

# Případ značně pokročilého metastatického BRAF-mutovaného maligního melanomu léčeného pembrolizumabem s výbornou léčebnou odpovědí

**David Šulc**

Onkologické oddělení Masarykovy nemocnice, Krajská zdravotní, a. s., Ústí nad Labem

Článek se zabývá problematikou léčby I. linie metastatického BRAF-mutovaného maligního melanomu u pacientky se značně pokročilým onemocněním a významnými komorbiditami. Případ popsáný v článku popisuje praktickou zkušenost s výbornou a rychlou odpovědí na léčbu pembrolizumabem.

**Klíčová slova:** metastatický maligní melanom, mutace BRAF, pembrolizumab.

## A case of fairly advanced metastatic BRAF-mutated malignant melanoma treated with pembrolizumab with an excellent therapeutic response

The article deals with the issue of first-line treatment of metastatic BRAF-mutated malignant melanoma in a female patient with fairly advanced disease and significant comorbidities. The case report describes practical experience with an excellent and rapid response to treatment with pembrolizumab.

**Key words:** metastatic malignant melanoma, BRAF mutation, pembrolizumab.

## Východiska

Metastatický maligní melanom (MM) je onemocnění s velmi závažnou prognózou. V posledních letech však došlo u této diagnózy k zásadnímu pokroku v léčebných možnostech. Vývoj jde prakticky dvěma cestami: inhibicí na úrovni BRAF-MEK kaskády a také cestou nových imunoterapeutik. Inhibitory BRAF/MEK jsou vhodné výhradně pro případy s prokázanou aktivační BRAF mutací. V léčbě MM bez BRAF mutace je pak léčbou volby vždy imunoterapie. V této oblasti je aktuálně na vzestupu možnost léčby PD-1 protilátkami. Několika studiemi fáze 3 byl prokázán výrazný profit při léčbě anti-PD-1 protilátkou (pembrolizumab, nivolumab) oproti léčbě I. linie ipilimumabem (Yervoy). Benefit oproti ipilimumabu je výrazný jak v účinnosti,

