

# Sekvenční léčba pokročilého melanomu - kazuistika

doc. MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.

MOÚ Brno

# Systémová léčba pokročilého maligního melanomu

## Dva základní pilíře

- Imunoterapie s checkpoint inhibitory (anti-CTLA-4, anti-PD-1) – přesvědčivá data stran dlouhodobého přežití -> revoluce v léčbě zhoubných nádorů
- Cílená léčba s BRAF a MEK inhibitory – vysoká četnost léčebných odpovědí a rychlý nástup účinku

Hledání optimální kombinace a sekvence s cílem zvýšit účinnost bez navýšení toxicity

Intenzivní výzkum v oblasti nových léků – klinické studie

# Kazuistika

- Muž, rok narození 1973
- RA: onkologicky nevýznamná
- OA: hypertenze, hyperlipidemie, vertebrogenní algický syndrom, stp. operaci menisku levého kolene
- FA: Lipertance tbl. 20/10/5mg 1-0-0
- Alergie: neudává
- Abusus: kouří 15-20 cig/den cca 32 let, alkohol příležitostně,
- PSA: dělník, žije s manželkou a 2 dětmi

# Onkologická diagnóza

• PET/CT 22.9.2021

- Melanomová komise 9/2021 – odeslán po excisi melanomu zad lumbálně vlevo (extramurálně), histologicky: nodulární maligní melanom, Clark V, Breslow 8,2 mm, 6 mit/mm<sup>2</sup>, satelit 2 mm od linie, okraj 2 mm, spodina 0,5 mm
- PET/CT vyš. včetně mozku dne 22.9.2021 - paket patol. LU v levé axile a pod levým pectorálním svalem, susp. patol. ložisko ve slezině (mediokaudálně od hilu) a drobné sklerotické ložisko pravé lopatky, jinde bez metastáz => vzdálená diseminace nejistá, indikována reexcise jizvy + disekce uzlin levé axily
- Histologie: jizva bez rezidua melanomu, LU levé axily: 15x metastáza melanomu bez extrakapsulární propagace, 15/27, přítomna mutace BRAF V600
- Dg: Maligní melanom zad, regio lumbalis l.sin., pT4b pN3c (15/27 + satelit) MX (susp. slezina a skelet - drobné sklerotické ložisko pravé lopatky), st. IV?, mutace BRAF V600 pozit., dg. 9/2021



# Klinický stav, laboratoř a staging po operaci v 11/2021

- KI 100%, jen citlivost jizvy levé axily po operaci
- Laboratorní vyšetření poč. 11/2021: KO+diff. v normě, CRP v normě, LDH v normě, lehká elevace jaterních testů (AST 0,92  $\mu$ kat/l, ALT 1,41  $\mu$ kat/l, GGT 2,01  $\mu$ kat/l), S100b v normě, jinak norma
- Pooperační CT vyšetření hrudníku, břicha a pánve dne 31.10.2021: tři metastatická ložiska ve slezině velikosti 10-20mm (jednoznačná progrese ve srovnání s předoperačním PET/CT vyšetřením), ložisko pravé lopatky bez progrese – stadium IV, M1c

