

Kazuistika pacienta s metastazujícím maligním melanomem léčeným pembrolizumabem

MUDr. Alena Fialová, doc. MUDr. Monika Arenbergerová, Ph.D.

Dermatovenerologická klinika, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady v Praze

Východiska: Prognóza pacientů s maligním melanomem je nepříznivá. Léčba pembrolizumabem vede k prodloužení doby života.

Popis případu: Pacient s metastazujícím maligním melanomem ve stadiu IV s negativní mutací BRAF léčený pembrolizumabem s kompletní léčebnou odpovědí.

Závěr: Naše kazuistika poukazuje na dobrou léčebnou odpověď při léčbě pembrolizumabem.

Klíčová slova: kazuistika, metastazující maligní melanom, imunoterapie, checkpoint inhibitors, pembrolizumab, radioterapie.

Case report of a patient with metastatic malignant melanoma treated with pembrolizumab

Background: The prognosis of patients with malignant melanoma is poor. Treatment of pembrolizumab leads to prolonged life.

Case: The patient with metastatic malignant melanoma stage IV with negative BRAF mutation treated with pembrolizumab with a complete response.

Conclusion: Our case report highlights the good responses at treatment of pembrolizumab.

Key words: case report, metastatic malignant melanoma, immunotherapy, checkpoint inhibitors, pembrolizumab, radiotherapy.

Úvod

Za posledních 10 let se porozumění imunitní odpovědi na nádorové buňky značně prohloubilo, a to vedlo k vývoji velkého počtu imunoterapeutických strategií (1, 2). Průměrná doba přežití se pohybuje mezi 6–9 měsíci a pouze 5 % nemocných přežívá 5 let. K léčebným možnostem metastazujícího maligního melanomu patří chirurgická léčba, imunoterapie, cílená léčba inhibitory MAK kinázové signální dráhy, chemoterapie či radioterapie. Velkým milníkem v léčbě metastazujícího maligního melanomu se stala právě imunoterapie, představovaná tzv. checkpoint inhibitory. Působí jako kontrolní body imunitní reakce. Do této skupiny patří pembrolizumab. Pembrolizumab je monoklonální protilátka receptoru pro PD 1, membránový protein programované buněčné smrti. Jeho zablokování pozitivně reguluje funkci T-lymfocytů v protinádorové aktivitě. K nejčas-

tějším nežádoucím účinkům pembrolizumabu patří únava, pruritus, exantém, průjem a atalgie. V studii KEYNOTE-002, jejíž recentní výsledky byly prezentovány na ESMO 2016, bylo prokázáno prodloužení PFS oproti chemoterapii. Medián celkového přežití pro pembrolizumab 2 mg/kg, pembrolizumab 10 mg/kg a chemoterapii byl 13,4; 14,7 a 11 měsíců (3, 4). Ve studii fáze III KEYNOTE-006 měl pembrolizumab signifikantně delší PFS a zlepšení OS ve srovnání s ipilimumabem (5, 6).

Popis případu

67letý pacient se dostavil na naše pracoviště pro 2 měsíce zvětšující se pigmentovou lézi na temeni hlavy. Z excize v únoru 2015 byl histologicky potvrzen nodulární maligní melanom, Breslow 3,1 mm, s ulcerací (T3bN0M0, stadium IIb) (obrázek 1). Z osobní anamnézy trpí pacient na epilepsii léčenou antiepileptiky a dále je léčen pro arteri-

ální hypertenzi a srdeční arytmií. V červnu 2015 prodělal reexcizi jizvy na temeni hlavy a excizi 4 satelitních ložisek maligního melanomu s vyšetřením SLN (sentinelové lymfatické uzliny) na krku laterálně vlevo s potvrzením metastázy i do SLN (T3b, N3, M0, stadium IIIC). Na konci června 2015 se opět dostavil již pro mnohočetné lividně zbarvené papuly a nodosity charakteru metastáz v oblasti jizvy na temeni hlavy a krční nádorovou lymfadenopatií potvrzenou sonograficky a CT vyšetřením (obrázek 2). Molekulární genetické vyšetření neprokázalo mutaci genu BRAF a potvrdilo expresi PD-1. Vzhledem ke stadiu IV maligního melanomu (neresekovatelné kožní metastázy na temeni hlavy a nádorová lymfadenopatie na krku bilat.) byly podány od 08/2015 do 10/2015 4 cykly ipilimumabu 3 mg/kg. Během léčby anti-CTLA-4 protilátkou nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky. Zároveň během léčby ipilimumabem byla doplněna paliativní radioterapie kožních

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Alena Fialová, a.fialova11@gmail.com

Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FNKV, Šrobárova 50, 100 34 Praha 10

Převzato z: Onkologie 2017; 11(2): 92–95

Článek přijat redakcí: 22. 3. 2017

Článek přijat k publikaci: 31. 3. 2017

Obr. 1. Klinický obraz před zahájením léčby ipilimumabem. Foto: doc. MUDr. Monika Arenbergerová



Obr. 4. Klinický obraz pacienta po čtvrté infuzi pembrolizumabu v dávce 2 mg/kg podávané každé 3 týdny dokumentuje výraznou klinickou regresi kožních metastáz. Foto: doc. MUDr. Monika Arenbergerová



Obr. 2. Klinický obraz ve 12. týdnu kombinované léčby ipilimumabem s radioterapií zachycující klinickou progresi. Foto: doc. MUDr. Monika Arenbergerová