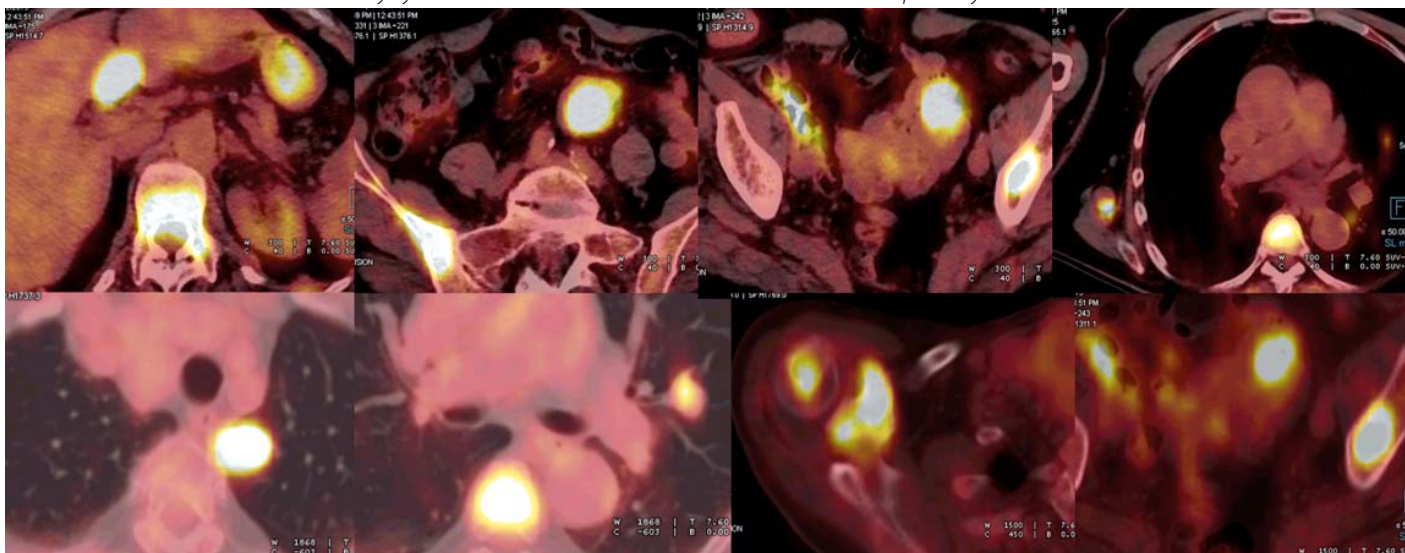
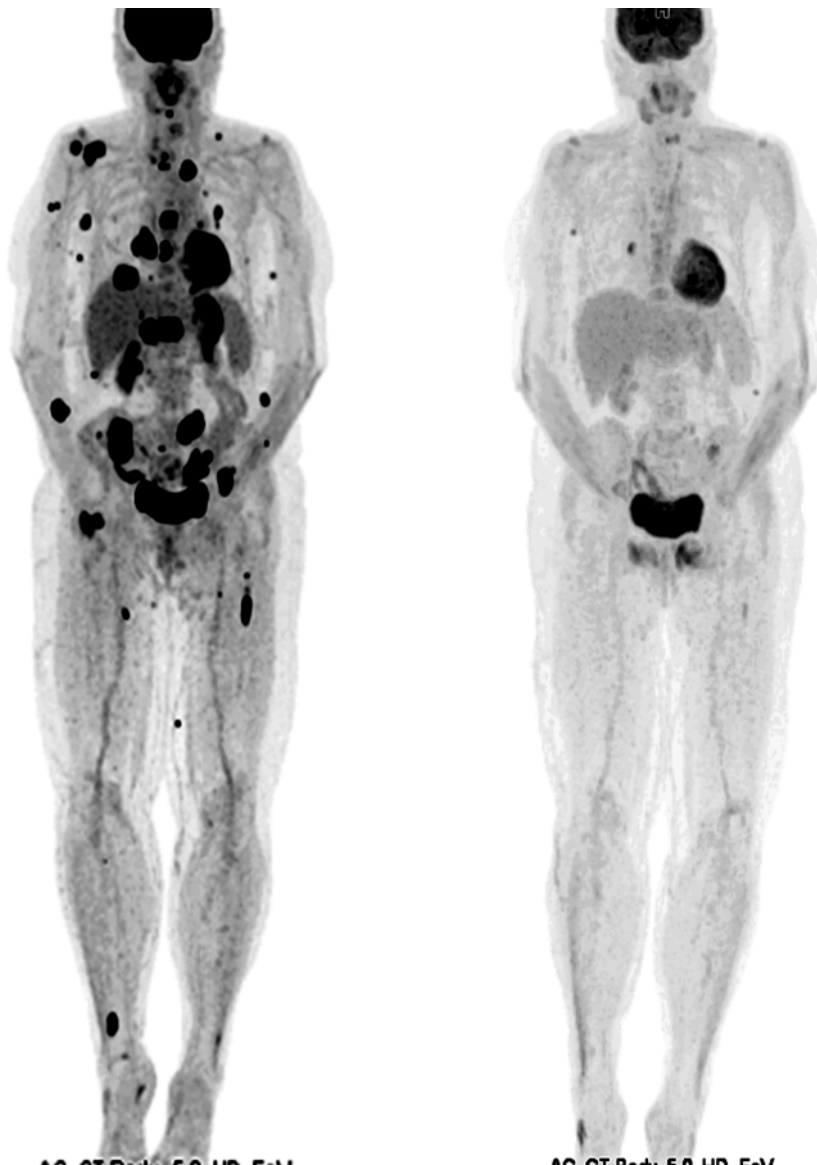
tak v i míře toxicity, která je velkým problémem při léčbě ipilimumabem.

Dosud nevyjasněnou otázkou je pak úloha imunoterapie v léčbě MM s prokázanou přítomností aktivační mutace BRAF. Obecně je akceptováno použití imunoterapie zejména u případů onemocnění s malým objemem metastatického postižení a dalšími příznivými prognostickými faktory, jako je například normální hladina laktátdehydrogenázy (LDH). Naopak v případech, kde je přítomno rozsáhlé metastatické postižení a/nebo vysoká vstupní hladina LDH, je obecně doporučováno zahájení cílené léčby kombinací BRAF inhibitoru s MEK inhibitorem. U této léčby totiž očekáváme rychlý nástup léčebné odpovědi a také vysoké procento léčebných odpovědí. Naopak výhodou