# Jaký postup byste nyní doporučili, stádium IV (M1c)?

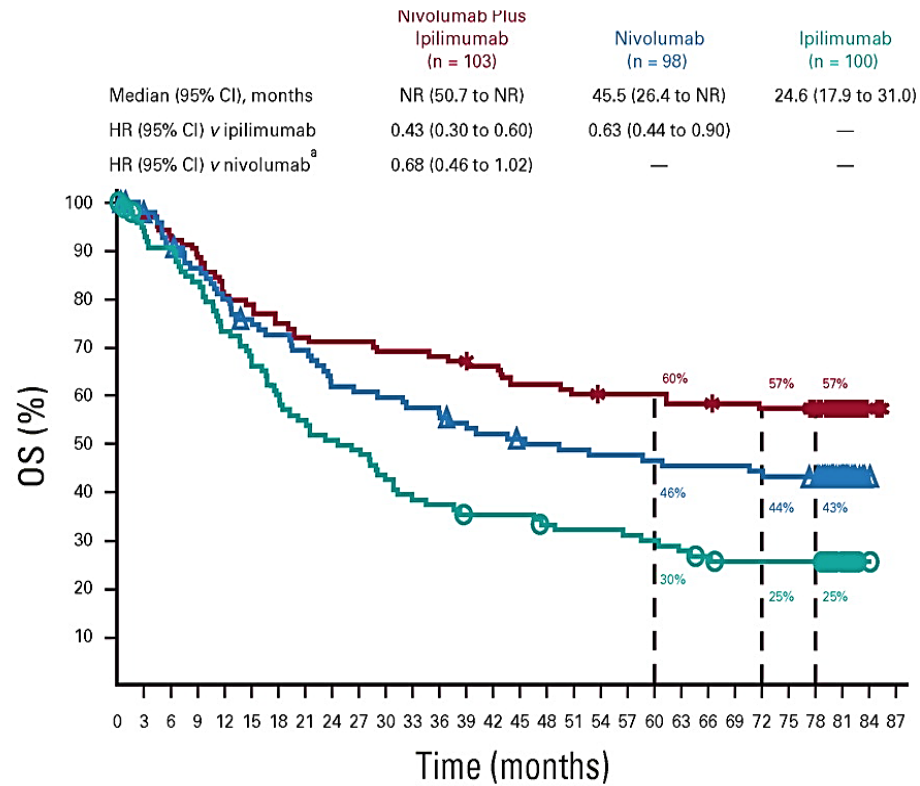
- 1. imunoterapie – monoterapie s anti-PD-1 protilátkou (nivolumab nebo pembrolizumab)
- 2. imunoterapie – kombinace nivolumab + ipilimumab
- 3. cílená léčba – kombinace BRAF a MEK inhibitoru (dabrafenib + trametinib, encorafenib + binimetinib, vemurafenib + cobimetinib)
- 4. splenektomie +/- RT možné kostní metastázy + systémová léčba

# Komentář

- Vzhledem k mladému věku, výbornému klinickému stavu, asymptomatickému onemocnění, přítomnému progredujícímu viscerálnímu postižení, možné kostní metastáze a předpokladu další diseminace je vhodné zvažovat up-front systémovou léčbu.
- V současnosti je v těchto případech více preferována imunoterapie nad cílenou léčbou, ale optimální sekvence je stále předmětem diskusí.
- Pokud má pacient přítomnou mutaci onkogenu BRAF V600, má z pohledu dlouhodobé kontroly onemocnění nejlepší výsledky kombinace nivolumab + ipilimumab, ale za cenu významné toxicity.