Obr. 5. Regrese kožních metastáz maligního melanomu, 25. cyklus pembrolizumab



Obr. 3. Klinický obraz pacienta po čtvrté infuzi pembrolizumabu v dávce 2 mg/kg podávané každé 3 týdny dokumentuje výraznou klinickou regresi kožních metastáz. Foto: doc. MUDr. Monika Arenbergerová



Obr. 6. Regrese kožních metastáz maligního melanomu, 25. cyklus pembrolizumab



a podkožních metastáz na temeni hlavy vpravo v celkové dávce 39 Gy (13 frakcí Co 60). Při kontrolním klinickém vyšetření v říjnu 2015 došlo k progresi kožních a podkožních metastáz na temeni hlavy více vlevo a na CT vyšetření byla patrná progresse velikosti metastaticky postižených plicních uzlin a dále nově byla popsána mediastinální a hilová lymfadenopatie (obrázek 4). Nález byl hodnocen jako progresse onemocnění dle irRC (immune-related response criteria). V 10/2015 byla provedena paliativní radioterapie kožních a podkožních metastáz na temeni hlavy vlevo v celkové dávce 39 Gy (13 frakcí Co 60) a zároveň byl pacient

zařazen do specifického léčebného programu se zahájením terapie protilátkou anti-PD-1, pembrolizumabem 2 mg/kg. V průběhu prvních devíti týdnů docházelo k úbytku tumorové masy na temeni hlavy (obrázky 3, 4). V 12/2015 byla odebrána biopsie ze zbylých pigmentových ložisek, která neprokázala přítomnost nádorových buněk. Kontrolní CT po 3 měsících ukázalo regresi krční lymfadenopatie, přetrvávaly metastázy v plicích a hilová lymfadenopatie. V červnu 2016 CT vyšetření neprokázalo přítomnost metastatického postižení. V 08/2016 se vyskytla ložiska vitiliga na dorsech rukou a předloktích závažnosti stupně 1. V laboratorním obraze během léčby přetrvává eozinofilie závažnosti stupně 1–2. Došlo k pokle-

su hladin LDH a CRP. K březnu 2017 pacient pokračuje v léčbě pembrolizumabem, prodělal 25. cyklus léčby a doposud je v remisi nádorového onemocnění (obrázky 5, 6). Léčbu nebylo nutno přerušovat pro nežádoucí účinky.

Diskuze

Léčba pacienta pembrolizumabem potvrdila výsledky publikovaných studií. I přes selhání léčby imunoterapie ipilimumabem měl pacient léčebnou odpověď na pembrolizumab. Pozitivním prediktivním ukazatelem byla pozitivita exprese PD-1 (7). Zároveň v průběhu léčby byla zaznamenána eozinofilie, která se ukazuje

dle restrospektivní studie rovněž jako pozitivní prediktivní faktor dlouhodobé kontroly onemocnění (8). Kompletní nebo částečná odpověď je spojená s vyšším výskytem vitiliga, které se u našeho pacienta vyskytlo (9). Kombinace radioterapie a checkpoint inhibitorů vede k synergistickému efektu (10).

LITERATURA

1. Drake CG, Jaffee E, Pardoll DM. Mechanisms of immune evasion by tumors *Adv Immunol* 2006; 90: 51–81.
2. Finn OJ. Immuno-oncology: understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer. *Ann Oncol* 2012; 23(Suppl. 8):viii6–viii9.
3. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 908.
4. Hamid O, Puzanov I, Dummer R, et al. Final overall survival for KEYNOTE-002: pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melano-

Závěr

Metastazující maligní melanom má špatnou prognózu, ale zavedení terapie tzv. checkpoint inhibitorů vedlo k průlomům v jeho léčbě po standardně podávané chemoterapii. Užívání pembrolizumabu vede k prodloužení celkové doby přežití. Synergistický efekt kombinace

radioterapie s imunoterapií představuje další léčebnou modalitu v léčbě metastazujícího maligního melanomu vedoucí k lepším výsledkům. Hledání biomarkerů léčebné odpovědi do budoucna může určit léčebnou strategii maligního melanomu a určit vhodného pacienta k léčbě imunoterapií.

- ma. Abstract 11070, presented at the 2016 European Society for Medical Oncology meeting.
5. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372: 2521.
6. Schachter J, Ribas A, Ling GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: Final overall survival analysis of KEYNOTE-006. Abstract 9504, American Society of Clinical Oncology 2016 annual meeting.
7. Daud AI, Wolchok JD, Robert C, et al. Programmed death-ligand 1 expression in response to the anti-programmed death 1 antibody pembrolizumab in melanoma. *J Clin Oncol* 2016.

8. Changes in blood eosinophilia during anti-PD1 therapy as a predictor of long term disease control in metastatic melanoma. 2015 ASCO Annual Meeting Poster Session, *J Clin Oncol* 33, 2015; (Suppl; abstr 9069).
9. Hua C, Boussemart L, Mateus C, et al. Association of Vitiligo With Tumor Response in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Pembrolizumab. *JAMA Dermatol*. 2016; 152(1): 45–51. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.2707. PubMed PMID: 26501224.
10. Esposito A, Criscitiello C, Curigliano G. Immune checkpoint inhibitors with radiotherapy and locoregional treatment: synergism and potential clinical implications. *Curr Opin Oncol*. 2015; 27(6): 445–451.