imunoterapie je délka trvání léčebné odpovědi. Zajímavou léčebnou možností je také kombinace imunoterapie anti-PD-1+anti-CTLA-4, tj. léčba nivolumabem v kombinaci s ipilimumabem. V subanalýze studie CheckMate067 je patrný benefit při použití této kombinací léčby oproti samotnému nivolumabu právě v podskupině pacientů s prokázanou přítomností aktivační mutace BRAF. Problematická ale zůstává u této kombinace toxicita ipilimumabu, která výrazně zhoršuje snášenlivost léčby oproti léčbě samotnou anti-PD-1 protilátkou. Jistou kontroverzi lze také vidět v analýze podskupin dle exprese PD-L1, kde se zdá, že z kombinací léčby profitují pouze pacienti s expresí PD-L1 menší než 1%. Následující kazuistika ukazuje na případu pacientky s masivně generalizovaným BRAFmt

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. David Šulc, david.sulc@kzcr.eu  
Onkologické oddělení Masarykovy nemocnice Ústí nad Labem, Krajská zdravotní, a. s.  
Sociální péče 3316, 400 11 Ústí nad Labem-Severní Terasa

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(Suppl. D): 85–88  
Článek přijat redakcí: 6. 4. 2020  
Článek přijat k publikaci: 4. 5. 2020

**Obr. 1.** Mnohočetná ložiska metabolicky vysoce aktivních metastáz na PET-CT fúzních snímcích z poloviny července 2019**Obr. 2.** Přehledové PET-scany na vyšetření před zahájením léčby (polovina července) a při prvním přešetření (polovina listopadu 2019) názorně ukazují výraznou regresi metabolické aktivity původně masivního metastatického postižení

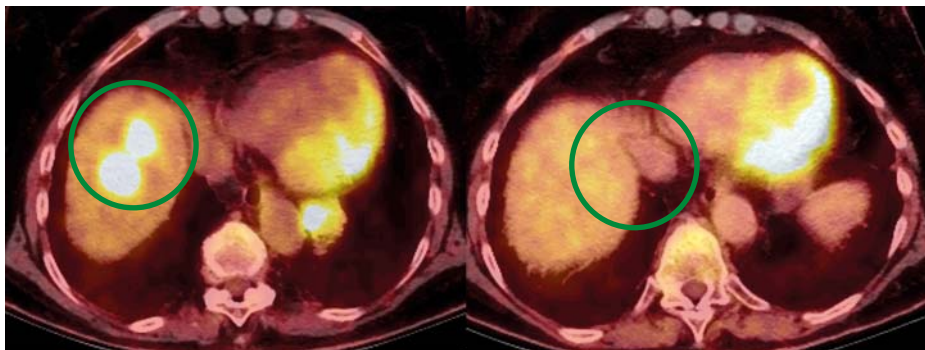
tumorem výbornou odpověď na léčbu samotnou anti-PD-1 protilátkou – pembrolizumabem (Keytruda).