# CheckMate 067: 6,5letá data dle mutace BRAF

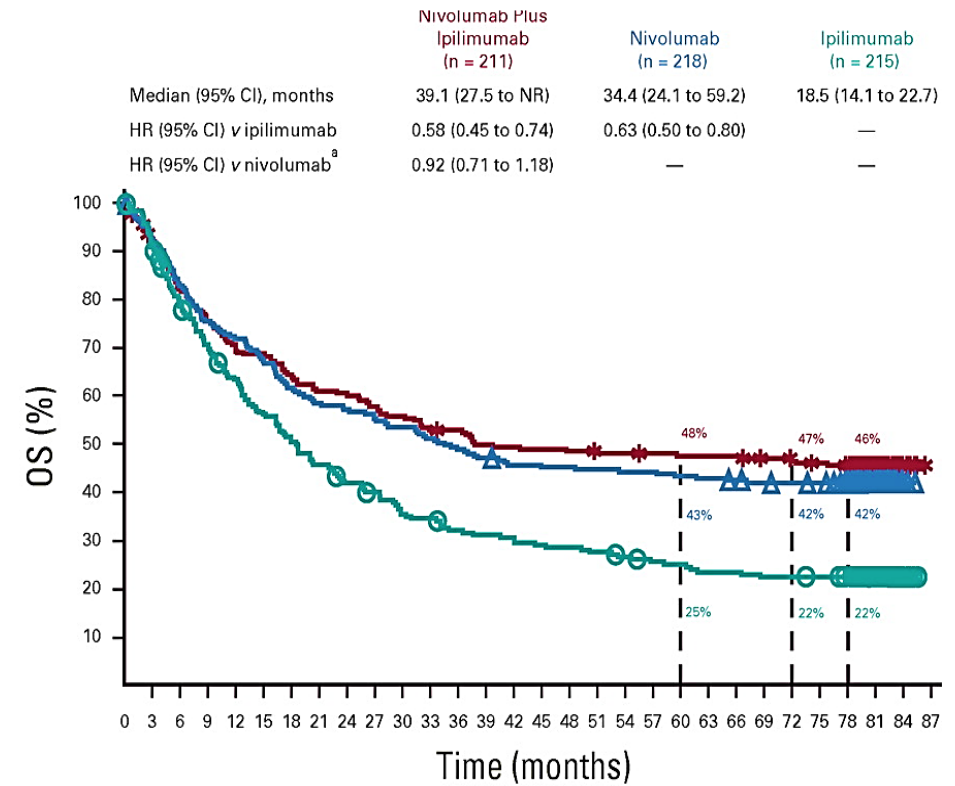
## BRAF mutovaný melanom



No. at risk:

|                           |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |
|---------------------------|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|
| Nivolumab plus ipilimumab | 103 | 99 | 96 | 91 | 83 | 80 | 77 | 74 | 73 | 73 | 71 | 71 | 70 | 69 | 67 | 63 | 63 | 61 | 60 | 60 | 60 | 58 | 58 | 57 | 56 | 56 | 51 | 29 | 3 | 0 |
| Nivolumab                 | 98  | 93 | 86 | 81 | 75 | 69 | 67 | 64 | 57 | 56 | 55 | 53 | 52 | 48 | 47 | 45 | 44 | 43 | 42 | 42 | 41 | 40 | 40 | 40 | 39 | 38 | 37 | 17 | 1 | 0 |
| Ipilimumab                | 100 | 91 | 88 | 81 | 71 | 64 | 58 | 53 | 49 | 47 | 41 | 37 | 36 | 33 | 33 | 33 | 30 | 29 | 29 | 28 | 27 | 25 | 23 | 21 | 21 | 21 | 21 | 11 | 1 | 0 |

## BRAF nemutovaný melanom



No. at risk:

|                           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |
|---------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|
| Nivolumab plus ipilimumab | 211 | 193 | 169 | 157 | 144 | 142 | 133 | 127 | 126 | 120 | 116 | 110 | 109 | 103 | 102 | 101 | 100 | 98 | 98 | 97 | 96 | 96 | 95 | 93 | 91 | 89 | 87 | 37 | 7 | 0 |
| Nivolumab                 | 218 | 199 | 180 | 164 | 156 | 145 | 134 | 127 | 124 | 119 | 116 | 111 | 106 | 102 | 98  | 97  | 97  | 96 | 95 | 95 | 93 | 92 | 90 | 88 | 87 | 86 | 80 | 42 | 2 | 0 |
| Ipilimumab                | 215 | 194 | 165 | 146 | 132 | 117 | 105 | 95  | 86  | 81  | 72  | 70  | 64  | 62  | 61  | 58  | 57  | 55 | 52 | 49 | 48 | 45 | 45 | 43 | 43 | 42 | 40 | 21 | 6 | 0 |

# I. linie systémové léčby

- Kombinace nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg , start 1. cyklu dne 9.11.2021, NUL pruritus G1, 2. cyklus dne 30.11.2021, 3. cyklus dne 21.12.2021
- Akutní příjem dne 25.12.2021 pro GIT toxicitu: irAE- průjem G3. Kultivace stolice + klostridiový toxin a antigen negativní, sigmoideoskopie se zanícenou sliznicí, bez ulcerací, v úvodu kortikoterapie - Solumedrol 125 mg i.v. (1 mg/kg/den), pak převeden na Prednison tbl. 20 mg 3-2-0, přechodně parenterální výživa
- Stav pacienta se postupně upravuje, postupně vysazován prednison, rozvíjí se hypothyreóza, nasazen Euthyrox tbl. 50 ug 1-0-0.

