

Kazuistika pacienta s metastazujícím melanomem léčeného několika liniemi systémové léčby

Miroslav Důra, Ivana Krajsová

Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Předložená kazuistika pacienta s metastazujícím, BRAF V600 mutovaným melanomem prezentuje příklad sekvenční léčby. Pacient byl léčen imunoterapií (pembrolizumabem a ipilimumabem) v kombinaci s intralézionální léčbou, dále kombinovanou chemoterapií a následně dvěma kombinacemi cílených léků (dabrafenib plus trametinib, encorafenib plus binimetinib). V diskuzi je připojen přehled klinických studií potvrzujících účinnost podávané moderní léčby. Současné možnosti systémové protinádorové léčby umožňují vést sekvenční léčbu metastazujícího melanomu se signifikantním prodloužením přežití bez progresu a zlepšením kvality života.

Klíčová slova: metastazující melanom, imunoterapie, cílená léčba, sekvenční léčba.

Case report of a patient with metastatic melanoma treated with several lines of systemic treatment

This case report of a patient with metastatic, BRAF V600 mutated melanoma represents an example of the sequential therapy. The patient was treated with immunotherapy (with pembrolizumab and ipilimumab) in combination with intralesional therapy, afterwards with combinational chemotherapy and subsequently with two combinations of targeted drugs (dabrafenib plus trametinib, encorafenib plus binimetinib). A review of clinical trials showing high efficacy of the administered drugs is discussed. Current options of systemic anticancer therapy allow to conduct sequential therapy of metastatic melanoma with significant prolongation of progression free survival and with improvement of quality of life.

Key words: metastatic melanoma, immunotherapy, targeted therapy, sequential therapy.

Úvod

Autoři předkládají kazuistiku mladého pacienta s metastazujícím, BRAF V600 mutovaným melanomem neznámého origa, který byl léčen několika liniemi protinádorové léčby – imunoterapií, cílenou léčbou, intralézionální léčbou a chemoterapií. I přes progredující onemocnění byl pacient po celou dobu terapie ve velmi dobrém klinickém stavu, zcela soběstačný (ECOG 0), byl schopen péče o rodinu i fyzické práce.

Kazuistika

Pacientem byl interně zcela zdravý muž (roč. 1979), který se na naši dermatoonkologickou ambulanci dostavil v únoru 2016

po excizi metastázy melanomu na pravém stehně v místě jizvy po předchozí excizi névu. Melanocytární névus byl excidován a histologicky vyšetřen na jiném pracovišti v roce 2002, zpětně druhé čtení biopsie již nebylo možné z důvodu předchozí likvidace bloku.

Na našem pracovišti byla provedena reexcize jizvy a mapování sentinelové lymfatické uzliny s negativním výsledkem. Následně byla zahájena adjuvantní terapie interferonem alfa v dávce 10 MIU subkutánně 3× týdně, která byla doprovázena nežádoucími účinky v podobě leukopenie a poruch vizu („plavání“ zorného pole) s nutností redukce dávky. Adjuvantní léčba byla předčasně ukončena po 11 měsících (v dubnu 2017) pro vznik podkožní

metastázy na levém stehně a v pravé axile, která byla histologicky verifikována. Analýza BRAF genu metodou PCR s následnou reverzní hybridizací prokázala somatickou mutaci V600E.

Pacient byl v květnu 2017 zařazen do klinického hodnocení MASTERKEY-265 s pembrolizumabem (200 mg à 3 týdny) a intralézionální aplikací onkolytického viru T-VEC (talimogene laherparepvec) versus placebo. Studijní léčba byla dle protokolu po 2 letech ukončena v květnu 2019. Při odslepení hodnocení bylo potvrzeno, že pacient dostával vakcínu T-VEC, nikoli placebo. Studijní léčba byla provázena přechodnými horečkami, zimnicemi a nevolností. Během studijní léčby

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Miroslav Důra, Miroslav.Dura@vfn.cz

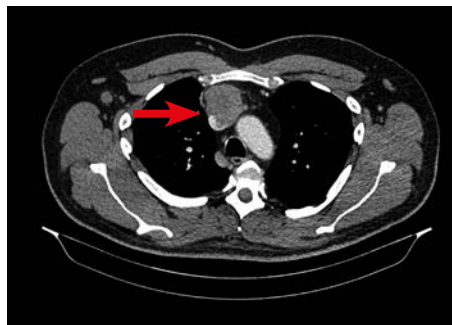
Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN, U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2