### Popis případu

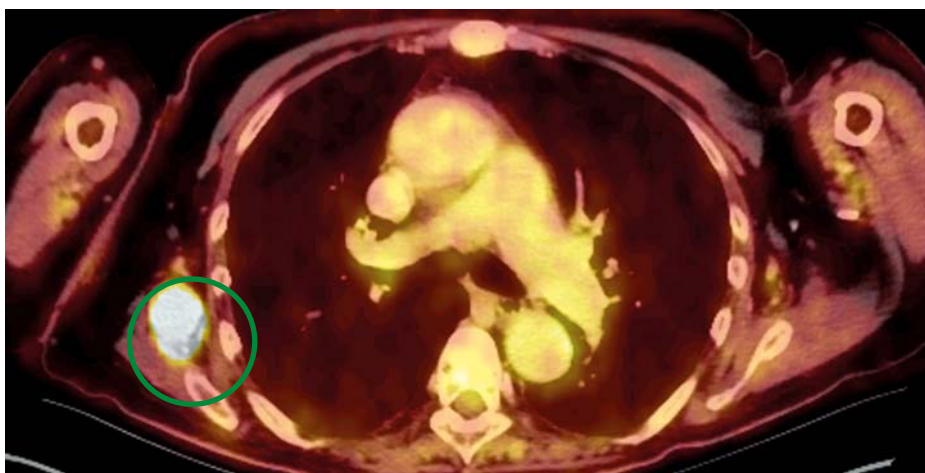
Žena, 67 let, jejíž případ je předmětem této kazuistiky, byla referována do našeho onkologického centra jako generalizovaný maligní melanom v červnu roku 2019. Primární operace pro melanom v oblasti kůže zad vpravo byla provedena v květnu 2018. Histologicky šlo o superficiálně se šířící melanom rostoucí do retikulární dermis s transepidermálním šířením melanocytů, prorůstající až do podkožní tukové tkáně (Breslow 9 mm, Clark v, pT4a). Byla doporučena reexcize a extirpace sentinelové uzliny, což ale bylo komplikováno komorbiditami pacientky. V únoru 2017 totiž u ní byla diagnostikována kombinovaná aortální vada s významnou stenózou na podkladě bikuspidální chlopně. Vada se projevila srdečním selháním s LVEF 35%. Jako řešení této vady byla indikována náhrada aortální chlopně a implantace LK elektrody a RIA-LIMA bypass. Operace byla ale kvůli diagnóze melanomu odložena. Tato nedořešená komorbidita však byla posléze kontraindikací pro radikalizující operaci pro melanom v celkové anestezii. Navíc již v srpnu 2018 byla zjištěna progresse v pravém tříslu a byla naplánována operace v lokální anestezii. K této operaci se ale pacientka nedostavila a zcela přestala spolupracovat s melanomovou komisí naší nemocnice, kde byla sledována.

Na naše oddělení pak byla pacientka referována z Kardiologické kliniky FN Hradec Králové, kde byla připravována k operaci chlop-

**Obr. 3.** PET-CT snímky oblastí dvojice jaterních metastáz na vyšetření před zahájením léčby (polovina července 2019) a při prvním přešetření (polovina listopadu 2019), kde je patrná kompletní regrese postižení jater



**Obr. 4.** Perzistující metabolicky aktivní metastatické ložisko v uzlině pod pravou axillou na PET-CTz konce března 2020; tato lokalita bude indikována k selektivnímu ozáření se záměrem navození abскопálního efektu radioterapie



ně. V rámci předoperačního screeningu bylo provedeno CT plic a zde byla zjištěna vícečetná metastatická ložiska obou plic vzhledu metastáz, dále pak zvětšený pravý lalok štítné žlázy, patologická uzlina v pravé axile a byla zachycena i dvojice metastáz jater.

Operace chlopně byla kontraindikována a pacientka byla odeslána do naší ambulance.

U pacientky jsme zajistili vstupní celotělové PET/CT a MR mozku a byla také vyžádána analýza BRAF. Bez ohledu na její výsledek byla ale vzhledem k prokázanému srdečnímu selhání kontraindikována léčba BRAF+MEK inhibitory a pacientku jsme proto indikovali k imunoterapii pembrolizumabem. Až po zahájení systémové léčby jsme obdrželi výsledek analýzy BRAF, kde byla prokázána mutace BRAF v kodonu V600.

## Průběh léčby

Pacientka absolvovala celotělové PET/CT s FDG v polovině července 2019, a tento potvrdil masivní generalizaci onemocnění. Byla zjištěna mnohočetná ložiska hypermetabolizmu glukózy v játrech, plicích, skeletu, kostní dřeni, dutině

břišní, měkkých tkáních svalů a podkožního tuku, štítné žlázy, lymfatických uzlinách, a v pravé síni srdeční. Celkem tedy bylo postiženo 9 orgánových lokalit. MR mozku bylo bez průkazu meta. Laboratorní hodnoty byly v mezích normy, až na hladinu LDH, která byla mírně elevována (4,80  $\mu$ kat/l). Celkový stav pacientky byl dobrý, pacientka byla prakticky asymptomatická, ECOG PS = 0. Fyzikálním vyšetřením byla vstupně patrná malá podkožní metastáza v oblasti levého předloktí.

Léčba Keytrudou byla zahájena 15. 7. 2019, v dávce 200 mg à 3 týdny, od třetí aplikace byla aplikována dávka 400 mg à 6 týdnů. V léčbě touto dávkou pokračuje pacientka doposud, poslední, osmá aplikace byla podána 30. 3. 2020.