# Přešetření dne 15.2.2022 (celotělové PET/CT)

- Bez patologické lymfadenopatie v levé axile, regrese patol. ložisek ve slezině (v parenchymu jen naznačená drobná cca tři hypodenzní ložiska do 5mm - regrese nálezu), drobné ložisko pravé lopatky v kompletní regresi
- Laboratoř: v normě, včetně CRP, LDH, S100b
- Klinicky bez potíží, KI 100%

- Snímek PET/CT z 15.2.2022



# Další průběh onemocnění – relaps v mozku v 5/2022

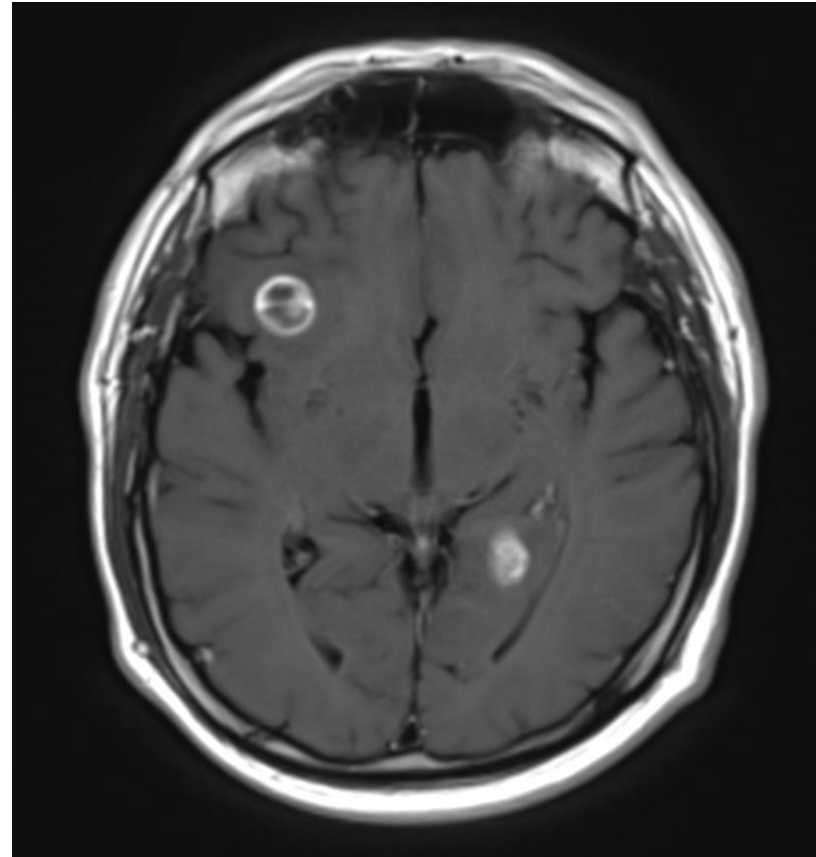
- PET/CT: Intrakraniálně nově minimálně 2 MTS ložiska - frontálně vpravo prstenčitá léze cca 17 mm v průměru. Další zřetelná MTS léze je frontálně vlevo pod kalvou nad úrovní postranních komor - má cca 9 mm v průměru. V okolí obou MTS je malý kolaterální edém. Vymizení aktivity ložisek ve slezině.
- MR mozku: supratentorialně patrné zčásti prokrvácené MTS ložisko F vpravo 19mm s perifokálním edémem, další pak O vlevo 14mm s edémem v okolí. Dále drobný fokus sycení korově F vlevo 3mm. Oboustranně jsou patrné supratentorialně vícečetná asignální ložiska do 5mm, v.s. prokrvácená MTS ložiska.
- Klinicky KI 100%, asymptomatické MTS mozku, bez neurol. deficitu

# Další průběh onemocnění – relaps v mozku v 5/2022

- PET/CT 6.5.2022



- MR mozku 26.5.2022



# Jaký by byl Váš další postup?

- 1. ozáření celé mozkovny a symptomatická léčba
- 2. stereotaktická radioterapie/radiochirurgie a systémová léčba
- 3. samotná systémová léčba
- 4. samotná stereotaktická radioterapie/radiochirurgie