Cit. zkr: Onkologie 2021; 15(4): 179–181

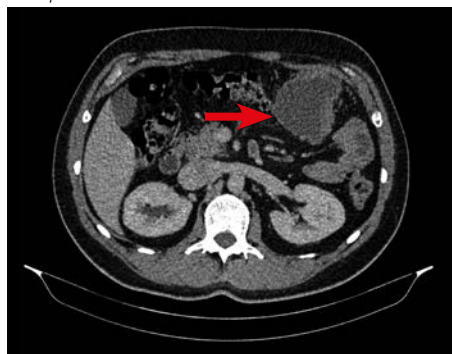
Článek přijat redakcí: 10. 6. 2021

Článek přijat k publikaci: 21. 6. 2021

Obr. 1. Retrosternální metastatická masa na CT z ledna 2020



Obr. 2. Intraabdominální metastatická masa na CT z prosince 2020



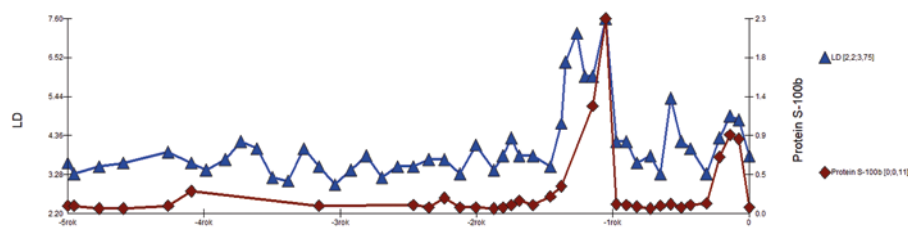
došlo ke kompletní regresi původních podkožních metastáz.

Po ukončení klinické studie byl pacient nadále léčen pembrolizumabem ve stejném dávkování až do ledna 2020, kdy byla na CT potvrzena progresie onemocnění ve formě podkožních metastáz, retrosternální masy utlačující levostrannou a. subclavia (obr. 1) a relapsu v axilárních uzlinách a intraabdominálně na mezenteriu.

Pacient byl následně zařazen do dalšího klinického hodnocení ILLUMINATE-301 s ipilimumabem a intralézionální aplikací tilsotolimodu (IMO-2125). V dubnu 2020, po sedmi dávkách studijní léčby, došlo k další velikostní progresi podkožních metastáz a lymfadenopatie a studijní léčba byla ukončena.

Vzhledem k pozitivitě BRAF mutace jsme žádali o schválení a úhradu kombinace dabrafenibu a trametinibu, léčba byla schválena a započata v červnu 2020. Přes rychle navozenou výraznou regresi metastáz byla již v prosinci 2020, tedy po 6 měsících terapie, na CT popisována výrazná progresie onemocnění s nově vzniklou nádorovou masou na mezenteriu (obr. 2) a léčba dabrafenibem s trametinibem byla ukončena. Následně byla indikována resekce nitrobrší metastázy, která byla provedena v lednu 2021 a nebyla provázena závažnými komplikacemi.

Graf 1. Vývoj a vzájemná korelace nádorových markerů LDH a S100 po dobu léčby pacienta



V únoru 2021 jsme zahájili kombinovanou chemoterapii vinblastinem, dakarbazinem a cykloplatinou. Léčba byla provázena hořečkami, zimnicí a častými nevolnostmi. Při restagingovém CT vyšetření v dubnu 2021 byla potvrzena další progresie onemocnění s velikostní progresí a tvorbou nových podkožních metastáz a lymfadenopatie.

Vzhledem k celkově dobrému stavu pacienta (ECOG 0), který byl i přes nález na CT schopen pracovat a pečovat o rodinu, jsme žádali ZP o schválení a úhradu kombinace encorafenibu a binimetinibu na tzv. paragraf 16. Terapie byla schválena a v dubnu 2021 jsme zahájili podávání encorafenibu 450 mg 1× denně a binimetinibu 45 mg 2× denně. Již v odstupu 4 týdnů došlo k regresi palpovatelných podkožních metastáz.

Pacient se v současné době, 2 měsíce po zahájení léčby encorafenibem a binimetinibem, cítí velmi dobře, bez jakýchkoli subjektivních stesků, kontrolní CT přešetření plánujeme provést po 3 měsících léčby. Vývoj a korelaci nádorových markerů LDH a S100 po celou dobu léčby udává graf 1.

Diskuze

Výše popsaná kazuistika udává příklad pacienta s metastazujícím, BRAF V600 mutovaným melanomem léčeného pomocí sekvenční léčby. V současné době disponujeme několika molekulami na bázi protinádorové imunoterapie a cílené léčby, jejichž podání v monoterapii či ve fixní kombinaci signifikantně prodlužuje celkové přežití. Tuto léčbu je možno doplnit dalšími modalitami, jako je chirurgie, radioterapie či v rámci klinických hodnocení podávané intralézionální terapie.