## Hodnocení snášenlivosti léčby

Léčbu Keytrudou jak v dávce 200 mg, tak i 400 mg pacientka snáší subjektivně výborně. Pouze po první aplikaci pozorovala mírnou únavu, nechutenství a svědění kůže. Tyto příznaky záhy vymizely. Z laboratorních nežádoucích

účinků je nutno uvést výskyt hyperthyreózy. Tato byla zjištěna v prosinci 2019, tj. po 5 měsících léčby. Pacientka byla vyšetřena v endokrinologické ambulanci, byla diagnostikována autoimunitní thyreotoxikóza. Tato byla zcela asymptomatická a nebyl tedy důvod k přerušení léčby. Byla zahájena léčba Thyrozolem. Po léčbě došlo k postupné úpravě laboratorních parametrů do normy a dávka Thyrozolu byla snížena, pacientka nyní užívá ½ tbl (5 mg) 2x týdně. Celkově snášenlivost léčby hodnotíme jako výbornou, a doposud nebyl důvod k žádné redukci anebo odkladu léčby.

## Hodnocení léčebného efektu

Klinicky byla již po první aplikaci patrná regrese podkožního infiltrátu na levém předloktí. V odběrech před třetí aplikací došlo také k normalizaci hladiny LDH a tato zůstává v normě až doposud. Radiologická zhodnocení jsou, stejně jako jako vstupní vyšetření, prováděna na PET-CT. První kontrolní PET-CT bylo provedeno v polovině listopadu 2019 a byla zjištěna výrazná regrese metastatického postižení ve všech lokalitách. Nová ložiska nebyla nalezena. Přetrvává aktivita v uzlině pravé axily, v pravé síni srdeční a ve skeletu vč. kostní dřeni. Druhé kontrolní PET-CT bylo provedeno na konci března 2020. Zde byl konstatován stacionární nález oproti listopadovému vyšetření a trvá tedy výrazná regrese oproti vstupnímu nálezu. Jedno z ložisek, konkrétně uzlina v pravé axile se mírně zvětšila, naopak ve skeletu došlo k další regresi. Je proto nyní plánováno selektivní ozáření ložiska v pravé axile v hypofrakcionaci, s potenciálem navození abскопálního efektu radioterapie.

## Závěr

Uvedený případ je zajímavý tím, že poukazuje na výbornou účinnost pembrolizumabu u pacientky, u které bychom standardně volili do první linie spíše možnost cílené léčby BRAFi+MEKi. Vzhledem ke komorbiditám pacientky byla ale zvolena možnost léčby pembrolizumabem, a bylo dosaženo efektu přinejmenším srovnatelného s tím, jaký bychom očekávali u BRAFi+MEKi terapie. Další léčebnou alternativou by mohla být kombinace anti-PD-1 s anti-CTLA-4, která je doporučována v případech s velkým rozsahem onemocnění. Nicméně tato léčebná možnost vykazuje vysokou míru



## SDĚLENÍ Z PRAXE

PŘÍPAD ZNAČNĚ POKROČILÉHO METASTATICKÉHO BRAF-MUTOVANÉHO MALIGNÍHO MELANOMU LÉČENÉHO PEMBROLIZUMABEM S VÝBORNOU LÉČEBNOU ODPOVĚDÍ

toxicity a přínos přidání ipilimumabu oproti léčbě samotnou anti-PD-1 protilátkou je například u případů s expresí PD-L1 pochybný. Na tomto

případě jsme si potvrdili, že snášenlivost i efektivita léčby samotnou anti-PD-1 protilátkou je výborná, a i samotnou pacientkou je kvalita ži-

vota hodnocena jako excelentní. Je tedy zřejmé, že volba pembrolizumabu do první linie léčby byla v tomto případě optimální.

## LITERATURA

1. Robert C, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma (KEYNOTE-006 trial), *N Engl J Med* 2015; 372: 2521–2532.
2. James Larkin FRCP, et al. Five-Year Survival with Combined

Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2019; 381: 1535–1546.

3. Schadendorf D, Long GV, Stroiakovski D, et al. Three-year pooled analysis of factors associated with clinical outcomes

across dabrafenib and trametinib combination therapy phase 3 randomised trials. *Eur J Cancer* 2017; 82: 45–55.