# Komentář

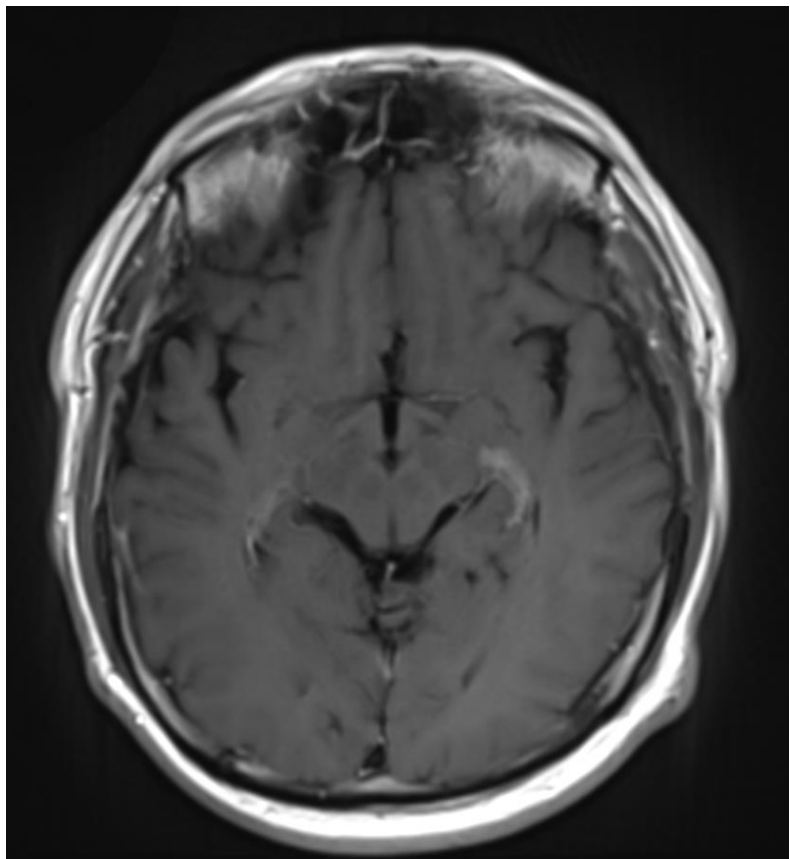
- Vzhledem k velikosti, počtu a lokalizaci mozkových metastáz je nejlepší lokální metodou v daném případě stereotaktická radioterapie.
- Pro vysoce pravděpodobné další drobné MTS v mozku (i mimo mozek) je vhodná také systémová léčba.
- Nejlepší výsledky pro léčbu mozkových metastáz melanomu má kombinace nivolumab + ipilimumab. Pacient ale tuto léčbu měl, byla efektivní mimo CNS, ale v CNS došlo k relapsu onemocnění za 5 měsíců po poslední dávce. Navíc se vyvinula toxicita – průjem G3 s nutností předčasného ukončení a podávání vysokých dávek kortikoidů.
- Proto je vhodné zvážit systémovou léčbu s jiným mechanismem účinku (BRAF + MEK inhibitory).

# Léčba pacienta

- V 6/2022 proběhla stereotaktická radioterapie na oblast mozkových lézí - F vpravo, O vlevo, F vlevo. Byla aplikována dávka 3x9 Gy technikou IMRT na lineárním urychlovači o energii 6 MV. Léčbu pacient zvládl bez obtíží.
- Podána žádost na kombinaci BRAF a MEK inhibitoru (dabrafenib + trametinib) – schváleno.
- Start II. linie systémové léčby dabrafenib + trametinib dne 28.6.2022 (léčen dosud)
  - dosaženo kontroly onemocnění v CNS – kompletní regrese metastáz, pacient je asymptomatický stran mozkového postižení, extrakraniálně také trvá kompletní remise onemocnění, výborná kvalita života.

# Efekt II. linie léčby dabrafenib + trametinib, start dne 28.6.2022, léčba dosud

- MR mozku 13.2.2024



- PET/CT vyš. 20.3.2024



# Závěr

- Moderní léčba maligního melanomu významně zlepšila prognózu pacientů s pokročilým onemocněním.
- Léčba mozkových metastáz je často problematická a vyžaduje multidisciplinární přístup.
- Ze systémové léčby má nejlepší data z pohledu dlouhodobé kontroly onemocnění kombinovaná imunoterapie (režim nivolumab + ipilimumab).
- Náš pacient je důkazem toho, že i cílená léčba s BRAF a MEK inhibitory může být vysoce efektivní a může zajistit dlouhodobou kontrolu onemocnění s dobrou kvalitou života.