohočetně v plicích. Rozměrově lymfa-

tické uzliny dosahovaly nejvíce 7 cm. Byla potvrzena BRAF mutace V600E. Pacientka byla ve výborném výkonostním stavu – dle ECOG 0, v osobní anamnéze s kompenzovanou arteriální hypertenzí na monoterapii metoprololem. Byla indikována cílená léčba BRAF inhibitory, v té době byla možná pouze monoterapie. Od srpna 2013 jsme zahájili paliativní cílenou léčbu vemurafenibem v plné dávce 960 mg dvakrát denně. Po deseti dnech se objevuje fotosenzitivní reakce obličeje a horních končetin grade III s nutností hospitalizace na kožním oddělení, leukopenie grade III, aftózní stomatitida grade II a průjmy grade II. Přerušení léčby bylo nutné na dobu 5 dnů, poté pokračováno s redukcí dávky na 75 %. Dle restagingových PET CT po třech měsících léčby popsána regrese sledovaných ložisek o 50 %. V dalším průběhu léčby se objevují nežádoucí účinky kožní – heperkeratózy plošek dolních končetin (obrázek 1) a mnohočetné keratoakantomy – nejhůře snášené v oblasti víček (obrázek 2). Vše však bez nutnosti přerušení léčby a to až do října 2014, kdy nastává expresivní fatická porucha, dle magnetické rezonance mozku potvrzena solitární mozková metastáza 4 cm (obrázek 3). Do prvního relapsu onemocnění léčba vemurafenibem trvala jeden rok a dva měsíce s dobrou tolerancí. Byla provedena exstirpace frontální mozkové metastázy vlevo s R0 resekcí. Pooperační magnetická rezonance mozku neprokázala reziduum nádoru,

v ostatních lokalitách nebyla zjištěna progres onemocnění. V léčbě vemurafenibem pokračováno po třech měsících, tedy od ledna 2015 v nezměněné dávce 720 mg dvakrát denně. V červnu 2015 se objevuje fotosenzitivní reakce na předloktí grade III (obrázek 4), neurologické symptomy – vertigo, bolesti v týlu, zpomalení psychomotorického tempa, které si vynutilo přerušení léčby vemurafenibem na tři měsíce. Magnetická rezonance mozku zůstává negativní, dle restagingového PET CT s další regresí nálezu v ostatních lokalitách metastatického postižení. Ze všech sledovaných ložisek byla patrna pouze jedna metastáza v lymfatické uzlině v pánvi. Po čtyřměsíční pauze tedy pokračuje terapie vemurafenibem s dlouhodobou stabilizací onemocnění, jedenkrát nutnost přerušení na měsíc kvůli fotosenzitivní reakci obličeje grade II. V květnu 2016 pacientka podstoupila radikální exstirpaci lymfatické uzliny v malé pánvi. Histologicky byla potvrzena nekrotická metastáza maligního melanomu. Dle pooperačního PET CT v červnu 2016 je pacientka bez recidivy onkologického onemocnění. Po dohodě s pacientkou (kožní toxicita zhoršovala kvalitu života) dále v léčbě vemurafenibem nepokračováno. Celkem probíhala léčba vemurafenibem 30 měsíců s efektem kompletní odpovědi při masivní diseminaci. Přerušení léčby bylo celkem čtyřikrát – třikrát pro kožní a neurologickou toxicitu, jedenkrát pro neurochirurgický výkon.

Od ukončení léčby je pacientka v pečlivé dispenzarizaci onkologického oddělení ve spolupráci s kožní ambulancí. Poslední magnetická rezonance mozku v květnu 2020 bez známek recidivy onemocnění a PET CT bez průkazu FDG akumulující recidivy či diseminace onemocnění.

## Diskuze

Pacientka žije s diagnózou maligního melanomu pT4a od roku 2009 a od roku 2013 s víceložiskovou diseminací včetně metastázy v mozku. Celkem tedy 7 let s metastatickým onemocněním, kdy se dle studií medián přežití pohybuje kolem 9 měsíců. Pacientka je 4 roky od ukončení léčby vemurafenibem v kompletní odpovědi, pořád ve výborném výkonnostním stavu a zachovalé velmi dob-

ré kvalitě života. Psychomotoricky v normě, bez neurologického deficitu. Na levé dolní končetině po extirpaci metastáz trvá lymfédem grade II a chronická radiodermatitida po RTG terapii grade II dle RTOG. Po ukončení i přerušení cílené léčby vymizely veškeré její nežádoucí účinky, které byly zejména kožní a došlo vždy k relativně rychlé úpravě stavu. Ke zhoršení laboratorních biochemických hodnot, včetně laktátdehydrogenázy (LDH), jaterních a renálních parametrů či změn křivky EKG po celou dobu léčby i onemocnění nedošlo. Protein S100 nemoc nemonitoroval.

## Závěr

Z naší kazuistiky a jiných publikovaných prací z klinické praxe je zřejmé, že existuje řada pacientů, u kterých i při monoterapii BRAF in-

hibitory nedochází ke vzniku časné rezistence a lze udržet dlouhodobou remisi onemocnění. Dle retrospektivních dat z klinických studií lze určit některé charakteristiky nádoru i pacienta, které nám mohou pomoci odhadnout dlouhodobou odpověď na léčbu. Patří mezi ně velikost nádorové masy před začátkem léčby, hodnota laktátdehydrogenázy (LDH) a výkonnostní stav pacienta (4). Zdá se, že oddálení rezistence tumoru na léčbu BRAF inhibitem můžeme dosáhnout jeho intermitentním vysazováním. Ukazuje se, že nezastoupitelnou roli v léčbě maligního melanomu stále hraje chirurgická léčba operabilních metastáz. I přes úspěchy cílené léčby zůstává perspektivou do budoucna hledání prediktivních biomarkerů nádoru a optimalizace délky léčby, třeba i po dosažení kompletní remise onemocnění.

## LITERATURA

1. Dusek L, Muzik J, Kubasek M, et al. Epidemiology of malignant tumors in the Czech Republic (online). Masaryk University, Brno (Czech republic) 2005. Dostupné na <http://www.svod.cz/?sec=analzy>.
2. Lemech CH, Inflante J, Arkenau HT. The potencial for BRAF

V600 inhibitors in advanced cutaneous melanoma: rationale and latest evidence. *Nature* 2010; 467: 596–599.

3. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600 mutation. *New Engl J Med* 2011; 364: 2507–2516.

4. Krajsová I. Dlouhodobé přežití při monoterapii vemurafenibem. In: *Remedia* (online). (cit. 1/2017). Dostupné z <http://remedia.cz/Clanky/Kazuistiky/Dlouhodobeprezeni-pri-monoterapii-vemurafenibem/6-ah-2f5-ma-garticle.aspx>.