Otázka, jaká je ta správná sekvence modalit systémové léčby u pacientů s BRAF V600 mutovaným melanomem, je dosud nezodpovězená. Pro nalezení správné odpovědi nemáme v současné době dostatek dat, a to

i vzhledem k tomu, že jak imunoterapie, tak cílená léčba byly do klinické praxe zavedeny teprve v posledních 10 letech.

Pembrolizumab, humanizovaná monoklonální protilátka proti receptoru PD-1, prokázal svůj účinek v klinickém hodnocení KEYNOTE-001 v roce 2015 (1). V dalších klinických hodnoceních (KEYNOTE-002 a KEYNOTE-006) se potvrdil signifikantní protinádorový účinek pembrolizumabu u metastazujícího a neresekabilního melanomu bez závislosti na stavu BRAF mutace (2).

Klinické hodnocení MASTERKEY-265 hodnotilo kombinaci pembrolizumabu s intralézionálně aplikovanou onkolytickou vakcínou T-VEC (talimogene laherparepvec) versus placebo. T-VEC je geneticky modifikovaný herpetický virus, který je zbaven faktorů virulence a do kterého je vložena genetická informace k syntéze GM-GSF. T-VEC se inkorporuje jak do zdravých, tak do nádorových buněk, avšak pouze v nádorových buňkách je schopen replikace, přímého cytotoxického účinku a exprese GM-GSF, čímž je zajištěn jeho dvojitý účinek. Výsledky tohoto klinického hodnocení jsou nyní ve fázi závěrečných analýz.

Další možností intralézionální terapie je tilsotolimod (IMO-2125). Jedná se o terapeutický oligonukleotid, který působí přímo na receptor TLR9. Tímto mechanismem dochází k zesílení imunitní reakce za potence aktivity antigen prezentujících buněk a cytotoxických CD8 lymfocytů, které likvidují nádorové buňky i na místech vzdálených, kam tilsotolimod nebyl aplikován. V kombinaci s ipilimumabem je zkoušen v klinickém hodnocení ILLUMINATE-301, jehož výsledky jsou v současné době analyzovány.

Dabrafenib v kombinaci s trametinibem byl v léčbě metastazujícího V600 mutovaného melanomu zkoušen v hodnocení COMBI-v, v němž byla tato kombinace porovnávána s monoterapií vemurafenibem. Účinnost této

kombinace byla dále prokázána v klinickém hodnocení COMBI-d, v němž byla kombinace dabrafenib + trametinib srovnávána s monoterapií dabrafenibem (3). V terapii mozkových metastáz melanomu byla tato kombinace zkoušena v klinickém hodnocení COMBI-MB (4).

Poslední léčebnou modalitou, která byla u výše popsaného pacienta použita, je kombinace encorafenib a binimetinib. Tato kombinace prokázala dlouhodobý protinádorový efekt a příznivý bezpečnostní profil v rámci klinického hodnocení COLUMBUS (5).

Závěr

V současné době disponujeme v systémové terapii metastazujícího melanomu několika účinnými zbraněmi – imunoterapií na principu blokády kontrolních bodů imunity CTLA-4 či PD-1 a cílenou léčbou využívající kombinaci BRAF a MEK inhibitorů k zablokování MAPK signální dráhy u melanomu nesoucího mutace V600 genu BRAF.

Probíhající klinická hodnocení testují účinnost dalších molekul, jako je např. spartalizumab (anti-PD1 protilátka), relatlimab (anti-LAG3 protilátka), bempegaldesleukin,

timsotolimod či monoklonální protilátky namířené proti receptoru CD137. Zkoušeny jsou kombinace preparátů používaných dosud v monoterapii.

Změny v podmínkách úhrady přináší možnosti druhých a následných linií moderní systémové terapie. Kazuistika našeho pacienta prezentuje úspěšnou sekvenční léčbu metastazujícího melanomu za použití obou hlavních léčebných modalit imunoterapie a cílené léčby, včetně studijní léčby, ověřující účinnost intralézionální terapie u metastazujícího melanomu.

LITERATURA

1. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015; 372(21): 2018–28.
2. Krajsová I, Bauer J. Melanom – imunoterapie a cílená léčba. 1. vydání. Praha: Maxdorf, 2017: 382 s.
3. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. Five-year outco-

mes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2019; 381(7): 626–636.

4. Davies MA, Saiag P, Robert C, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(7): 863–873.

5. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018; 19(5): 603–615.